

MİDE ADENOKANSERLERDE ALFAFETOPROTEİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Merve KILINÇ ÖZER

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Sezgin VATANSEVER

İZMİR – 2020

MİDE ADENOKANSERLERDE ALFAFETOPROTEİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Merve KILINÇ ÖZER

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Sezgin VATANSEVER

İZMİR – 2020

I. ÖNSÖZ

Çalışmamın hazırlanmasında çok büyük emeği olan; değerli eleştirileriyle çalışmama ışık tutan, karşılaştığım tüm engelleri aşmamda engin deneyimleriyle yardım eden değerli hocam Doç. Dr. Sezgin Vatansever'e,

Asistanlığım boyunca bana sonsuz emeği geçen, hekim olma bilincini aşıl原因 ve meslek hayatım boyunca hatırlayacağım deneyim ve bilgi paylaşımları başta değerli anabilim dalı hocamız Prof. Dr Servet AKAR'a, klinik şefimiz Uzm Dr. Mehmet SONBAHAR'a, İç hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi hocalarıma;

Asistanlık süresince beraber çalışma fırsatı bulduğum birlikte deneyim kazandığımız uzmanlarıma, asistan arkadaşlarıma;

Hayatım boyunca sevgi ve desteklerini hep hissettiğim, emeklerinin karşılığını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim sevgili annem Melek KILINÇ, aynı hastanede birlikte asistan eğitimi aldığım asistanlık sürecini beraber deneyimlediğim babam Uzm Dr. Güven KILINÇ'a, kardeşim Ayça KILINÇ'a ve tüm zorlu süreçlerimde anlayışı ve sevgisiyle en büyük destekçim olan hayat arkadaşım Ali Özer'e ;

sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Merve KILINÇ ÖZER

II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ	iii
II. İÇİNDEKİLER.....	iv
III. SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
IV. ŞEKİLLER, RESİMLER ve GRAFİKLER TABLOSU	viii
V. TABLOLAR.....	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Mide Kanseri Epidemiyolojisi.....	3
2.1.1. Mide kanseri insidansı	3
2.1.2. Coğrafik Değişiklikler	3
2.1.3. Göç Değişiklikleri	3
2.1.4. Histoloji Paternin Değişikliği	4
2.2. Mide Kanseri Etiyolojisi.....	4
2.2.1. İntestinal Tip Kanserler İçin Prekürsör Lezyonlar	5
2.2.2. Çevresel Risk Faktörleri	7
2.2.3. Konak ilişkili faktörler	8
2.2.4. Mide ülseri	10
2.3. Mide Kanseri Klinik Özellikleri.....	10
2.4. Mide kanseri Tanı.....	12
2.5. Mide Kanseri Sınıflaması	15
2.5.1. Lauren Sınıflaması	16
2.5.2. WHO Sınıflaması (104).....	17
2.5.3. Proksimal-Distal Mide Kanseri.....	17
2.6. Mide Kanserlerinin Yayılım Şekilleri	18
2.6.1. Direkt yayılım	18
2.6.2. Peritoneal yayılım	18
2.6.3. Hematojen yayılım	18
2.6.4. Lenfatik yayılım.....	18
2.7. Mide kanseri evreleme.....	19
2.7.1. Preoperatif Değerlendirme.....	25
2.8. Mide Kanserinde Tümör Belirteçleri.....	27
2.8.1. CEA ve CA19-9	27
2.9. Mide kanserinde Tedavi	29
2.9.1. Erken Evre Mide Kanserinde Tedavi	29

2.9.2.	İleri Evre Mide Kanserinde Tedavi.....	30
2.10.	Mide Kanserinde Prognoz.....	30
2.10.1.	Kişiye Ait Faktörler.....	31
2.10.2.	Tümör İle İlişkili Faktörler.....	31
2.11.	Alfafetoprotein.....	32
3.	GEREÇ ve YÖNTEM.....	36
3.1.	Hasta Grubu.....	36
3.2.	İstatistiksel Analiz.....	37
4.	BULGULAR.....	38
5.	TARTIŞMA.....	44
6.	SONUÇ.....	49
7.	ÖZET.....	50
8.	SUMMARY.....	52
9.	KAYNAKLAR.....	54
10.	EKLER.....	68
10.1.	Ek-1: Etik Kurul Onayı.....	68
10.2.	Ek -2 : Test Örneği.....	70

III. SİMGELER VE KISALTMALAR

AFP	: Alfa-Fetoprotein
AFPGC	: Alfafetoprotein Üreten Gastric Kanser
AJCC	: Amerikan Ortak Kanser Ortak Komitesi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CA 125	: glikoprotein CA 125 Antijeni
CA 19-9	: Karbonhidrat Antijeni 19-9
CA72-4	: Kanser Antijeni 72-4
CEA	: Karsinoembriyonik Antijen
EBV	: Ebstein Barr Virüsü
EGB	: Özofago-Gastrik Bileşke
EUS	: Endoskopik Ultrasonografi
FDG-PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
FIGC	: Ailesel İntestinal Mide Kanseri
GAPPS	:Mide Adenokarsinom ve Mide Proksimal Polipozis
HCC	: Hepatoselüler Kanser
HDGC	: Herediter Diffüz Gastrik Kanseri
HP	: Helycobacter Pylori
HR	: Hazard Ratio
IGCA	: Uluslararası Mide kanser birliği
NCDB	: National Cancer Database.
OR	: Odds Ratio
RT	: Radyasyon Terapi

UICC : Uluslararası Kanser Kontrol Birliği

WHO : Dünya Sağlık Örgütü



IV. ŞEKİLLER, RESİMLER ve GRAFİKLER TABLOSU

ŞEKİLLER TABLOSU

Şekil 1 İntestinal metaplazi.....	6
Şekil 2 Önceden kemoterapi veya radyasyon tedavisi olmadan yeterli lenfadenektomi ile cerrahi rezeksiyon yapılan mide kanseri hastalarında genel sağkalım, patolojik evre gruplamaları ile sınıflandırıldı (8. baskı AJCC, 2017).....	23
Şekil 3 Neoadjuvan tedavi sonrası evre (ypTNM) ve rezeksiyon yapılan ve cerrahi öncesi kemoterapi ve / veya RT verilen ve prognostik evre grubu ile sınıflandırılan hastalar için genel sağkalım (8. baskı, 2017).....	24



RESİMLER TABLOSU

Resim 1 Linitis plastika görünüm. Üst gastrointestinal çalışmaları, tüm mide kanserinin submukozal infiltrasyona bağlı olarak tüm proksimal midenin (oklar) daraldığını göstermektedir. Mideye meme ve akciğer metastazı gibi diğer maligniteler de benzer bir görünümü	13
Resim 2 Normal gastrik kıvrımları ve ince bağırsak anatomisini gösteren ve kitle göstermeyen normal kontrastlı üst gastrointestinal çalışması.	14



GRAFİKLER TABLOSU

Grafik 1 AFP düzeyine göre mortalite ROC Analizi	41
Grafik 2 AFP 100 ng/dl ye göre grupların tanı-mortalite süresi (p=0.177).....	42

V. TABLOLAR

Tablo 1 Mide kanserli semptom veren 18,363 hasta.....	10
Tablo 2 Klinik TNM sınıflandırması.....	20
Tablo 3 Post-neoadjuvan tedavi sonrası TNM sınıflandırması (ypTNM).....	21
Tablo 4 Patolojik TNM Sınıflandırması (pTNM).....	22
Tablo 5 Olguların demografik ve hastalık tanımlayıcı verileri ve sayısal verileri değerlendirmesi	38
Tablo 6 AFP düzeyi ile parametreler arasındaki ilişkisi.....	39
Tablo 7 Mortaliteyi öngörmeye cox regresyon univariete analiz sonuçları	40
Tablo 8 Mortaliteyi öngörmeye cox regresyon multivariete analiz sonuçları	40
Tablo 9 AFP düzeyine göre mortalite ROC Analizi sonuçları	41

1. GİRİŞ

Mide kanseri Avrupa'da kadınlarda ve erkeklerde görülme sıklığı açısından 6. sırada ve mortalite açısından 4. sırada yer almaktadır (1). Erkeklerde akciğer, prostat, kolorektal ve mesane kanserinden sonra, kadınlarda ise meme, kolorektal, akciğer ve endometrium kanserlerinden sonra gelmektedir. Avrupa'da her yıl 192 bin yeni olgu beklenmektedir. Bu sayı tüm kanserler içinde yaklaşık %23'lük bir oranı temsil etmektedir. Ülkemizde ise erkeklerde her yıl 100 binde 9.6, kadınlarda ise 5.7 olgunun mide kanseri olması beklenmektedir. Bu anlamda her yıl 10 bin civarında yeni olgunun görülmesi beklenmektedir (2). Mide kanseri, kansere bağlı ölümlerde ülkemizde erkeklerde 3. kadınlarda ise 2. sırada yer almaktadır (2).

Mide kanseri dünya çapında en sık görülen kanserlerden biridir (3). Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 22.220 hasta teşhis edilmekte olup, bunların 10,990'ının ölmesi beklenmektedir (4).

İnsidansı etnik grup, coğrafi koşullar, beslenme alışkanlıkları, ekonomik durum, yaşam tarzı ve Helicobacter pylori prevalansı ile farklılık göstermektedir (5,6,7,8).

Mide kanseri erken evrede %80'den fazla oranda asemptomatiktir, bu nedenle tanısı gecikir (9). Semptomatik hastalarda en sık görülen şikayetler epigastrik ağrı, bulantı, kusma ve halsizliktir. Erken evre mide kanserleri genellikle tarama programlarında ya da mide şikayeti sonucu yapılan endoskopik incelemeler neticesinde saptanmaktadır (9). Erken evre mide kanseri halen tüm olguların %15-57 oranını kapsamaktadır.

Mide kanseri tanısında tercih edilen en seçkin yöntem endoskopidir. Görülen lezyondan şüphelenilse de kesin tanı için patolojik incelemeler gereklidir. Özafagogastro-duodenoskopi endoskopik biyopsi ile kombine edildiğinde sensitivite ve spesifitesi yüksek olmaktadır (9).

Serum karsinoembriyonik antijen (CEA), glikoprotein CA 125 antijeni (CA 125), CA 19-9 (karbonhidrat antijeni 19-9, aynı zamanda kanser antijeni 19-9 olarak da adlandırılır) ve kanser antijeni 72-4 (CA72-4) mide kanserli hastalarda yükselebilir (10-14). Bununla birlikte, düşük hassasiyet ve özgüllük oranları, bu serolojik belirteçlerin herhangi birinin, mide kanseri için tanısal testler olarak kullanılmasını önler.

Az sayıda hastada, yüksek CEA ve / veya CA-125 seviyesindeki bir düşüş, preoperatif tedaviye yanıtla ilişkili olabilir, ancak klinik kararlar neredeyse hiçbir zaman yalnızca tümör belirteç değişikliklerine dayanarak alınmaz. Benzer şekilde, az da olsa (15-25) birçok çalışmada

(13,26), serum tümör belirteçlerinde preoperatif yükselmeler advers prognozun bağımsız bir göstergesidir. Bununla birlikte, hastada cerrahi düşünürken hiçbir serolojik marker kullanılmamalıdır. Mide kanserinin preoperatif değerlendirme ve evrelemesi için NCCN'de herhangi bir tümör markerinin analizini içermez (27).

Bazı mide kanserleri, yüksek serum alfa-fetoprotein (AFP) seviyeleri ile ilişkilidir; gastrik kanserler üreten alfa-fetoprotein olarak adlandırılırlar (28-31). Midenin alt kümesinde, hepatoid adenokarsinomları, hepatoselüler kanser (HCC) ile benzer histolojik bir görünüme sahiptir. Morfolojiden bağımsız olarak, AFP üreten gastrik kanserler agresiftir ve kötü prognoz ile ilişkilidir.

AFP, CEA gibi onkofetal bir antijendir ve benign karaciğer hastalıklarının %25 inde ortalama yüksek saptanır (32). Serum AFP düzeyi, germ hücreli tümörlerde, hepatoselülerde ve AFP üreten mide kanserinde yaygın olarak yükselen bir belirteçtir (33-36). Yükselmiş AFP seviyesi karaciğer metastazı olan mide kanseri hastalarında daha önce bazı yazarlar tarafından rapor edilmiştir (34-36). AFP nin pozitif olması karaciğer metastazlı mide kanserlerinde kötü prognoz açısından anlamlıdır.(33-34). Webb ve ark.(36), AFP seviyesinin yüksekliğinin tek değişkenli veya çok değişkenli hayatta kalma analizinde ikisinde de önemli bir parametre olmadığını bulmuşlar. Nakajima (37), pozitif AFP değerleri ile gastrik kanserli hastalarda histopatolojik değişiklik, lenf düğümü metastazı, damar invazyonu ve karaciğer metastazı arasında ilişki olmadığını bildirmiştir. Uçar E. ve arkadaşları ise lenf nodu tutulumu ve karaciğer metastazını AFP pozitifliği ilişkili olduğunu, ancak serosal veya periton tutulumu ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir. Biz de bu çalışmamızda AFP nin mide kanserli hastalarda çeşitli etkenlere göre prognostik faktörlerini araştırdık.

Biz bu çalışmada İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniğinde tanı almış mide adenokanserli hastalarda AFP'nin prognostik etkisini araştırmayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mide Kanseri Epidemiyolojisi

2.1.1. Mide kanseri insidansı

Mide kanseri dünya çapında en sık görülen kanserlerden biridir (3). Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 22.220 hasta teşhis edilmekte olup, bunların 10,990'ının ölmesi beklenmektedir (4). Mide kanseri, dünyada 1980'li yıllara kadar kansere bağlı ölüm sebeplerinden akciğer kanserinden daha öndeydi (38,39). Dünyada mide kanseri insidansı son birkaç on yılda hızla azalmıştır (40-44). Bu düşüşün bir kısmı, H. pylori ve diğer diyet ve çevresel riskler gibi belirli risk faktörlerinin tanınmasından kaynaklanıyor olabilir. Ancak, düşüş açıkça H. pylori'nin keşfinden önce başladı. Düşüş ilk olarak ABD gibi mide kanseri insidansı düşük olan ülkelerde gerçekleşti (1930'larda başlayarak), Japonya gibi görülme sıklığı yüksek olan ülkelerde düşüş yavaşladı.

İlginç bir hipotez de buzdolabı ve soğuk hava sistemlerin gelişmesi ile ilgili oldu (46,47). Buzdolabı ve soğuk hava sistemleri, yiyeceklerin saklama koşullarının iyileşmesine, tuz bazlı paketlenmenin azaltılması ve bakteriyel, fungal mikroorganizmalarla bulaşın azaltılmasını sağladı. Ayrıca yiyeceklerin ve sebzelerin daha taze kalmasını ve kolay ulaşabilmesini sağladı bu da kanserin önlenmesi için önemli olan antioksidan kaynağı yaratmış oldu.

2.1.2. Coğrafi Değişiklikler

Mide kanseri insidansı, farklı coğrafi bölgelere göre değişir. Doğu Asya, Doğu Avrupa ve Güney Amerika'da en yüksek oranlar görülürken, Kuzey Amerika ve Afrika'nın bazı bölgelerinde oranlar düşüktür. Gastrik kanserlerin yüzde 70'inden fazlası gelişmekte olan ülkelerde ortaya çıkar (3). Mide kanseri erkeklerde kadınlara göre, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde daha yaygındır.

2.1.3. Göç Değişiklikleri

Göç ve özellikle uluslararası göç, göçmenlerin, özellikle de ikinci ve üçüncü kuşakların yaşam tarzını benimsemeleri ve dolayısıyla yerel hastalık modellerini benimsemesi nedeniyle riskte bir değişikliğe yol açabilir. Japon göçmenlerin Amerika Birleşik Devletleri'ne yaptığı çalışmalar genetik faktörlerden ziyade çevreye erken maruz kalmanın ölüm ve insidans oranlarını daha fazla etkilediğini doğrulamıştır (48,49).

2.1.4. Histoloji Paternin Değişikliği

Lauren (50) tarafından sınıflandırıldığı gibi diffüz ve intestinal tip mide kanseri tipleri, epidemiyoloji, etiyoloji, patogenezi ve davranış bakımından farklı olan iki biyolojik varlık tanımlamaktadır.

- İntestinal tip mide kanseri erkeklerde ve yaşlılarda daha sık görülür. Yüksek riskli bölgelerde daha yaygındır ve muhtemelen çevresel faktörlerle bağlantılıdır.
- Diffüz veya infiltratif tip, her iki cinsiyette eşit olarak sık görülür, genç yaş gruplarında daha sık görülür ve intestinal tipten daha kötü prognoza sahiptir.

Mide kanseri insidansındaki genel düşüşe paralel olarak son birkaç on yılda intestinal tip insidansında dünya çapında bir düşüş olmuştur. Aksine, diffüz tipteki düşüş daha kademeli olmuştur. Sonuç olarak, diffüz tip bildirilen bazı serilerdeki mide kanserinin yaklaşık yüzde 30'unu oluşturmaktadır (51).

Genel olarak mide kanserindeki düşüşe rağmen, mide kardiyak kanseri insidansında tedrici bir artış olmuştur (52-54). Sıklığın distal kanserlerden proksimal mide kanserine kayması kısmen distal kanserlerdeki azalmaya bağlı olabilir. Bununla birlikte, kardiyadaki karsinomun, gastrik karsinomun geri kalanından farklı bir varlık olduğu da öne sürülmüştür.

Proksimal tümörler, Barrett'in ilişkili özofagus adenokarsinomu ile demografik ve patolojik özellikleri paylaşır ve erkeklerde daha sık iken, özofagusta alt uçta artan karsinom insidansında erkeklerde ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir. Proksimal tümörler ayrıca, atrofi ve / veya intestinal metaplazi ile karakterize edilen şiddetli bir gastrit formuyla ilişkili olmadıklarından distal tümörlerden de farklıdır. Ayrıca, distal bölgelerden kaynaklananlardan daha agresif olma eğilimindedirler. Çevresel faktörler veya kimyasal karsinojenler (örneğin sigara ve alkol), daha distal karsinoma kıyasla kardiyak karsinomlarla daha güçlü bir şekilde ilişkili olabilir (55).

2.2. Mide Kanseri Etiyolojisi

Mide adenokarsinomun iki ana histolojik varyantı vardır. En sık rastlanan "intestinal tip", intestinal kanalda ortaya çıkan adenokarsinoma morfolojik benzerliği nedeniyle denir. Daha az yaygın olan "diffüz tip" gastrik kanserler, glandüler yapının kaybolmasına neden olan interselüler adhezyonların kaybı ile karakterize edilir. Kalıtsal diffüz tip mide kanserine sahip hastalarda, hücreler arası adezyonların bulunmaması, hücre adezyon proteini E-cadherin'deki (CDH1) bir germ hattı mutasyonundan kaynaklanır.

2.2.1. İntestinal Tip Kanserler İçin Prekürsör Lezyonlar

İntestinal tip mide kanserinin altında yatan moleküler olayların sırası tam olarak anlaşılammıştır. Buna karşılık, hücre yapışma proteini E-cadherin'de (CDH1) belirgin bir moleküler anormallik gösteren diffüz tip gastrik kanserlerin moleküler patogenezi hakkında çok daha fazla şey bilinmektedir.

İntestinal tip mide kanseri, kronik gastritten kronik atrofik gastrit, intestinal metaplazi, displaziye ve nihayetinde adenokarsinomaya ilerlemesini tarif eder (56,57).

- Kronik *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, pernisiyöz anemi veya muhtemelen yüksek tuzlu bir diyetin yol açtığı uzun süre devam eden kronik yüzeysel gastrit, sonunda kronik atrofik gastrit ve intestinal metaplaziye yol açar.

- Parietal hücre kütlesi kaybı ve dolayısıyla asit üretimindeki (hipoklorhidri veya aklorhidri) bir azalma, lümen askorbik asit (C vitamini) seviyelerinde bir azalma ve güçlü bir gastrik epitel hücre çoğalmasının indükleyici olan serum gastrindeki telafi edici bir artış gastrik atrofiye neden olur.

Benzer şekilde, gastrik rezeksiyon, özellikle Billroth II anastomozundan sonra hipoklorhidri veya aklorhidri, sekonder hipergastrinemi ve safra reflüsü ile sonuçlanır. Gastrik pH'daki artış, diyet nitratlarını güçlü mutajenik N-nitroso bileşiklerine dönüştürebilen bakterilerin kolonileşmesine izin verir.

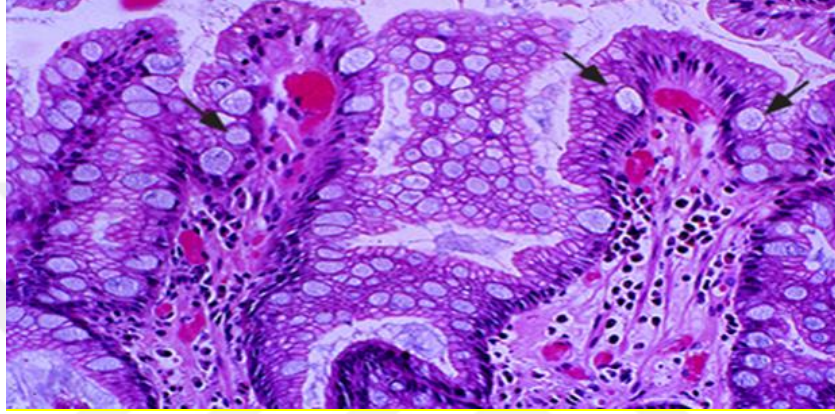
- Serbest radikal oluşumunun artması, lümen askorbik asit seviyelerinde daha fazla azalma ve hücre dönüşümünün artmasıyla epitel hücre hasarına neden olan kronik inflamasyona neden olur.

2.2.1.1. Atrofik Gastrit

Atrofik gastrit, parietal hücrelerinin kaybıyla birlikte glandüler epitelde ilerleyen atrofi ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Gastrik mukozanın normal ekzokrin bezlerinin kaybı, hipoklorhidriye (hidroklorik asitte bir düşüş) ve bunun sonucunda da mide pH'ında bir artışa neden olur. Midede anormal derecede yüksek bir pH, bazıları nitrat redüktaz olan mikrobiyal kolonizasyona izin verir, bu da genotoksik olan nitrosasyona neden olur. Ek olarak, normalde midenin hasar görmüş dokuyu yenilemesine yardımcı olan epidermal büyüme faktörlerini salgılayan endokrin hücrelerinin kaybı vardır. Atrofik gastrit prevalansı yüksek olan popülasyonlarda mide kanseri prevalansı da yüksektir (58).

2.2.1.2. İntestinal Metaplazi ve Displazi

Midede en sık görülen metaplazi şekli intestinal tipidir (Şekil 1). *H. pylori* enfeksiyonu veya safra reflü sonucu oluşur veya deneysel olarak ışınlama ile indüklenebilir (59,60). İntestinal metaplazi, mide karsinomu görülme sıklığı daha yüksek olan ülkelerde daha sık görülür (61) ve en azından deneysel hayvan modellerinde, mide karsinomu gelişiminden önce gelir (62).



Şekil 1 İntestinal metaplazi

İnsanlardan elde edilen veriler ayrıca, intestinal tipi mide kanseri için bir öncü lezyon olarak intestinal metaplazisi kavramını desteklemektedir. Japonya'dan yapılan bir araştırma, intestinal metaplazinin varlığının, intestinal tip mide kanserinin gelişimi ile ilişkili tek kriter olduğunu bulmuştur (63). Çin'de gastrik kanser prevalansı popülasyonun % 33'ünde intestinal metaplazi, %20'inde küçük kurvatur ve insisuradaki displaziden kaynaklandığını göstermiştir (64).

Gastrik mukozanın yüksek dereceli displazisi tanısı konan çoğu hasta mide kanseri geçirir veya yakında ortaya çıkar. Mide kanserinde gastrektomi örneklerinde, hastaların %20 ila 40'ında eşlik eden displazi vardır (65). Displaziden mide kanserine ilerleme oranları, sırasıyla hafif, orta ve şiddetli displazi vakalarının %21, %33 ve % 57'sinde tahmin edilmiştir (65). İntestinal metaplazisi ve displazinin sağladığı mutlak risk büyüklüğü, 1979 ve 2011 arasında malign olmayan bir endikasyon için alınan mide biyopsi örneklerinde 405.172 hastayı içeren İsveç'teki bir raporda ele alınmıştır (66). Mide kanseri riski, bağırsak metaplazisi (hazard ratio (HR) 6.2,% 95 CI 4.7-8.2) ve displazi (HR 10.9,% 95 CI 7.7-15.4) varlığında anlamlı

olarak artmıştır. İntestinal metaplazisi olan 39 hastanın yaklaşık 1'inde ve displazili 19 hastanın 1'inde 20 yıl içinde mide kanseri geliştireceği tahmin edildi.

İntestinal tip mide kanserinin aksine diffüz tip mide kanseri için prekürsör lezyon tanımlanmamıştır.

2.2.2. Çevresel Risk Faktörleri

2.2.2.1. Diyet

Ekolojik, vaka kontrolü ve kohort çalışmalarından elde edilen önemli kanıtlar, mide kanseri riskinin yüksek tuz alımı ve tuzlanmış balık, kurutulmuş et ve tuzlanmış sebzeler gibi çeşitli geleneksel tuzla korunmuş gıdalar ile arttığını kuvvetle ortaya koymaktadır (67-72). 2007 yılında, tuz ve tuzlu/tuzlu yiyecekler mide kanseri için olası risk faktörleri olarak sınıflandırılmıştır (73). Bazı çalışmalarda olmasa da tuz ve H. pylorinin potansiyel sinerjistik etkisi de tanımlanmıştır (69). Yüksek tuz alımı mide mukozasına zarar verir ve kemirgenlerde kanserojen duyarlılığı artırır.

2.2.2.2. Nitröz bileşikler

İnsanlar nitröz bileşiklerine diyetten, sigara dumanından, çevresel kaynaklardan ve %40-75 endojen sentezle maruz kalırlar. N-nitroso bileşikleri, sebze ve patates gibi yiyeceklerin doğal bileşenleri olan ve bazı peynirlerde ve sert etlerde gıda katkı maddesi olarak kullanılan nitratların tüketilmesinden sonra üretilir. Diyetle alınan nitratlar midede emilir ve tükürkte konsantr formda salgılanır, burada oral bakteriler tarafından nitritlere indirgenir. Nitritler ayrıca, N-nitroso bileşikleri oluşturmak için aminler, amitler ve amino asitler gibi nitroaktif bileşiklerle reaksiyona girebilirler. Özellikle yüksek pH'lı bir ortamda yüksek gastrik nitrit seviyeleri ileri evre gastrik lezyonlarla ilişkilendirilmiştir (77).

2.2.2.3. Obezite

Aşırı vücut ağırlığı, mide kanseri riskinin artması ile ilişkilidir (78-80). 9492 mide kanseri vakasını tanımlayan bir kohort çalışmasının meta-analizinde, fazla vücut ağırlığı (vücut kitle indeksi (BMI) ≥ 25 kg /m² olarak tanımlanmıştır) artan mide kanseri riskiyle ilişkilendirilmiştir (odds ratio (OR) 1.22, % 95 CI 1.06-1.41) (31). Birliğin gücü, BKİ arttıkça arttı.

2.2.2.4. Tütün kullanımı

Birçok çalışmada tütün kullanımı ile mide kanseri arasındaki ilişki incelenmiştir. 42 çalışmanın meta-analizi, riskin yaklaşık 1,53 kat arttığını ve erkeklerde daha yüksek olduğunu tahmin etmiştir (81).

2.2.2.5. Helicobacter Pylori (HP)

Dünya Sağlık Örgütü'nün IARC'sı H. pylori'yi grup 1 veya kesin kanserojen olarak sınıflandırmıştır (82). Yukarıda belirtildiği gibi, intestinal tip gastrik karsinomun, atrofiden metaplaziye, displaziye ve daha sonra karsinoma bir ilerleme olarak geliştiğine inanılmaktadır. Gastritin en sık nedeni HP dir. HP enfeksiyonunun korpus mukozasında iltihaplanmayı tetiklediği ve atrofi ve intestinal metaplazi ile sonuçlandığı düşünülmektedir. HP enfeksiyonu, hem intestinal hem de diffüz tipler de dahil olmak üzere, kardiya distalindeki adenokarsinom riskinde yaklaşık altı kat artışla ilişkilendirilmiştir.

2.2.2.6. Epstein Barr Virüsü (EBV)

Dünya genelinde mide kanserlerinin yüzde 5 ila 10'unun EBV ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir (83,84). EBV ile ilişkili gastrik kanserler, kanserle ilişkili çeşitli genlerin promotör bölgesinin DNA metilasyonu ile karakterize edilir, bu genlerin ekspresyonunu susturur. Bunun gastrik kansere nasıl yol açtığı belirsizdir, ancak bazı genlerin ekspresyonunu susturmak, virüsün immün sistemden kaçmasına ve konakçı hücrelerde uykuda kalmasına izin vererek, EBV enfeksiyonunun latent litik enfeksiyonuna sebep olur.

2.2.2.7. Sosyoekonomik Düzey

Sosyoekonomik durumu düşük popülasyonlarda distal mide kanseri riski yaklaşık iki kat artmaktadır (85-88). Buna karşılık, proksimal mide kanserleri, sosyoekonomik sınıfın daha yüksek olması ile ilişkilendirilmiştir.

2.2.2.8. Geçirilmiş Mide Operasyonu

Billroth II prosedürü (gastrojejunostomy) Billroth I prosedüründen (gastroduodenostomy) daha yüksek risk taşır (94). Riskin artmasının kesin sebebinin bilinmemesine rağmen, alkalın safra ve pankreas suyunun yetersizliğinden (bunun bir Billroth I prosedürüyle karşılaştırıldığında bir Billroth II prosedüründen daha büyük) olduğu düşünülmektedir.

2.2.3. Konak ilişkili faktörler

Kan grubu genetik faktörler açısından ilk etkisi anlaşılan faktördür. A kan grubu diğer gruplara göre mide kanserinde ortalama %20 daha fazla görülmektedir. Bazı veriler A kan grubunun diffüz tip mide kanseri ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. Fakat bu ilişkinin nedeni sadece kan grubu antijenleri değil genetik faktörler de etkilidir (89).

Ailesel risk artışı aile içi HP enfeksiyonu ile ilişkilendirilmiş olsa da 1 vaka kontrol çalışması ailesel faktörlerin HP enfeksiyonundan bağımsız risk artışına neden olduğunu

göstermektedir. Başka bir çalışma ise 1. derece akrabalarında mide kanseri öyküsünün sadece kadın hastalarda risk artışına neden olduğunu göstermiştir (90,91).

Mide kanseri bazı kanser sendromlarının parçası da olabilmektedir.

Hereditör nonpolipozis kolorektal kanser, familial adenomatos polipozis, LiFraumeni sendromu, hereditör diffuse mide kanseri ve Peutz Jeghers sendromu komponenti olabilmektedir fakat bu sendromlar oldukça nadir görülmektedir.

Hereditör diffüz mide kanseri otozomal dominant geçiş gösteren daha çok genç yaşlarda görülen bir hastalık grubudur. Etkilenen erkeklerde %40-67, kadınlarda %60-83 mide kanseri görülmektedir. E-cadherin ilişkili gendeki mutasyona sahip asemptomatik kişilere proflaktik gastrektomi önerilmektedir fakat hangi yaşta önerilmesi henüz net değildir. Yine etkilenen ailedeki kadın hastalar lobuler meme kanseri açısından da yakın izlenmelidir.

Genetik polimorfizm gözlenen ve özellikle IL-1B ve IL-1 reseptör antagonist geni mide kanseri ile ilişkili bulunmuştur ve bu ilişki HP enfeksiyonunun virulans faktörleri ile aditif etkileşime bağlıdır. IFNGR1 polimorfizmi ise HP enfeksiyonuna karşı yüksek antikor yapımı ile ilişkilidir. Daha çok Afrika da görülmektedir ve mide kanserinin bu bölgede daha az görülmesinin bir nedeni olabilir. MTHFR gen polimorfizmi ise doğu Asya da sık görülmekle birlikte mide kanseri ile ilişkilidir (92,93)

Gastrik kanserlerin çoğunun sporadik olmasına rağmen, hereditör vakaların yaklaşık yüzde 10'unda meydana gelir. Gerçekten kalıtsal (ailesel) mide kanseri, mide kanserinin küresel yükünün yüzde 1 ila 3'ünü oluşturur ve en az üç ana sendromu içerir: hereditör diffüz gastrik kanseri (HDGC), mide adenokarsinom ve mide proksimal polipozis (GAPPS) ve ailesel intestinal mide kanseri (FIGC). Bu ailelerde mide kanseri gelişme riski yüksektir, ancak genetik olarak sadece HDGC açıklanmaktadır. HDGC, geç tanı ve kötü prognoz ile karakterize, oldukça invazif bir tümör olan yaygın tipte bir mide kanseri türüdür.

HDGC, geç tanı ve kötü prognoz ile karakterize, oldukça invazif bir tümör olan yaygın tipte bir mide kanseri türüdür. Hücre yapışma proteini E-kadherini kodlayan CDH1 genindeki Germline kesik mutasyonları mevcuttur. GAPPS, ilk olarak 2012'de tanımlandı ve proksimal mideyle sınırlı olan fundik gland polipozunun (displastik lezyonlar, intestinal tip gastrik adenokarsinom veya her ikisi de dahil olmak üzere içerir) otozomal dominant iletimi ile karakterize edilir. Duodenal veya kolorektal polipoz veya başka bir kalıtsal gastrointestinal kanser sendromuna ait kanıt yoktur.

2.2.4. Mide ülseri

İyi huylu mide ülseri olan hastalarda gastrik kanser riski artmış (insidans oranı 1.8), prepilorik ülseri olan hastalarda değişmemiş, benign duodenal ülseri olan hastalarda azalmış (insidans oranı 0.6).

2.3. Mide Kanseri Klinik Özellikleri

Kilo kaybı ve inatçı karın ağrısı tanıda en sık görülen semptomlardır (Tablo 1) (95).

- Kilo kaybı genellikle katabolizmanın artmasından ziyade yetersiz kalori alımından kaynaklanır ve anoreksi, bulantı, karın ağrısı, erken doyum ve / veya disfajiye bağlı olabilir.
- Belirsiz epigastrik karın ağrısı ve hastalığın erken döneminde hafif, fakat hastalık ilerledikçe daha şiddetli ve sabittir.
- Disfaji, proksimal mide veya özofagogastrik bileşke kanser hastalarda görülen bir semptomdur (Tablo 1).

Tablo 1 Mide kanserli semptom veren 18,363 hasta

Semptom	%
Kilo kaybı	62
Karın ağrısı	52
Bulantı	34
Disfaji	26
Melena	20
Erken doyma	18
Ülser tipi ağrı	17

Adapted from Wanebo, HJ, Kennedy, BJ, Chmiel, J, et al, Ann Surg 1993; 218:583.

Hastalar ayrıca tümör kitlesinden kaynaklanan mide bulantısı veya erken doyumla veya linitis plastica adı verilen diffüz tip mide kanserinde midenin zayıf şekilde genişleyebilmesinden dolayı şikayetlerle gelebilirler. Ayrıca ileri evre distal tümörde gastrik çıkış tıkanıklığı ile de ortaya çıkabilirler.

Demir eksikliği anemisi olan veya olmayan gizli gastrointestinal kanama nadir değildir, ancak açık kanama (yani melena veya hematemesis) vakaların yüzde 20'sinden daha az görülür. Palpe edilebilen bir karın kitlesinin varlığı en yaygın fiziksel bulgudur ve genellikle uzun süredir devam eden ileri hastalığa işaret eder (95).

Auerbach pleksusunun lokal ekstansiyona bağlı tutulumu veya gastroözofageal kavşak yakınındaki malign tıkanıklığı nedeniyle bir psödoakalazyza sendromu ortaya çıkabilir. Bu sebepten, gastrik kanserin, akalazyza ile başvuran yaşlı hastalarda ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulması gerekir (96).

Mide kanserin gastrik duvardan doğrudan yayılma yoluyla ile ilgili daha alışılmadık sunumlar da klinisyeni tanıda uyarabilir. Bir örnek olarak, fekaloid kusma ya da gastrokolik fistülde olduğu gibi yeni yutulan yiyeceklerin dışkıda görülmesi oldukça nadir olmasına rağmen görülebilir. Daha yaygın olarak, kolonik tıkanma meydana gelebilir.

Hastalar ayrıca uzak metastatik hastalık belirtileri veya semptomları ile de ortaya çıkabilir. En yaygın metastatik dağılım karaciğer, periton yüzeyleri ve bölgesel olmayan veya uzak lenf düğümleridir. Daha az yaygın olarak, over, merkezi sinir sistemi, kemik, akciğer veya yumuşak doku metastazı meydana gelir.

Gastrik kanser lenfatiklerle yayılabildiğinden, fizik muayene metastatik hastalığın en sık görülen fizik muayene bulgusu olan periumbilikal bir nodül (Sisters Mary Joseph'in düğümü) olan fizik muayenede sol supraklaviküler adenopati (Virchow nodu) veya bir sol aksiller düğüm (İrish nodu) ortaya çıkabilir.

- Periton yayılması, genişlemiş bir over (Krukenberg tümörü) veya rektal muayenedeki çıkmazda bir kitle (Blumer'ın rafı) ile ortaya çıkabilir. Bununla birlikte, diğer peritoneal hastalığı olmayan over metastazı olan hastalar da vardır.

- Asitler ayrıca peritoneal karsinomatozisin ilk göstergesi olabilir.

Palpe edilebilir bir karaciğer kitlesi, karaciğere metastatik hastalık sıklıkla multifokal veya diffüz olmasına rağmen, metastazları gösterebilir. Karaciğer tutulumu sıklıkla, ancak her zaman değil, serum alkalın fosfataz konsantrasyonundaki bir yükselme ile ilişkilidir. Sarılık veya karaciğer yetmezliği klinik bulguları, metastatik hastalığın preterminal evrelerinde görülür.

Paraneoplastik sendromlara bağlı mide kanserinin sistemik bulguları kanserine ileri evrelerinde görülür. Dermatolojik bulgular, aniden ortaya çıkan difüz seboreik keratozların (Leser-Trlat işareti) veya cilt kıvrımlarında kadife ve koyu renk pigmentli lekeler ile karakterize akantoz nigrisanları içerebilir. Her iki bulgu da mide kanseri için spesifik değildir.

Gastrik kanserde ortaya çıkabilecek diğer paraneoplastik anormallikler arasında bir mikroanjyopatik hemolitik anemi, membranöz nefropati ve hiperkoaglapati durumları (Trousseau sendromu) bulunmaktadır. Poliarititis nodoza erken ve cerrahi olarak tedavi edilebilir bir mide kanserinin tek bir belirtisi olarak bildirilmiştir (95).

2.4. Mide kanseri Tanı

Doku tanısı ve primer tümörün anatomik yerleşimi en iyi üst gastrointestinal endoskopi ile elde edilir. Her ne kadar daha invaziv ve daha maliyetli olsa da, üst gastrointestinal endoskopi çeşitli mide, özofagus ve duodenal lezyonların teşhisi için alternatif tanı stratejilerinden (baryum çalışmaları gibi) daha duyarlı ve spesifiktir. Gastrointestinal şikayetleri olan hastalarda endoskopinin erken kullanımı, erken evre gastrik kanserlerin daha yüksek saptanması ile ilişkili olabilir.

Endoskopi sırasında biyopsi yapabilmek de klinik faydasını arttırır. Malign ülserlerin yüzde 5'inden fazlası iyi huylu göründüğü için, tüm bu lezyonların biyopsi ve histolojik değerlendirme ile değerlendirilmesi şarttır (96).

Endoskopi sırasında, şüpheli görünen gastrik ülserden biyopsi yapılmalıdır. Tek bir biyopsi, mevcut bir mide kanserine tanı koymada yüzde 70 duyarlılığa sahipken, ülser kenarından ve tabanından alınan yedi biyopsi duyarlılığı yüzde 98'den daha fazla arttırır (98).

Herhangi bir şüpheli görünen lezyonun biyopsi gerektirdiği açık olsa da, erken mide kanseri tanısı cerrahi tedavi ve uzun süreli tedavi ve sağkalım için en büyük fırsatı sunduğundan, daha küçük, iyi huylu görünen mide lserlerinden sayısız biyopsi almak daha da önemli olabilir.

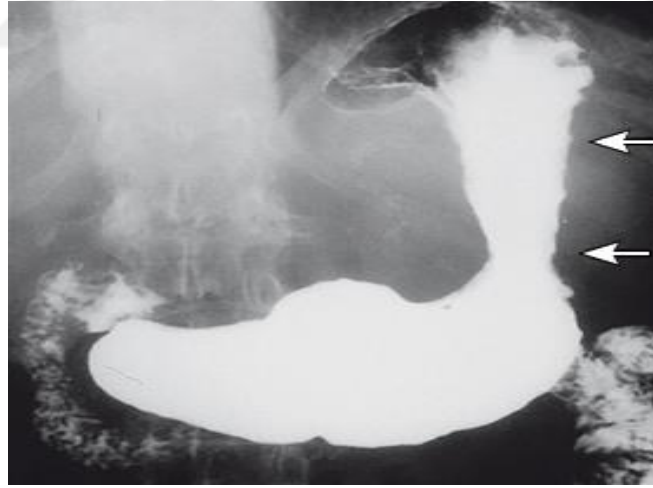
Özellikle agresif bir form olan diffüz tip gastrik kanser, "linitis plastika" olarak adlandırılması, endoskopik olarak zor olabilir. Bu tümörler, submukoza ve muskularis propria'ya infiltrate eğiliminde olduklarından, yzeyssel mukozal biyopsiler yanlış negatif olabilir. Bu nedenle, düz ve punch biyopsi tekniklerinin kombinasyonu, diffüz tipte bir mide kanseri şüphesi olduğunda kullanılmalıdır (99). Midenin zayıf bir şekilde genişleyebilirliği baryumlu

grafide (matara görünüm olarak tanımlanır) klasik görünüm, bu hastalığın varlığına işaret edebilir.

Fırça sitolojisi, tek biyopsilerin duyarlılığını artırır (100), ancak yedi biyopsi alındığında tanısal verimi artırma derecesi bilinmemektedir. Biyopsi ile kanama endoskopist için önemliyse, bu teknikten kanama riski göz ardı edilebilir olduğundan ülser tabanını fırçalamak makul olur.

Baryum çalışmaları hem malign gastrik ülserleri hem de infiltrasyon lezyonlarını tanımlayabilir ve bazı erken gastrik kanserler de görülebilir. Ancak, baryum çalışmaları vakaların yüzde 50'sinde yanlış-negatif ortaya çıkabilir ve erken mide kanseri tanısında sensitivite %14'e kadar düşebilir (101). Bu nedenle çoğu zaman, gastrik kanserden şüphelenilen hastalar için tercih edilen ilk tanı testi üst endoskopidir.

Bir baryum çalışmasının üst endoskopiye göre daha üstün olabileceği senaryo, linitis plastica hastalarındadır. Sert, "matara" görünümlü (Resim 1) midenin azalmış görünürlüğü radyografik çalışmada daha belirgindir ve endoskopik görünüm göreceli olarak normal olabilir (Resim 2).



Resim 1 Linitis plastica görünüm. Üst gastrointestinal çalışmaları, tüm mide kanserinin submukozal infiltrasyona bağlı olarak tüm proksimal midenin (oklar) daraldığını göstermektedir. Mideye meme ve akciğer metastazı gibi diğer maligniteler de benzer bir görünür



Resim 2 Normal gastrik kıvrımları ve ince bağırsak anatomisini gösteren ve kitle göstermeyen normal kontrastlı üst gastrointestinal çalışması.

Endoskopik Ultrasonografi (EUS) mide kanserinde tümör derinliğini, hatta T1 mide kanserinin tespitinde en güvenilir yöntemdir. Sadece T1 evre tümörlerde geçerli olan endoskopik tedavi yöntemi kararı içinde kullanılmaktadır. T1-4 ayırımında %77-93 oranında tespit edebilmektedir. EUS sadece mukozal kanserlerde doğruluk oranı %59 iken submukozaya doğru invazyon gösteren tümörlerde %80 bulunmuştur. EUS ile T2 ve T3 lezyonların ayırımı tümör ve lenf nodu çevresindeki inflamasyondan dolayı zordur. EUS ile 3 mm'den büyük perigastrik lenf nodları %70 olguda gösterilebilir. Ayrıca EUS ile lenf nodu metastazı negatif bulunduğu doğruluğu %87,5 iken N1 lenf nodlarında metastaz durumunda doğruluk %61'e, N2 lenf nodu metastazı durumunda ise doğruluğu %33'e inmektedir. Ayrıca EUS rezektabilite oranını %80 olguda doğru olarak saptayabilmektedir (109-112).

Bilgisayarlı tomografi (BT) karaciğer metastazları, mide duvar kalınlaşması, peritoneal karsinomatoziste ve asit olduğu durumlarda evrelemede çok yararlıdır ve operasyon öncesi rutin olarak kullanılmaktadır. 5 mm'den az peritoneal ve hematolojik metastazları göstermede duyarlılığı azalmaktadır. %20-30 hastada BT ile saptanmayan ve laparatomide tespit edilen metastazlara rastlanmaktadır. BT de diğer kısıtlayıcı faktör tümör derinliğini saptamadır. 0.8 cm altındaki lenf nodlarını saptamakta duyarlılığı azalmaktadır. Ayrıca pankreas invazyon derecesini değerlendirmede %27'lik bir hassasiyeti vardır. Mide tümörünün doğru olarak evrelenmesindeki etkisi %65-97 arasındadır (114-117).

Pozitron Emisyon Tomografisi (FDG-PET) kullanımı genelde metastatik hastalık için veya tomografide ve laparoskopide okkult metastazı olan hastalarda kullanımı daha çok geçerlidir.

Özellikle peritoneal yayılımlarda yaygın kanseri saptama oranı %50 lerde kalmaktadır ancak kanseri saptadığında spesifitesi %82-97 arasındadır. Diffüz gastrik kanser özellikle de taşlı yüzük hücreli kanserde PET tutulumu genellikle olmamaktadır. Ayrıca cerrahi tedavi yapılmayan ve kemoradyoterapi uygulanan hastalarda tedaviye olan cevabın incelenmesinde kullanılır

Laparoskopi mide tümör evrelemede BT ve EUS a göre daha invaziv olmasına rağmen karaciğer, peritoneal ve lenf nodu tutulumunu saptamada üstündür. %20-30 EUS ile T1 evre, negatif BT taraması olan hastada laparoskopisi esnasında peritoneal metastaz saptanmıştır. Laparoskopinin diğer avantajı peritoneal implant görülmeyen hastalarda sitoloji örneği alınabilmesidir.

Peritoneal yayılım olması erken relaps olacağı için kötü prognostik kriterdir. Peritoneal yayılım tespit edilen hastalarda radikal girişimler yerine palyatif cerrahiler ve kemoterapi gibi yöntemler uygulanacağından evrelemede laparoskopinin yeri tartışılmaz. Laparoskopi neoadjuvan kemoterapi için ve EUS ile T1 evresi olmayan, evre 4 olmadığı bilinen genel durumu iyi hastalara yapılabilir.

2.5. Mide Kanseri Sınıflaması

Mide kanserlerinin %85 ini adenokarsinomlar; %15 ini ise lenfomalar, gastrointestinal stromal tümörler ve leiomyosarkomlar oluşturmaktadır. Gastrik karsinomlar, klinik ve patolojik özellikleri dikkate alınarak, yıllar içerisinde değişik biçimlerde sınıflandırılmışlardır. Geçmişten günümüze gelen bu sınıflamalar;

- 1- Borrmann sınıflaması 1926, (makroskopik görünümüne göre):
Tip I (polipoid), Tip II (fungiform-ülserovejetan), Tip III (ülser), Tip IV (İnfiltratif).
- 2- Stout (Tümör Patolojisi Atlası) sınıflaması 1953, (makroskopiye göre):
Ülsero-vejetan, Penetran yayılan, Yüzeyel yayılan, Linitis plastica, Özgü olmayan tip.
- 3- Lauren sınıflaması 1965, (histolojik özelliklerine göre):
İntestinal ve Diffüz tip.
- 4- Ming sınıflaması 1977, (büyüme paternine göre):
Ekspansif ve infiltratif.
- 5- Gastrik Kanser için Japon topluluğu 1981:
Papiller, Tubuler, Az Differansiye, Müsinöz, Taşlı Yüzük Hücreli.

6- Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflaması 2000:

Adenokarsinom (İntestinal), Papiller, Tübüler, Müsinöz, Taşlı Yüzük hücreli, Adenoskuamöz karsinom, Skuamöz Hücreli Karsinom, İndifferansiye karsinom,

7- İnvazyon derinliğine göre:

Erken Gastrik Karsinom, İlerlemiş (Geç) Gastrik Karsinom.

8- Differansiasyon derecesine göre:

İyi Differansiye, Orta Derecede Differansiye, Az Differansiye.

9- Tümör lokalizasyonuna göre:

Proksimal ve Distal

2.5.1. Lauren Sınıflaması

1965 yılında ortaya atılan ve kabul gören bu sınıflamaya göre temel olarak tümörler intestinal ve diffüz olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Mide tümörlerinin %70'i intestinal tiptir. Lauren sınıflamasına göre tümörlerin yaklaşık %25'i hem intestinal hem diffüz tümör özellikleri içermekte olup bu tümörler diffüz gruba alınmaktadır. Geniş alanda intestinal tip, fokal alanda diffüz tip morfoloji içeren tümörlerde bu sınıflamanın tam anlamıyla uygulanması problem oluşturmaktadır.

Üçüncü tip ise morfolojik olarak bu iki gruba alınamayan ve sınıflandırılmayan (indeterminate) tümörlerdir.

İntestinal tipte E/K oranı 2/1 olup, ortalama görülme yaşı 55'tir.

Genellikle yüksek riskli toplumlarda görülür ve diyet, sigara içimi gibi çevresel faktörlerle ilişkilidir. Son yıllarda görülme sıklığı giderek azalmaktadır. Düşük riskli toplumlarda sıklığı diffüz tipten benzerdir. Sıklıkla lümen içine doğru gelişen ve duvarı infiltre eden, ülser ve jejunal kitle oluştururlar ve çoğunlukla incisura angularis de yerleşirler. Tipik olarak intestinal metaplazi ve HP gastriti zemininde gelişirler. Sıklığının azalmasında intestinal metaplazi ve displaziye yaklaşımın değişmesi ve h.pylori eradikasyonu etkili olmuştur. Tümör hücreleri tübüler, papiller ve solid yapılar oluşturur. Döşeyici hücreler kolumnar nitelikte olup goblet hücresi ve absorbtif hücre benzeri hücreler görülebilir. Müsin fenotipi gastrik, intestinal ve mikst tipte olabilir. Bez benzeri yapıların lümenlerinde ve stromada müsin birikimleri görülebilir. Diffüz tipte cinsiyet dağılımı eşit olmakta veya hafif kadın üstünlüğü görülmektedir. Hastalar intestinal tipe göre daha genç yaşta olup tanı aldıklarında ortalama yaş 48'dir. İntestinal tipte olduğu gibi diffüz tipte HP ile ilişkilidir fakat intestinal tipte görülen

prekanseröz evreler görülmez. Daha hızlı yayılım ve kötü prognozla ilişkilidir. Ayrıca intestinal tipte görülen hücreler arası bağlar diffüz tipte kaybolmuştur. Tüm mide duvarını infiltre ederek rijid mide, linitis plasticaya neden olur. Histolojisinde etrafa yayılmış, gland yapısı oluşturmeyen hücrelerden oluşur. Taşlı yüzük hücre görülmesi kötü prognozla ilişkilidir.

Muhtemelen çevresel faktörlerle desteklenmiş genetik etiyolojik faktörler tümör oluşumundan sorumludur.

Lauren sınıflaması mide kanserlerinin çevresel risk faktörleri, öncü lezyonlar, yaşam süresi, cinsiyet ve yaş dağılımı açısından değerlendirilmesinde tatmin edici bir sınıflamadır (102,103).

2.5.2. WHO Sınıflaması (104)

Bu sınıflamaya göre mide kanserleri dört temel gruba ayrılırlar:

Tübüler adenokarsinom; Tümör dilate, dallanan tübüler, asiniler ve solid yapılar şeklindedir. Tümör hücreleri kolumnar, küboidal veya lümen içindeki müesine bağlı yassılaştırmış olabilir. Berrak hücreler görülebilir. Erken evre mide kanserinde en sık görülen tiptir. Makroskopik olarak genelde polipoid yapıdadır.

Papiller adenokarsinom; Tümör fibrovasküler bağ doku çevresinde dizilim gösteren silindirik küboidal hücrelerden oluşan parmaklı çıkıntılar şeklindedir. Daha çok proksimal, yaşlı hastalarda görülen tiptir. Ayrıca karaciğer metastazı ve lenf nodu tutulumu ile ilişkilidir.

Müsinöz adenokarsinom; Tümör içeren alanın yarısından fazlasında ekstrasellüler müsin gölleri bulunur. Mide kanseri tiplerinin %10'unu oluşturur.

Taşlı yüzük hücreli karsinom; Tümör dokusunun yarısından fazlası intrasitoplazmik müsin içeren, izole ya da gruplar oluşturan tümör hücrelerinden meydana gelir. Makroskopik olarak sıklıkla ülserle görülür. Daha çok antrumda tümörlerinde görülür ve seroza ve lenfovasküler invazyon ile birlikte dir.

Bazı olgularda tümör hücreleri oldukça seyrek ve tek tek dağılım gösterirler.

2.5.3. Proksimal-Distal Mide Kanseri

Proksimal mide kanseri kardiya bölgesine yerleşen tümörlerdir, distal mide kanserlerine göre daha agresif ve daha kötü prognozludurlar. Çevre dokuya yayılım, lenf nodu metastazı

oldukça sıktır. Genetik yapısı distal mide kanserinden çok özefagus kanserine benzemektedir. Etyolojisinde HP nin rolü halen tartışmalıdır.

2.6. Mide Kanserlerinin Yayılım Şekilleri

2.6.1. Direkt yayılım

Tümörler vertikal olarak mide duvarı boyunca, horizontal olarak ise proksimalde özofagus, distalde duodenuma doğru yayılım gösterebilirler.

Özofagus yayılım gösteren olguların Barret özofagusundan gelişen adenokarsinomlardan ayırımı zor olabilir. Genellikle diffüz tip tümörler duodenuma invazyon gösterirler. Özofagus ve duodenuma invazyon direkt submukozal ve/veya subserozal yolla ya da submukozal lenfatikler yoluyla olduğunda yüzey mukoza normal görünümde izlenebilir. Mide kanserleri direkt olarak pankreas, dalak hilusu, transvers kolon, karaciğer hilusu, omentum, diyafram ve karın duvarına yayılım gösterebilir.

2.6.2. Peritoneal yayılım

Serözaya invaze tümörler peritoneal yayılım gösterebilirler. Diffüz tip kanserlerde periton yayılımı, intestinal tip'e oranla daha sıktır (105). Genç hastalarda, hem intestinal hem diffüz tip kanserlerde peritoneal yayılım daha sıktır. Peritoneal yayılım; asit, omental implant, bilateral over tutulumu (Krukenberg tümörü) şeklinde karşımıza çıkabilir. Peritona yayılım gösteren tümörlerde, asit sıvısının sitolojik incelemesinde sıklıkla malign hücreler saptanır.

2.6.3. Hematojen yayılım

Hematojen yolla en sık karaciğere yayılım olur. İntestinal tip karsinomlar diffüz tipe oranla daha sık hematojen yolla karaciğere yayılımı eğilimindedirler. Hematojen yol ile de akciğer, kemik, adrenal bez, deri, over ve uterus metastaz yapabilirler.

2.6.4. Lenfatik yayılım

Diffüz ve intestinal tümörlerde lenf yoluyla metastaz oranları benzerdir. Özellikle submukozal invazyonun olduğu, 4 cm'den büyük ve az diferansiye tümörlerde lenfatik yayılım riski daha fazladır. Lenfatik haritalama ile midenin üst 1/3'ünde yerleşimli tümörler ilk basamak olarak sağ parakardiak ve küçük kurvaturdaki lenf bezlerine metastaz yaparken, orta 1/3 yerleşim gösteren tümörler sağ parakardiak, küçük kurvatur ve infrapilorik lenf bezlerine, alt 1/3 yerleşimli tümörler ise küçük kurvatur ve infrapilorik lenf bezlerine metastaz yapmaktadırlar.

2.7. Mide kanseri evreleme

Mide kanseri için şu anda kullanılmakta olan iki ana sınıflandırma sistemi vardır. En ayrıntılı Japon sınıflandırması, özellikle lenf düğümü anatomik yerleşimine dayanmaktadır (106). Amerikan Ortak Kanser Ortak Komitesi (AJCC) ve Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (UICC) tarafından ortaklaşa geliştirilen diğer ve daha yaygın kullanılan evreleme sistemi, Batı yarımkürede ve şu anda genellikle Asya ülkelerinde en sık kullanılan sınıflandırmadır.

TNM KLASİFİKASYONU:

AJCC / UICC'nin evreleme şeması, tümör, lenf düğümü, metastaz (TNM) sınıflandırmalarına dayanmaktadır.

AJCC / UICC TNM evreleme sınıflamasının en son revizyonu (sekizinci baskı, 2017), neoadjuvan tedaviden sonra patolojik evreleme (yp evresi) de dahil olmak üzere klinik ve patolojik evreleme için ayrı prognostik evre grupları içerir (Tablo 2-4) (107) Neoadjuvan tedavi yokluğunda patolojik evreye göre genel sağkalımdaki tabakalaşma (şekil 2) (108) ve neoadjuvan tedaviyi takiben şekillerde gösterilmiştir (şekil 3) (107).

2010 yılı sınıflandırmalarındaki en önemli değişikliklerden biri özofagus ve mide kanserleri arasındaki sınırın yeniden tanımlanmasıdır. Tümör merkezi proksimal mideye 2 cm'den daha yakın olan tümör özofagogastrik bileşke (EGB) içeren tümörler, mide kanserlerinden ziyade özofagus şeklinde evrelendiriyor (Tablo 3). Buna karşılık, EGB tümörleri merkez üssü proksimal mideye 2 cm'den daha fazla yerleştirilmişse mide kanserleri olarak evrelenir.

1-Primer Tümör:

Birincil faktör kanserin mide duvarına penetrasyonunun derecesini gösterir.

X: Primer tümör değerlendirilemedi

T0: Primer tümör mevcut değildir

Tis: İnsitu Karsinom. Lamina propriaya invazyon göstermeyen intraepitelyal

T1: Tümör lamina propria, muskularis mukoza veya submukozada sınırlıdır

T1a: Tümör lamina propria veya muskularis mukozaya sınırlı

T1b: Tümör submukozaya sınırlı

T2: Tümör muskularis propriaya sınırlıdır

T3: Tümör, visseral periton veya komşu yapılara müdahale etmeden subseröz bağ dokusuna nüfuz eder.

T4: Tümör seroza (visseral periton) veya komşu dokulara(dalاک, transvers kolon, diafragma, pankreas, abdominal duvar, adrenal bez, böbrek, ince barsak, retroperitoneum) invazidir.

T4a: Tümör serozaya (visseral periton) infiltridir

T4b: Tümör komşu dokulara invazidir.

2-Nodal Tutulum:

Büyük ve küçük kurvatur boyunca bulunan perigastrik lenf nodları (Regional lenf nodları), çölyak, splenik, hepatik, sol gastrik arter boyunca uzanan lenf nodlarıdır. Diğer intraabdominal lenf nodları uzak metastaz olarak kabul edilmiştir.

NX: Regional lenf nodu tutulumu değerlendirilemedi.

N0: Regional lenf nodu metastazı mevcut değildir.

N1: Metastazlı regional lenf nodu sayısı 1-2 arasındır.

N2: Metastazlı regional lenf nodu sayısı 3-6 arasındır.

N3: Metastazlı regional lenf nodu sayısı 7 veya daha fazladır.

N3a: Metastazlı regional lenf nodu sayısı 7-15 arasındır

N3b: Metastazlı regional lenf nodu sayısı 16 veya daha üzeridir.

3-Uzak Metastaz:

MX: Uzak metastaz değerlendirilemedi

M0: Uzak metastaz mevcut değildir.

M1: Uzak metastaz mevcuttur.

Tablo 2 Klinik TNM sınıflandırması

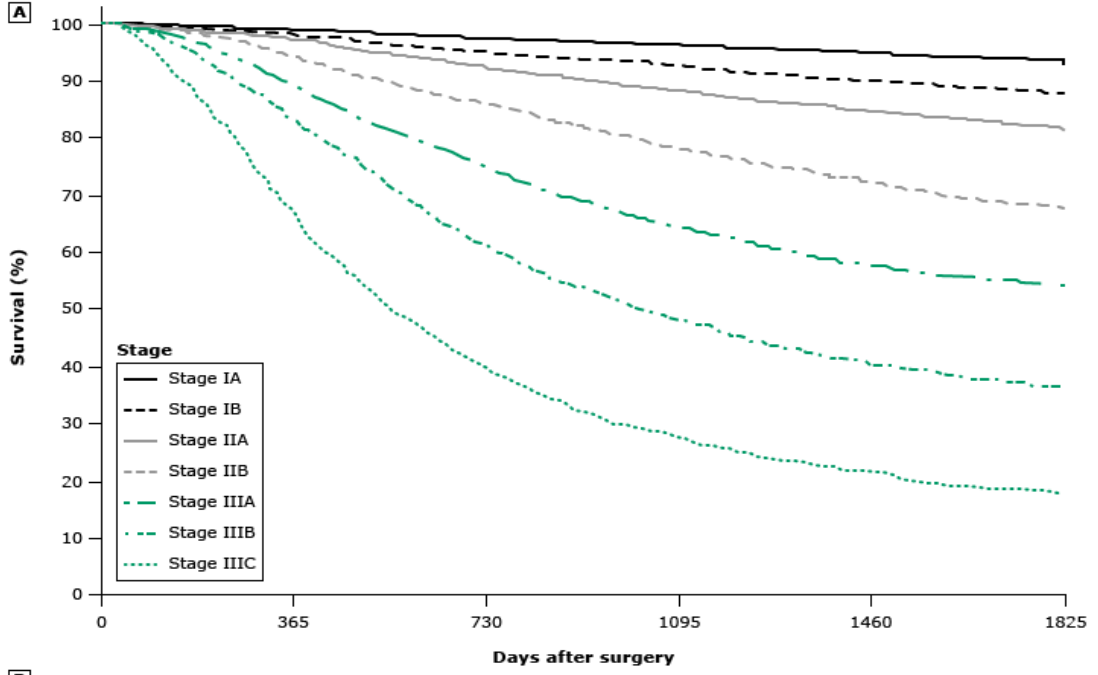
Klinik TNM (cTNM)			
T	N	M	Evre
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	I
T2	N1	M0	I
T1	N1, N2, veya N3	M0	IIA
T2	N1, N2, veya N3	M0	IIA
T3	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T3	N1, N2, or N3	M0	III
T4a	N1, N2, or N3	M0	III
T4b	Herhangi N	M0	IVA
Herhangi T	Herhangi N	M1	IVB

Tablo 3 Post-neoadjuvan tedavi sonrası TNM sınıflandırması (ypTNM)

Post-neoadjuvan tedavi (ypTNM)			
T	N	M	Evre
T1	N0	M0	I
T2	N0	M0	I
T1	N1	M0	I
T3	N0	M0	II
T2	N1	M0	II
T1	N2	M0	II
T4a	N0	M0	II
T3	N1	M0	II
T2	N2	M0	II
T1	N3	M0	II
T4a	N1	M0	III
T3	N2	M0	III
T2	N3	M0	III
T4b	N0	M0	III
T4b	N1	M0	III
T4a	N2	M0	III
T3	N3	M0	III
T4b	N2	M0	III
T4b	N3	M0	III
T4a	N3	M0	III
T	N	M1	IV

Tablo 4 Patolojik TNM Sınıflandırması (pTNM)

Patolojik TNM (pTNM)			
T	N	M	Evre
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T1	N1	M0	IB
T2	N0	M0	IB
T1	N2	M0	IIA
T2	N1	M0	IIA
T3	N0	M0	IIA
T1	N3a	M0	IIB
T2	N2	M0	IIB
T3	N1	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T2	N3a	M0	IIIA
T3	N2	M0	IIIA
T4a	N1	M0	IIIA
T4a	N2	M0	IIIA
T4b	N0	M0	IIIA
T1	N3b	M0	IIIB
T2	N3b	M0	IIIB
T3	N3a	M0	IIIB
T4a	N3a	M0	IIIB
T4b	N1	M0	IIIB
T4b	N2	M0	IIIB
T3	N3b	M0	IIIC
T4a	N3b	M0	IIIC
T4b	N3a	M0	IIIC
T4b	N3b	M0	IIIC
herhangi T	herhangi N	M1	IV



B

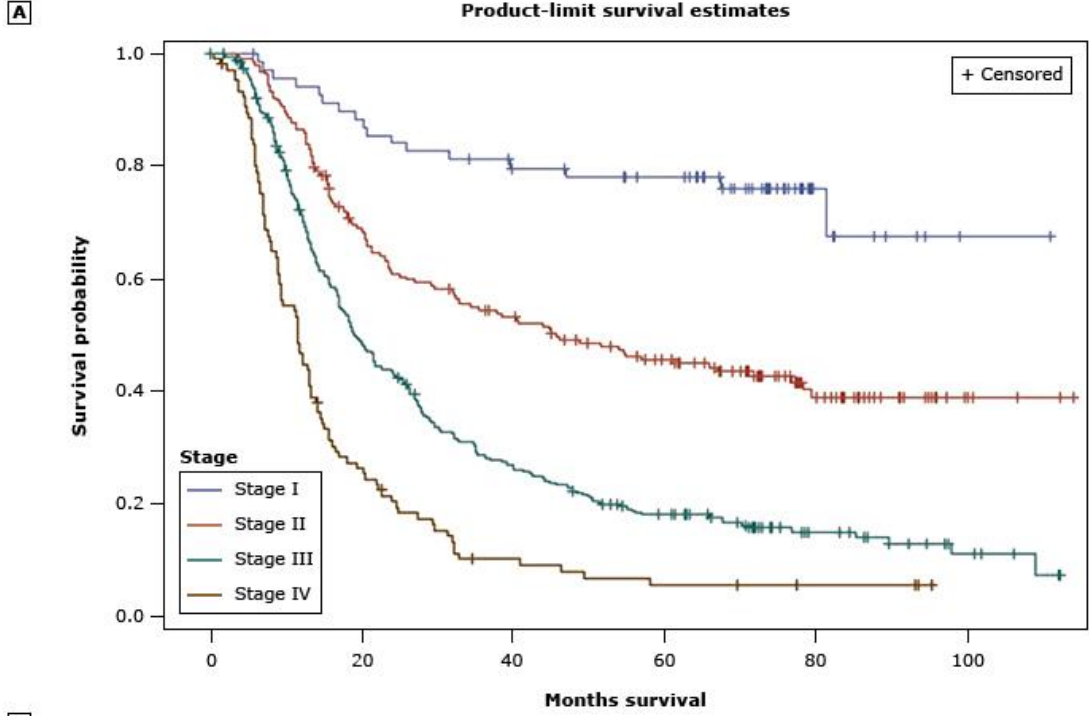
Pathological stage group	Patients (n)	1-year survival (%)	3-year survival (%)	5-year survival (%)	Median survival
IA	10,606	99.00	96.30	93.60	Not reached
IB	2606	98.00	92.80	88.00	Not reached
IIA	2291	97.40	88.30	81.80	Not reached
IIB	2481	94.30	78.20	68.00	Not reached
IIIA	3044	89.00	64.40	54.20	Not reached
IIIB	2218	83.10	48.20	36.20	32.8 months
IIIC	1350	66.80	27.70	17.90	18.5 months

(A) Patolojik evre (pTNM) ve önceden kemoterapi veya radyasyon tedavisi olmadan, lenfadenektomi (D2) ile cerrahi rezeksiyon yapılan, önceden kemoterapi veya radyasyon tedavisi uygulanmayan, patolojik evre gruplamaları ile sınıflandırılan, IGCA verilerine dayanan (2000-2004; tam 5 yıllık takip süresi dahil edildi, n = 25,411).

(B) Patolojik evre ve 1-, 3- ve 5 yıl ve ortanca genel sağkalım, mide kanserli hastalarda, IGCA verilerine dayanarak, patolojik evre gruplamaları ile sınıflandırılmış, küratif cerrahi uygulanan hastalarda sağkalım.

IGCA: International Gastric Cancer Association.

Şekil 2 Önceden kemoterapi veya radyasyon tedavisi olmadan yeterli lenfadenektomi ile cerrahi rezeksiyon yapılan mide kanseri hastalarında genel sağkalım, patolojik evre gruplamaları ile sınıflandırıldı (8. baskı AJCC, 2017)



B

Posttreatment stage group	Patients (n)	1-year survival (%)	3-year survival (%)	5-year survival (%)	Median survival (months)
I	70	94.3	81.4	76.5	117.8
II	195	86.7	54.8	46.3	46.0
III	301	71.7	28.8	18.3	19.2
IV	117	46.7	10.2	5.7	11.6

(A) Neoadjuvan tedavi sonrası evre (ypTNM) ve cerrahi rezeksiyon yapılan ve ameliyat öncesi kemoterapi ve / veya RT verilen, NCDB verilerine dayanarak ypStage gruplamaları ile sınıflandırılan hastalarda genel sağkalım (2004-2008; ortalama takip, 23 aylar; n = 683).

(B) Neoadjuvan sonrası tedavi aşaması (ypTNM) ve 1-, 3- ve 5 yıl ve NCDB verilerine dayanarak, ypStage gruplarına göre sınıflandırılan mide kanserli hastalarda medyan genel sağkalım.

RT: Radyasyon Therapy; **N:** Number; **NCDB:** National Cancer Database.

Şekil 3 Neoadjuvan tedavi sonrası evre (ypTNM) ve rezeksiyon yapılan ve cerrahi öncesi kemoterapi ve / veya RT verilen ve prognostik evre grubu ile sınıflandırılan hastalar için genel sağkalım (8. baskı, 2017)

2.7.1. Preoperatif Değerlendirme

Preoperatif değerlendirmenin amacı hastaları başlangıçta iki klinik gruba sınıflandırmaktır: lokalejyonel, potansiyel olarak rezeke edilebilir (evre I ila III hastalığı olan ve sistemik (evre IV) tutulumu olanlar.

Mide kanseri için irrezektabilitenin yaygın ölçütleri, uzak metastazların varlığı ve aort gibi önemli bir vasküler yapının istila edilmesi veya hepatik arter veya çölyak / proksimal splenik arterin trombozu veya tıkanmasıdır. Distal splenik arter tutulumudamar sol üst kadran ekstansiyonu ile mide, dalak ve distal pankreastan blok halinde rezeke edilebilir olması nedeni ile irrezektabilitenin bir göstergesi değildir.

Midenin etrafındaki lenfatikler zengindir ve tümörden coğrafi olarak uzağa yerleştirilmiş lokalejyonel lenf nodu metastazlarının varlığı (örn., midenin daha büyük kurvatur üzerinde primer tümör bulunan çölyak düğümleri) mutlaka irrezektabilitenin göstergesi olarak düşünülmemelidir. Ancak:

- Whipple prosedürüne ihtiyaç duyduğunu gösterebilecek pankreas başında fikse adenopatisi olan hastalar gizli metastatik hastalık için yüksek risk altındadır. Bu durumlarda, başlangıçta ameliyat yerine laparoskopi veya ön kemoterapi veya kombine modalite tedavisini düşünmek en iyisidir. Mide kanseri için bir Whipple performansı oldukça nadir görülen bir durumdur.

- Pankreasın arkasındaki veya altındaki lenf nodları, aorto-kaval bölge, mediasten veya porta hepatisin üstündeki lenf düğümleri tipik olarak cerrahi alanın dışında kabul edilir ve bu nedenle geri unrezektabilitenin kanıtı olur. Bu düğümler, Japon terminolojisinde üçüncü veya dördüncü kademeli düğümler olarak tanımlanacak alanlara girer.

Primer mide kanserlerinin yaklaşık yüzde 5'inde, mide duvarının geniş bir bölgesi ve hatta tüm mide, malignite ile yoğun bir şekilde invaze olur, bu da linitis plastica olarak adlandırılan sert bir kalınlaşmış mide ile sonuçlanır. Linitis plastica'nın son derece zayıf bir prognozu vardır ve birçok cerrah, linitis plastica'nın potansiyel olarak küratif rezeksiyona kontrendikasyon olduğunu düşünmektedir.

BT genellikle mide kanseri teşhisi konulduktan sonra preoperatif değerlendirmede erkenden yapılır. BT yaygın olarak bulunur ve invaziv değildir. En yaygın olarak metastatik hastalığı, özellikle hepatik veya adneksiyal metastazları, asiti veya uzak nodal yayılımını değerlendirmek için uygundur. BT tanımlı viseral metastatik hastalığı olan hastalar gereksiz

ameliyattan kaçınabilir, ancak yanlış pozitif bulgular riski nedeniyle biyopsi doğrulaması önerilir.

Peritoneal metastazlar ve 5 mm'den küçük hematogen metastazlar, modern BT teknikleri kullanılsa bile BT tarafından sıklıkla gözden kaçır (116). BT'si negatif olan hastaların yüzde 20 ila 30'unda intraperitoneal hastalık ya laparoskopide veya açık keşifte bulunur (117-119).

BT'nin bir başka sınırlaması, primer tümör invazyonunun derinliğini (özellikle küçük tümörler ile) ve lenf nodu tutulumunun varlığını doğru bir şekilde değerlendirememesidir. BT primer tümörün T evresini vakaların sadece yüzde 50 ila 70'inde doğru olarak değerlendirir (119).

Nodal durumun sınıflandırılması genellikle lenf nodu büyüklüğüne dayanır ve bölgesel nodal metastazları saptamada BT'nin duyarlılığı, 0.8 cm'den küçük olan ilgili düğümler için sınırlıdır (117-119). Ayrıca, yanlış pozitif bulgular enflamatuar lenfadenopatiye bağlanabilir. Gastrik kanser veya gastrik ve özofagus kanseri için BT evrelemesi geçiren hasta serilerinde, bölgesel nodal metastazlar için duyarlılık ve özgüllük oranları sırasıyla yüzde 65 ila 97 ve yüzde 49 ila 90 arasında değişmektedir (120-121).

Endoskopik ultrasonografinin (EUS), özellikle erken (T1) lezyonlarda primer mide kanserlerinin invazyon derinliğini değerlendirmek için mevcut olan en cerrahi olmayan yöntem olduğu düşünülmektedir (109). EUS evrelemesine karşı histopatolojiyi karşılaştıran çalışmaların sistematik bir incelemesinde, T1'i T2 kanserlerinden EUS ile ayırt etmek için toplam duyarlılık ve özgüllük oranları sırasıyla % 85 ve % 90 idi (122). T1 / 2'yi T3 / 4 tümörlerine göre ayırmada duyarlılık ve özgüllük oranları sırasıyla %86 ve 90 idi. Lenf bezlerinin metastatik tutulumu için, toplam duyarlılık ve özgüllük oranları sırasıyla yüzde 83 ve 67 idi. Ancak, herhangi bir teknik çabada olduğu gibi, operatör uzmanlığında bu bulguları en azından kısmen açıklayabilecek bir değişkenlik derecesi vardır. Ayrıca, pozitif ve negatif olabilirlik oranlarının analizi, EUS teşhis performansının ne lenf nodu pozitifliğinin dışlanması veya doğrulanması için uygun olmadığını ortaya koymuştur. Bu nedenle, EUS, pozitif lenf nodu ile negatif lenf nodu durumunu ayırt etmek için optimal olarak ayırt etmez.

Preoperatif evrelemenin karşılaştırmalı çalışmalarında, EUS genellikle BT'ye göre daha kesin bir T tahminini sağlar (123-124), ancak yeni BT teknikleri (üç boyutlu multidetektör sıra BT gibi) ve MRG tanı açısından benzer sonuçlar elde edebilir. Buna karşılık nodal evrelemenin doğruluğu, EUS, BT ile karşılaştırıldığında sadece biraz daha yüksektir (123). EUS destekli

şüpheli lenf nodlarının ve bölgesel alanların ince iğne aspirasyonu nodal evrelemenin doğruluğunu artırır (125).

EUS, T ve N aşamasının doğru bir şekilde değerlendirilmesi terapötik yaklaşımın seçilmesinde önemli olmuştur:

- Neoadjuvan kemoterapi veya kemoradyoterapi, primer tümörlü musküleris propriya (T2 veya üstü) invaze ettiği düşünülen veya tedavi öncesi evreleme çalışmalarında yüksek nodal tutulum şüphesi olan hastalar için önerilebilir.

- EUS aynı zamanda erken mide kanseri hastaları için de değerlidir, çünkü endoskopik mukozal rezeksiyon seçeneği düşünülmeden önce submukozal invazyonun doğru değerlendirilmesi esastır.

Gastrik adenokarsinomun preoperatif evrelemesinde 18-florodeoksiglukoz (FDG) kullanılarak pozitron emisyon tomografisinin (PET) rolü evrilmektedir. Lokal bölge evrelemesi açısından, BT ile tespit edilen lenfadenopatinin malign tutulumunu doğrulamak için entegre PET / BT görüntüleme faydalı olabilir. Bununla birlikte, bu genellikle ameliyata geçme kararını etkilemez. Ayrıca, negatif bir PET yardımcı değildir, çünkü eğer birkaç santimetrelik çapa sahip büyük tümörler bile, eğer tümör hücreleri oldukça düşük bir metabolik aktiviteye sahipse yanlış negatif olabilir.

PET'in temel faydası, uzak metastazların saptanması için BT'den daha duyarlı olmasıdır (126,127). Prospektif bir çalışmada entegre PET / BT, lokal olarak ilerlemiş mide kanserli hastaların yaklaşık yüzde 10'unda radyografik olarak gizli metastatik lezyonları tanımladı ($\geq T3$ veya $\geq N1$ hastalığı) (127). Önemli bir uyarı, peritoneal karsinomatoz için PET taramasının duyarlılığının sadece yaklaşık yüzde 50 olmasıdır (128). Bu nedenle PET, laparoskopinin evrelemesinde yeterli bir yedek değildir.

2.8. Mide Kanserinde Tümör Belirteçleri

2.8.1. CEA ve CA19-9

Serum karsinoembriyonik antijen (CEA), glikoprotein CA 125 antijeni (CA 125), CA 19-9 (karbonhidrat antijeni 19-9, ayrıca kanser antijeni 19-9 olarak da adlandırılır) ve kanser antijeni 72-4 (CA72 4) mide kanserli hastalarda yüksek seviyeleri içerebilir (129-133). Bununla birlikte, düşük hassasiyet ve özgüllük oranları, bu serolojik belirteçlerin herhangi birinin, mide kanseri için tanısal testler olarak kullanılmasını önler.

Az sayıda hastada, yüksek CEA ve / veya CA 125 seviyesindeki bir düşüş, preoperatif tedaviye yanıtla ilişkili olabilir, ancak klinik kararlar neredeyse hiçbir zaman yalnızca tümör belirteç değişikliklerine dayanarak alınmaz. Bununla birlikte, hastayı cerrahi olarak düşünmemek için serolojik bulgu kullanılmamalıdır. NCCN (Ulusal Kanser Birlik Ağı) mide kanserinin preoperatif değerlendirme ve evrelemesi için herhangi bir tümör markerinin analizini önermez (134).

Tümör belirteçleri farklı biyolojik sıvı ve dokulardan salgılanan malignitenin varlığını gösteren maddelerdir. Karsinoembriyolojik antijen (CEA) yüksekliği tümörlerle ve gelişen fetal dokularla ilişkilidir. 20.000 molekul ağırlığında tümör hücre membranında yer alan ve salgılanan bir glikoprotein, onkofetal bir antijendir. Sigara içmeyen erişkinlerde sınır değeri <2,5 ng/ml iken, sigara içenlerde <5 ng/ml alınmalıdır. Gastrointestinal malignitelerde en çok çalışılan markerlardan biridir. İlk olarak kolon kanserinde tanımlanmış fakat sonra gastrointestinal diğer tümörlerde hatta benign lezyonlarda da yükselebileceği gösterilmiştir. Mide kanserinde CEA yüksekliği tespit edilmiş fakat duyarlılığının düşük olmasından dolayı kullanımını kısıtlamıştır.

CA-19.9 ilk kez insan kolorektal kanser hücresinde izole edilen 36 kilodalton ağırlığında glikolipid yapıda bir molüküldür. İnsan lewis (a) kan grubu antijeni ile aynı haptan yapıya sahiptir. Başta pankreas kanseri olmak üzere çeşitli kanserlerin yapısında bulunmakla birlikte kanda dolaşan yüksek molekül ağırlıklı müsinin yapısında da bulunur. En yüksek düzeyler ekzokrin pankreas kanserinde görülür. Ayrıca malign nedenlere bağlı olmayan safra yolları tıkanıklığında da yükseklik olabilir. Toplumun %5-6'sı lewis (a) negatiftir bu kişilerin takibinde CA-19.9 kullanılmaz. Mide kanserinde CEA gibi yüksekliği bulunmuş fakat yine duyarlılığı az olduğu için kullanımını kısıtlanmıştır. 633 mide kanserli hasta 4 yıl boyunca takip edilmiş ve CEA ve CA 19-9 düzeyleri karşılaştırılmıştır. Pozitiflik oranı %16.6 ve %16 bulunmuştur. CEA değerleri ile cinsiyet, karaciğer, peritoneal, nodal metastaz ve tümör derinliği ile güçlü korelasyon bulunurken, histolojik tiple bulunmamıştır. Ayrıca CA-19.9 prognostik faktör olarak CEA dan daha duyarlı bulunmuştur (135). 158 mide kanserli hastada yapılan bir çalışmada preoperatif CA-19.9 ve CEA değerleri bakılmış, yükseklik insidansı %13.9 ve %10.1 bulunmuş ve önemli prognostik faktör oldukları gösterilmiştir (51). Başka bir çalışmada 26 ileri evre ve kemoterapi uygulanan mide kanseri hastasının kemoterapi öncesi ve sonrasında her 2 haftada bir CA-19.9 ve CEA değerleri ölçülmüş ve tümör markerlarındaki azalma ile sağkalım arasında olumlu ilişki bulunmuştur (136). 155 mide kanserli hastada operasyon sırasında alınan peritoneal yıkama sıvısında CEA düzeyleri ölçülmüş ve 14 hastada

peritoneal rekürrens görülmüş ve 14 hastanın 10 nunda yükseklik tespit edilmiştir. Sadece 1 hastada CEA düzeyi düşük bulunmuş fakat bu hastada recurrens operasyondan 1 yıl sonra ortaya çıkmıştır. Bu da peritoneal yıkama sıvısındaki CEA yüksekliği ile peritoneal invazyon arasında önemli ilişki olduğunu göstermiştir (137). Yine 193 mide kanserli hastada peritoneal yıkama sıvısında CEA ve CA-72.4 bakılmış. Hastalar 4 gruba ayrılmış. A grubu her iki markerda negatif; B grubu CA-72.4 pozitif, CEA negatif; C grubu CA72.4 negatif, CEA pozitif; D grubu her iki markerda pozitif olarak tanımlanmış hastaların 5 yıllık sağ kalım oranlarına bakıldığında A, B, C ve D grubunda sırasıyla %87, 68, 37 ve 20 bulunmuş (138). 153 mide kanserli hastanın preoperatif CEA, CA-19.9 ve CA-72.4 düzeyleri ölçülmüş pozitiflik oranı sırasıyla %20.9, 34.6 ve 28.1 ayrıca CEA düzeyi özellikle invazyon derinliği ve metastazla ilişkili, CA-19.9 invazyon derinliği ve lenf nodu metastazı ile ilgili, CA-72.4 ise tümör boyutu ile ilişkili bulunmuş; her 3 tümör markeri arasında anlamlı fark bulunmamış ve yükseklikleri kötü prognoz ve erken nüks ile ilişkili bulunmuş. Duyarlılıkları düşük olsa da hem CEA hem de CA-19.9 yüksekliği mide kanserinde kötü prognostik kriter olarak görülmektedir (139).

2.9. Mide kanserinde Tedavi

2.9.1. Erken Evre Mide Kanserinde Tedavi

Erken evre mide kanseri lenf nodu tutulumuna bakılmaksızın invazyon derinliği submukoza da sınırlı hastalık için kullanılmaktadır. Erken evre mide kanseri özellikle doğu Asya da endoskopik yöntemlerin geliştirilmesi ile sıklığı artmaktadır. Erken evre mide kanserinde 5 yıllık sağ kalım %90 nın üzerindedir.

Erken evre mide kanserine tedavi cerrahi, HP eradikasyonu ve adjuvan tedavilerden oluşmaktadır. Son dönemde erken evre mide kanserinde cerrahi olarak endoskopik mukozektomi ve submukozektomi giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır. Özellikle ülserin olmadığı herhangi boyutta ve ülserin olduğu 30 mmden küçük mukozal tümörler ile, boyutu 30 mm ve yüksekliği 0.5 mm küçük submukozal tümörlere uygulanmaktadır (140). 308 erken evre ve mukozektomi uygulanan mide kanserli hasta ile yapılan bir çalışmada %85 oranda kanser eradike edilmiş ve 5 yıllık sağkalım %86 ile gastrektomiye benzer bulunmuştur (140). HP eradikasyonu hem rekürrens hemde metakron mide kanseri riskini azaltmak için önerilmektedir. 544 ve 1007 hasta ile yapılan randomize kontrollü 2 çalışmada HP eradikasyonu yapılan ve mukozektomi uygulanan erken evre mide kanserli hastalarda metakron kanser oranında anlamlı azalma bulunmuştur (141,142). Fakat uzun dönem sonuçları halen net değildir. Adjuvan tedaviler ise sadece lenf nodu tutulumu olan hastalarda önerilmektedir.

2.9.2. İleri Evre Mide Kanserinde Tedavi

İleri evre mide kanserlerinde tek küratif tedavi cerrahidir. Cerrahi sonrası prognozu arttırmak ve mikrometastazları önlemek için adjuvan kemoterapiye ihtiyaç duyulmaktadır. Kemoterapi tedavisinin sağkalım üzerine olumlu etkisi birçok çalışmada gösterilmiştir. Perioperatif 6 kür ECF (epirubisin, cisplatin, 5FU) kemoterapisi uygulanan hastalar ile sadece cerrahi yapılan hastalar karşılaştırılmış ve 5 yıllık sağ kalım %23-36 arasında artış tespit edilmiştir (143). Yine başka bir çalışmada cisplatin ve 5 FU uygulanan hastalar karşılaştırılmış ve benzer sonuçlar elde edilmiştir (144). Evre 2 ve 3 ileri evre kanserinde kemoterapi yanında radyoterapi de eklenmesini öneren yayınlar mevcuttur. Adjuvan 5-FU ve eş zamanlı radyoterapi uygulanan hastalarda sağkalım üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. Kemoradyoterapinin etkinliğini inceleyen belki de en geniş çalışma Mc Donald ve ark. tarafından planlanmıştır (145). Evre 1b- evre 4 arası 556 uzak metastazı olmayan mide kanserli hasta randomize edilmiş, bir gruba adjuvan kemoradyoterapi uygulanmış, diğer gruba ise tedavi verilmemiştir. 3 yıllık sağ kalım oranları tedavi grubunda %50, almayan grupta %42,3; 3 yıllık hastaliksız sağ kalım oranları tedavi grubunda %48 ve tedavi almayan grupta %31 olarak bulunmuştur.

2.10. Mide Kanserinde Prognoz

Mide kanseri, yirminci yüzyılın ikinci yarısından itibaren batı toplumlarında rezektabilite oranlarının artmasına ve insidansının azalmasına rağmen, halen kansere bağlı ölümlerin önemli nedenlerindedir. Postoperatif mortalite oranlarının %14'ten %6'ya düşmesine rağmen özellikle batı ülkelerinde prognoz kötüdür. Mide kanseri dünyada en sık gözlenen kanserlerden birisidir (4). Prognozu hala kötü seyreden hastalığın 5-yıllık sağ-kalım oranları yaklaşık %25 civarındadır (4). Cerrahi sonrası nüksler en önemli problemlerden biridir. Cerrahi sonrası tümör kalıntısı R sınıflaması olarak bilinen bir sınıflamayla belirlenir. R0 makroskobik ya da mikroskobik rezidü kalmadığı, R1 mikroskobik rezidü tümör kaldığını, R2 makroskobik rezidü tümör kaldığını belirtir. Opere hastalarda rezeksiyon durumu önemli bir prognostik faktör olup, diğer tanımlanmış prognostik faktörler tümörün mide duvarına invazyonu ve lenf nodu tutulumu varlığıdır. Diğer histopatolojik prognostik faktörler Lauren sınıflamasına göre diffüz tip, yüksek tümör gradı, Borrmann sınıflamasına göre tip III-IV, lenfovasküler ve perinöral invazyon varlığı kötü prognostik kriterler olarak sayılabilir. Tümör boyutunun prognostik önemi tartışmalı olup tümör yerleşim yeri olarak proksimal tümörler distal tümörlere göre daha kötü seyrederek (1). Çoğu çalışmada genç hastaların prognozunun kötü olduğu bildirilse de bir çalışmada prognoz genç hastalarda (≤ 39 yaş) daha yaşlı hastalara göre daha kötü bulunmamıştır (146,147). Bir çalışmada kadınların erkeklerden daha iyi sağkalıma sahip olduğu belirtilse de diğer çalışmalarla bu veri doğrulanmamıştır (148,149). Küratif

rezeksiyon yapılan mide kanserli hastalarda yüksek preoperatif serum CEA düzeyi daha düşük hastalara göre daha kötü prognoza sahiptir (150,151).

2.10.1. Kişiyeye Ait Faktörler

Mide kanseri erkeklerde kadınlara oranla 2 kat fazla görülür. Mide kanseri için insidansın erkeklerde daha yüksek olduğu bilinmektedir (152), ama cinsiyetin prognoza etkisi nadirdir (153). Mide kanseri sağ kalım çalışmalarının bir kısmının incelenmesinde; bazılarında sağ kalımda cinsiyet ile oluşan bir farklılık saptanmamışken, bazılarında ise kadınlarda daha iyi bir prognoz olduğu gösterilmiştir (152). Kadın cinsiyetin küratif rezeksiyon uygulanan hastalarda daha iyi prognoza sahip olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (154). Mide kanseri daha çok ileri yaş grubunda meydana gelmektedir ve genellikle 60 yaşın üzerinde pik yapmaktadır (155).

Obezitenin bazı adenokarsinomlarda riski artırdığı bildirilmektedir (156). Fakat bu ilişki daha önce yapılan epidemiyolojik çalışmalarda gösterilememiştir (157). Obezite ile distal midenin adenokarsinomu veya skuamoz hücreli karsinoma arasında ilişkiyi gösteren deliller yoktur. Son yapılan çalışmalardan birinde vücut kitle indeksi (VKİ) ile özofagus adenokarsinomu arasında güçlü bir ilişki, mide adenokarsinomu arasında da zayıf bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Semptomatik gastroözofagial reflü özofagus adenokarsinomu için bilinen en güçlü risk faktörüdür. Obezite ile de ilişkisi sıklıkla kabul edilmektedir. Obez kişilerdeki karsinojenik etkinin mekanizması açık değildir.

2.10.2. Tümör İle İlişkili Faktörler

Son yirmi yılda, mide 1/3 üst ve kardiyaya kanserlerinin insidansının arttığı gösterilmekle birlikte, antrum (%50) halen en sık yerleşim bölgesidir. Proksimal bölgeye yerleşen tümörlerin çoğu ileri evre tümörleri olup, distal bölge tümörlerine göre prognozu daha kötüdür. Proksimal bölge tümörlerinin daha kötü diferansiye olması ve mediastinal ve periözofagiyal lenfatik yayılım yapma eğilimleri, tanının daha ileri evrede konulmasına bağlanmıştır. Proksimal mide kanserli hastaların rezeke edilmesi de anatomisinden dolayı aşırı derecede zor, tehlikeli ve standart cerrahi yöntemlerine sıklıkla uymamaktadır. Gerçekten yapılan çalışmalarda proksimal mide kanserli hastalardaki postoperatif morbidite ve mortalite oranı distal mide kanserleri ile kıyaslandığında önemli derecede yüksektir (158). Antral bölge tümörlerinde ise, pilorik obstruksiyona bağlı erken teşhis edilmesi iyi prognozda etkilidir. Yokuta ve arkadaşları 697 hastayı içeren retrospektif çalışmada prognoz ile ilişkisini değerlendirmiş. Univaryat analiz sonuçlarında tümör çapı prognostik bir faktör olmakla beraber, multivaryant analizde tümör çapı prognostik faktör olarak bulunmamıştır (159). Lauren sınıflamasına göre intestinal tip

tümörler diffüz tipe oranla daha iyi prognozlandıkları iyi diferansiye tümörlerin az diferansiye tümörlere nazaran prognozları daha iyidir. Son yayınlarda ise UICC (Union International Centre Cancer) histopatolojik gradelemenin yaşam süresini etkilemekten ziyade rezektabiliteyi etkilediği bildirilmektedir (160,161). Mide kanserinde evre en önemli prognostik kriterdir. İnvazyon derinliği arttıkça metastaz oranı artmaktadır. Bazı çalışmalarda invazyon derinliğinin lenf nodu tutulumundan bağımsız olarak sağ kalımı etkilediği bildirilmektedir. Polipoid tümörler lümene doğru expansiv büyüme paterni gösterir, infiltratif tümörlere göre metastaz oranları daha düşüktür, daha iyi prognoza sahiplerdir (162). Bununla beraber hastaların çoğunun tanı konulduğunda 3. ve 4. evrelerde olması prognozu kötü yönde etkilemektedir. Mide karsinomlarında tümör muskuler tabakada sınırlı olduğu zaman, perinöral invazyon varlığının prognozu olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir (163). Tanaka ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada seroza invazyonu olmayan vakalarda perinöral invazyon negatif olguların pozitif olgulara göre anlamlı derecede daha iyi prognoz gösterdiklerini bildirmişlerdir (163). Tutulan lenf bezinin bölgesi ve tutulan lenf bezi sayısı önemlidir Lenf nodu (LN) tutulumu sağ kalım belirgin etkilemektedir. 5 yıllık sağ kalım LN (-) olgularda %50 iken LN (+) olgularda %10'a düşer, tümör invazyonunu gösteren lenf nodu sayısı nodal stage den daha önemlidir (164). Birçok araştırmada lenf nodu metastazının yanı sıra metastatik lenf nodu sayısının önemi vurgulanmaya başlanmıştır. Lenf nodu tutulumuyla sağ kalım arasında uyumlu bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (165). Küratif rezeksiyon, en etkili prognostik faktörlerden biri olarak düşünülmektedir (166). D2 lenfadenektomi, küratif rezeksiyonlarda morbidite ve mortalitede belirgin artış olmaksızın, sağ kalımı olumlu şekilde arttırmaktadır (167).

2.11. Alfafetoprotein

Alfa-fetoprotein (AFP), glikoprotein yapısında onkofetal bir proteindir. Pek çok özelliği açısından albümine benzer. Molekül ağırlığı 70.000 dalton civarındadır. Maturasyonunu tamamlamamış fetüs karaciğerinde, yolk kesesinde ve fetüsün gastrointestinal sisteminde üretilir. Birinci trimesterde, fetüs kanında en fazla miktarda bulunan proteindir. Daha sonra yavaş yavaş düşmeye başlayarak, doğum sonrası birinci yılın sonunda yetişkin kanında bulunan seviyeye geriler. Klinik uygulamada karaciğer, over ve testis tümörlerinin teşhis ve takibinde kullanılır. Alfa-fetoprotein kandan yarılanma süresi 5-7 gün arasındadır. Serum AFP için normalin üst sınırı 10 ila 15 mikrogram / L'den az. AFP sentezi genellikle doğumda durur ve bu nedenle 1 yaşından sonra serumda varlığı patolojik durumlar ile ilişkilidir. AFP hepatomalı hastaların yaklaşık % 80'inde, non-seminom germ hücreli kanserli hastaların % 60'ında ve bazen başka kanserli hastalarda yüksek görülmektedir. Yüksek seviyeleri malign olmayan

karaciğer hastalıkları ile de açıklanabilir (örneğin, hepatit, siroz ve nekroz). AFP üreten gastrik tümörler ilk önce 1970 yılında Bourreille tarafından tanımlanmıştır. O zamandan beri, diğer vaka çalışmaları görülme sıklığını tüm mide karsinomlarının % 1.3 -% 15'i olarak bildirdi (168). Ishikura ve diğerleri (169,170) histolojik özelliği hepatositik farklılaşma gösteren ve büyük miktarda AFP üreten primer mide kanseri için " hepatoid adenokarsinomu" terimi önerdi.

Kodama ve diğ. immünohistokimyasal boyanmaya dayanan iki histolojik AFP üreten mide karsinomu tipini tarif etmişlerdir; medüller tip; dağınık büyük pleomorfik veya çok çekirdekli dev hücreleri olan katı tabakalar halinde düzenlenmiş poligonal hücreler şeklinde ve berrak sitoplazmalı iyi diferansiye papiller veya tübüler tip ile karakterize . İki tip bazen tek bir tümörde bir arada bulunur. Ishikura ve ark. histolojik olarak hepatoid farklılaşma ve büyük miktarlarda AFP üretimi ile karakterize edilen primer gastrik karsinomlar için "midenin hepatoid adenokarsinomu" terimini önermişlerdir. Motoyama ve diğ. hepatoid adenokarsinomun en sık görülen histolojik tipinin AFP üreten mide kanseri tipi olduğunu bildirmişlerdir. Midenin hepatoid adenokarsinomu ve hepatoid olmayan adenokarsinomu ayırt etmek için AFP izoformlarının ölçümü de yararlıdır ve hepatoid adenokarsinoma sahip hastaların serumundaki AFP seviyesi lektin konkanavalin A (Con-A) ile karaciğer tipi bir bağlanma paterni gösterir (168). Bununla birlikte, Ooi ve ark. bunun önemli olmadığını bildirmiştir, çünkü böyle bir karaciğer tipi bağlanma paterni AFP üreten tümörlerin sadece %20'sinde tespit edilmiştir. Öte yandan, Nagai ve ark. midenin hepatoid adenokarsinomu tanısının AFP'nin üretilip üretilmediğine bağlı olmadığını ve tanının karakteristik histolojik özelliklerin tanınmasına bağlı olarak daha iyi olduğunu düşünmüştür.

Neoplastik tümörlerde hepatoid farklılaşma sadece primer hepatik karsinomda değil, diğer malign bozukluklar, özellikle karsinomlarda da görülür. Mide bu tümörlerin en sık görülen yeridir. AFP üreten neoplastik tümörler çeşitli organlarda bildirilmiştir; örneğin, akciğer, pankreas, kolon, mesane ve over.

Hepatoid adenokarsinomlar hepatosellüler karsinoma benzeyen ve aşırı AFP üreten primer ekstra hepatik tümörler olduğu açıklanmaktadır. AFP üreten gastrik karsinomun iki histolojik alt tipleri mevcuttur: İyi differansiyer papiller veya şeffaf sitoplazmalı tübüler tip ve katı tabakalara yerleştirilmiş poligonal hücreler ile dağılmış büyük pleomorfik veya çok çekirdekli dev hücreler ile karakterize edilen medüller tip; bu görünüm fetal enteroblastik farklılaşmanın göstergesidir. Bu iki tip bazen tek bir tümörde bir arada bulunabilir. Midenin hepatoid olmayan adenokarsinomundan hepatoid adenokarsinomunu ayırt etmek, AFP

izoformu ölçümü faydalıdır ancak midenin hepatoid adenokarsinomunun tanısı, AFP üretip üretmemesine bağlı değildir, tanı için önemli aslında histolojik özelliklerdir.

Primer mide hepatoid adenokarsinomlarının sıklıkla karaciğer ve / veya lenf nodu metastazı nedeniyle kötü prognoza sahip olduğu bilinmektedir (171). Kötü prognozun nedenleri açıkça anlaşılmamıştır. Tümörlerin kötü prognozu, tümör hücreleri ve AFP'nin üretilmesi, immün baskılayıcı ve proteaz inhibitör özelliklere sahip antitripsin / alfa-1 antikimotripsin mevcudiyeti ile geniş venöz tutulumlara bağlanabilir. Kötü prognozun diğer nedenleri, hepatoid adenokarsinomun yüksek proliferatif aktiviteye, zayıf apoptoz ve zengin bir neovaskülarizasyona sahip olmasıdır (171).

Hepatoid gastrik adenokanserlere yapılan bir çalışmada AFP üreten 104 gastrik kanserin 40'ında preoperasyondan son izlemeye kadar serum AFP düzeyinin ayrıntılı kayıtları oluşturuldu; bunlardan 34'ünde küratif gastrektomi, 6'ında palyatif gastrektomi, 31'inde ise metakron karaciğer metastazı vardı. Tüm 40 hastanın serum AFP seviyelerinin ameliyattan sonra bir dereceye kadar düştüğünü, 34 hastanın hepsinin serum AFP seviyelerinin küratif gastrektomi sonrası normal seviyeye düştüğünü, yalnızca bir hastanın serum AFP seviyelerinin palyatif gastrektomi sonrası normal seviyeye düşebileceğini tespit edildi. Metakron karaciğer metastazı olan 31 hastanın serum AFP düzeyleri tekrar anormal seviyeye yükseldiğini; bu nedenle yetersiz düşme veya anormal AFP seviyesinin yükselmesi, ameliyattan sonra rezidüe tümör dokusu veya karaciğer metastazını gösterebilir (172). Yine aynı çalışmada AFP pozitif grupta karaciğer metastazı insidansı negatif gruptan anlamlı derecede yüksekti ($P < 0.01$). Ameliyattan metakron karaciğer metastazına kadar geçen süre AFP pozitif grupta negatif gruptan anlamlı derecede kısaydı (7.4 ± 5.7 ve 20.6 ± 10.9 ay, $P < 0.01$). 104 hastanın 56'sında gastrektomi yapıldıktan sonra 7.4 ± 5.7 aylık bir süre zarfında metakronik karaciğer metastazı vardı. Onbirinde 3 ay içinde metakron karaciğer metastazı vardı ve çoğunda büyük ve çoklu metastatik lezyonlar vardı. Gastrektomi sırasında karaciğer metastazı mevcuttu, bu nedenle gastrektomi sırasında veya hemen sonrasında karaciğer metastazı için bazı profilaktik tedavi gerekli olabilir. AFP üreten gastrik kanserlerin yüksek karaciğer metastazının olası nedenleri arasında şunlar bulunmaktadır: (1) Karaciğer, AFP üreten gastrik kanser hücrelerinin büyümesi için uygun bir ortam sunmuştur; (2) AFP üreten gastrik kanser hücrelerinin, erken vasküler invazyon olasılığı daha yüksektir. Bununla birlikte, karaciğer metastazı tam mekanizması açıklığa kavuşturulmamıştır. Yine aynı çalışmada AFP üreten gastrik kanserlerin 5 yıllık sağkalım oranı diğer literatürlere benzer şekilde %28 idi (172).

Ruji ve ark. nın yaptığı 82 kişilik bir çalışmada hasta yaşı, TNM evresi ve cerrahi tedavinin genel sağkalım ile ilişkili olduğu bulundu. Alfafetoprotein üreten mide kanser (AFP GC) hastalarından genç yaşta olanların daha kötü bir prognoza eğilimli olduğu anlaşıldı. Metastatik hastalıklar, özellikle karaciğer metastazı ve ileri TNM evresi düşük sağkalım süresi ile anlamlı olarak korele idi. Bu hastaların bir alt grubunda serum AFP seviyesinin sağkalım için bir risk faktörü olması ilginçti ve AFP düzeyi 200 ng / ml'den daha yüksek olan hastaların ortalama sağkalım süreleri 200 ng / ml'den düşük olanlarda ortalama olarak kısaydı. Bu çalışmada, ortalama sağkalım süresi 42.02 ay ve 3 yıllık kümülatif sağkalım oranı % 53,13 idi (173).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Grubu

Çalışmaya 1 Ocak 2006 ile 1 Ocak 2019 tarihleri arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji-Endoskopi ünitesi başvuran hastalar alındı. Mide Adenokanser tanısı alan 744 hastaya hastane otomasyon sisteminden (Probel®) ulaşıldı. Hastane bilgi yönetim sisteminde verileri eksik ve arşivde dosyası bulunamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dosya bilgilerinin tamamına ulaşılabilen 391 hasta dâhil edildi. Çalışmamıza İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin Girişimsel Olmayan Çalışmalar Etik Kurul'undan **26/09/2019** tarih ve **410** sayılı kurul toplantısı kararı no ile etik kurul izni (Ek-1) alındı.

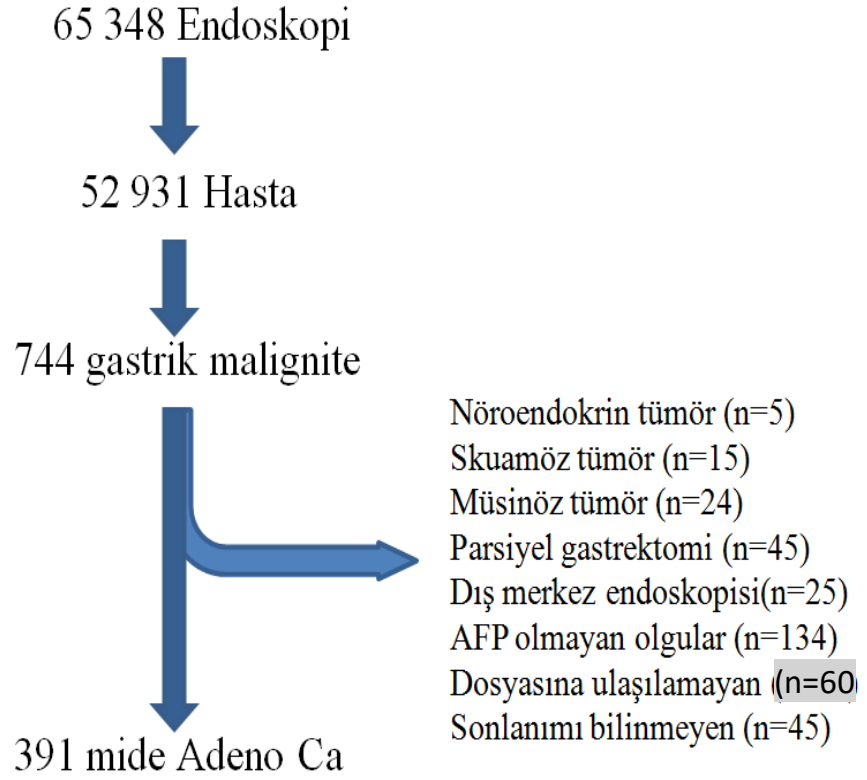
Çalışmaya alınan tüm hastaların demografik özellikleri, hasta yaşı, lezyonun yeri, tanı yaşı, tanı tarihi, alfafetoprotein değeri, CEA düzeyi, CA19-9 düzeyi ve kanserle ilişkisi operasyon tarihi operasyon patolojisi, çekilen bilgisayarlı tomografi, PET-CT, aldıkları kemoterapi/ radyoterapi ve sağ kalımı kaydedildi. Hastaların evrelemesi kesitsel görüntüleme yöntemleri ile yapıldı. Operasyonda daha ileri evre saptananlar operasyon sonrası evreye göre sınıflandırıldı. AFP değerinin cut-off değeri 100 ng/ml olarak kabul edildi.

Dahil olma kriterleri

- İzmir Katip Çelebi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'na 2006-2019 tarihleri arasında başvuran mide adenokanser tanısı almış hastalar çalışmaya dahil edildi.

Dışlama kriterleri

- İlk endoskopisi dış merkezde yapılan hastalar
- Daha önce parsiyel gastrektomi yapılanlar
- Nüks mide ca
- Verileri eksik hastalar çalışmaya dahil edilmedi
- Adenokarsinom dışındaki tümörler (nöroendokrin, skuamöz, müsinöz) dışlandı



3.2. İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesi Statistical Package for Social Science (SPSS) 22.0 programı kullanılarak yapıldı. Tüm veriler önce, normal dağılıma uygunluk açısından Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistiklerin geneli yüzde; normal dağılıma uyan veriler ortalama ve standart sapma, uymayanlar ortanca ve minimum ve maksimum değerleri ile verildi. İstatistiksel değerlendirmede iki grubun karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi ve Fisher's Exact Testi kullanıldı. İki'den fazla grubun karşılaştırılmasında normal dağılıma uyanlar için student t testi, uymayanlar için Mann Whitney U testi kullanıldı. İki grubun sayısal verilerinin karşılaştırılması için Bağımsız T Testi kullanıldı. AFP ve mide adenokanserleride prognoza eşlik eden faktörlerin belirlenmesinde Cox Regresyon univariete ve multivariete analizleri yapıldı. Ayrıca yine AFP testinin duyarlılık ve özgüllüğü için ROC analizi yapıldı.

Tüm istatistikler için anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak seçildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilme kriterlerini karşılayan 391 olgu alındı. Olguların yaş ortalaması $62,7 \pm 13,7$ yıl olarak değerlendirildi. Hastaların 66 (% 16.9)'sında AFP düzeyi (cut-off=8.2 ng/dl) normalden yüksek bulundu. Olguların hastalık ve demografik tanımlayıcı analiz verileri Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5 Olguların demografik ve hastalık tanımlayıcı verileri ve sayısal verileri değerlendirilmesi

Hasta sayısı n=391		
Cinsiyet (E/K)		267/124
AFP (>100 ng/mL /<100 ng/mL)		26/365
Lezyon Yeri (proksimal/distal)		106/285
Karaciğer metastazı (var/yok)*		138/253
Evresi (1/2/3/4)		28/23/39/301
Yaş (yıl) (ortalama± Ss)		62,7 ± 13,7 (18-94)
AFP (ng/mL)		2,70 (0-1 011 000)
CEA (U/mL)		2,60 (0-26 149)
CA19-9 (U/mL)		19,00 (1-77 924)
Patoloji	Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom (n)	98 (%25,0)
	Kötü Diferansiye Karsinom (n)	123 (%31,4)
	Orta Derece Diferansiye Karsinom (n)	72 (%18,4)
	İyi Diferansiye Karsinom (n)	67 (%17,1)
	Diğer (n)	31 (%7,9)
Metastaz durumu	Sadece Karaciğer Metastazı (n)	102 (%26,1)
	Sadece Akciğer Metastazı (n)	17 (%4,3)
	Sadece Kemik Metastazı (n)	8 (%2,0)
	Yaygın Metastaz** (n)	123 (%31,4)
	Normal (n)	141 (%36,1)
Operasyon Patolojisi	Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom (n)	34 (%8,7)
	Kötü Diferansiye Karsinom (n)	30 (%7,7)
	Orta Derece Diferansiye Karsinom (n)	34 (%8,7)
	İyi Diferansiye Karsinom (n)	11 (%2,8)
	İnoperable+Operasyon yapılmayan (n)	227
	Operasyon bilgisi yok (n)	54

Ss: Standart sapma

*Sadece ve yaygın metastaz içindeki toplam karaciğer metastaz sayısı

**Yaygın metastaz: İki ve üstünde farklı bölgede metastaz görülen olgular

AFP düzeyleri 100 ng/ml'e göre AFP<100 ve AFP>100 olarak sınıflandırıldığında; olguların cinsiyet, lezyon yeri ve evresi ile aralarında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı; özellikle karaciğer metastazında, patolojik tanılarında ve metastaz durumuna göre AFP değerinin 100'ün üstünde olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 6).

Tablo 6 AFP düzeyi ile parametreler arasındaki ilişkisi

Özellikler	AFP<100 (n=365)	AFP>100 (n=26)	p
Cinsiyet (K/E)	118 / 247	6/20	0,327
Histopatoloji			
Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom	96 (%26,3)	2 (%7,6)	
Kötü Diferansiye Karsinom	115 (%31,5)	8 (%30,7)	
Orta Derece Diferansiye Karsinom	70 (%19,1)	2 (%7,6)	0,006
İyi Diferansiye Karsinom	57 (%15,6)	10 (%38,4)	
Diğer	27 (%7,3)	4 (%15,3)	
Evre			
1.evre	28 (%7,6)	0 (%0,0)	
2.evre	22 (%6,0)	1 (%3,8)	0,252
3.evre	38 (%10,4)	1 (%3,8)	
4.evre	277 (%62,1)	24 (%92,3)	
Lezyon Yeri (Proksimal/Distal)	99 / 226	7/19	0,982
BT sonuç			
Karaciğer Metastazı	84 (%23,0)	18 (%69,2)	
Akciğer Metastazı	17 (%4,6)	0 (%0,0)	
Kemik Metastazı	8 (%2,1)	0 (%0,0)	<0,001
Yaygın Metastaz**	120 (%32,8)	3 (%11,5)	
Normal	136 (%37,2)	5 (%19,2)	
Karaciğer Metastazı	117 (%32,1)	21 (%80,8)	<0,001

n:Örneklem sayısı *: Pearson Ki Kare Testi kullanılmıştır.

** :Yaygın metastaz: İki ve üstünde farklı bölgede metastaz görülen olgular

Çalışmaya katılan bütün hastalardan elde edilen verilere Cox regresyon yöntemi uygulanmıştır. Sonuç değişkenini etkileyen faktörlerin tümünün modele dâhil edilmesiyle ulaşılan tam model bulguları Tablo 7'de özetlenmiştir. Tablo 7'de açıklanan bulgular doğrultusunda, mortaliteyi istatistiksel olarak anlamlı biçimde etkileyen tek değişkenin yaş olduğu ve p değerinin <0,001 olarak görülmüştür. AFP, CEA, CA19-9 değerlerinin istatistiksel olarak anlamsız olarak gelmiş olup, mide tümör lokalizasyonunun da mortalite üzerinde etkisi p değeri 0,98 olarak görülmüş olup lezyon yerinin mortaliteyi öngörmede etkisi bulunamamıştır.

Hastalara uygulanan KT-RT ile analiz yapılmamış olup bazı hastaların düşük evrede olması; fakat ileri yaş olması ya da hastanın istememesi nedeni ile tedavi uygulanamaması ya da KT-RT endikasyonu olmasına rağmen hastanın komorbidleri nedeni ile tedavi uygulanamaması nedeni ile KT-RT istatistiksel olarak alınmamıştır.

Tablo 7. Mortaliteyi öngörmeye COX regresyon univariete analiz sonuçları

	B	SE	Wald	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
						Lower	Upper
Yaş	.017	.004	15.609	.000	1.017	1.009	1.026
Cinsiyet	.041	.115	.125	.723	1.042	.832	1.305
AFP	.000	.000	1.713	.191	1.000	1.000	1.000
CEA	.000	.000	2.094	.148	1.000	1.000	1.000
Ca19-9	.000	.000	25.099	.265	1.000	1.000	1.000
Distal/Proksimal	.109	.120	.818	.366	1.115	.881	1.410
AFP>100	.369	.208	3.158	.076	1.447	.963	2.175

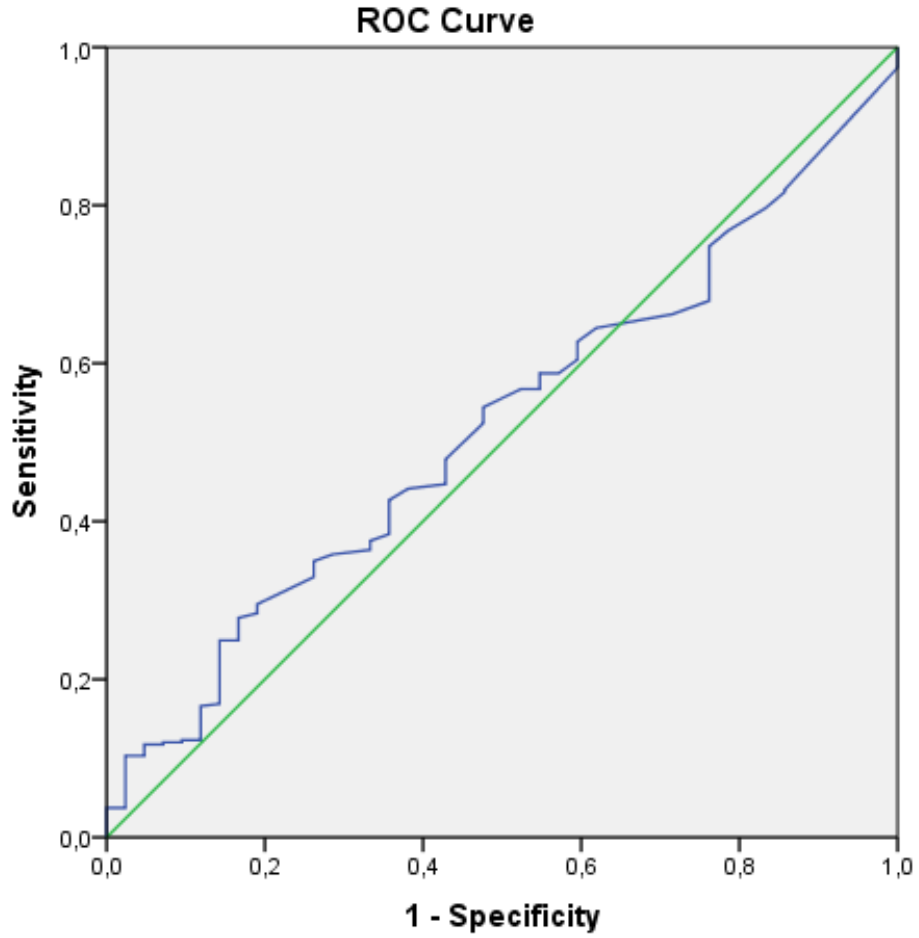
Olguların cox regresyon multivariete analiz sonuçlarına göre yaş ve AFP >100 arttıkça mortalitede artış olduğu bulunmuş olup bu durum istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi (sırası ile $p_{AFP}=0,024$ ve $p_{yaş}<0,001$) (Tablo 8).

Tablo 8. Mortaliteyi öngörmeye cox regresyon multivariete analiz sonuçları

	B	SE	Wald	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
						Lower	Upper
AFP>100	.473	.210	5.088	.024	1.605	1.064	2.421
Yaş	.018	.004	17.135	.000	1.018	1.010	1.027

*: Logistik Regresyon Analizi

AFP düzeyinin mortalite üzerine etkisinin ROC analizinde anlamlı farklılık tespit edilmedi. ROC analizi Grafik 1’de ve ROC analiz sonuçları Tablo 9’da verildi.

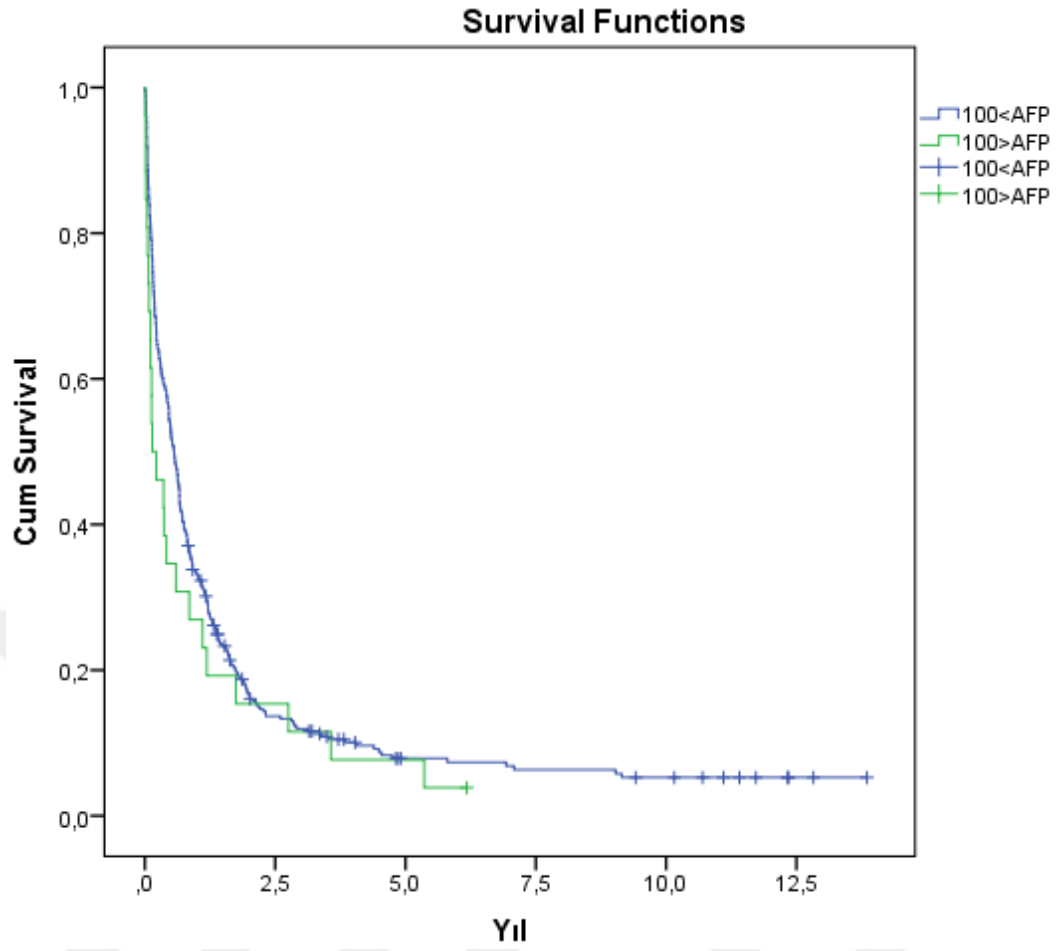


Grafik 1. AFP düzeyine göre mortalite ROC Analizi

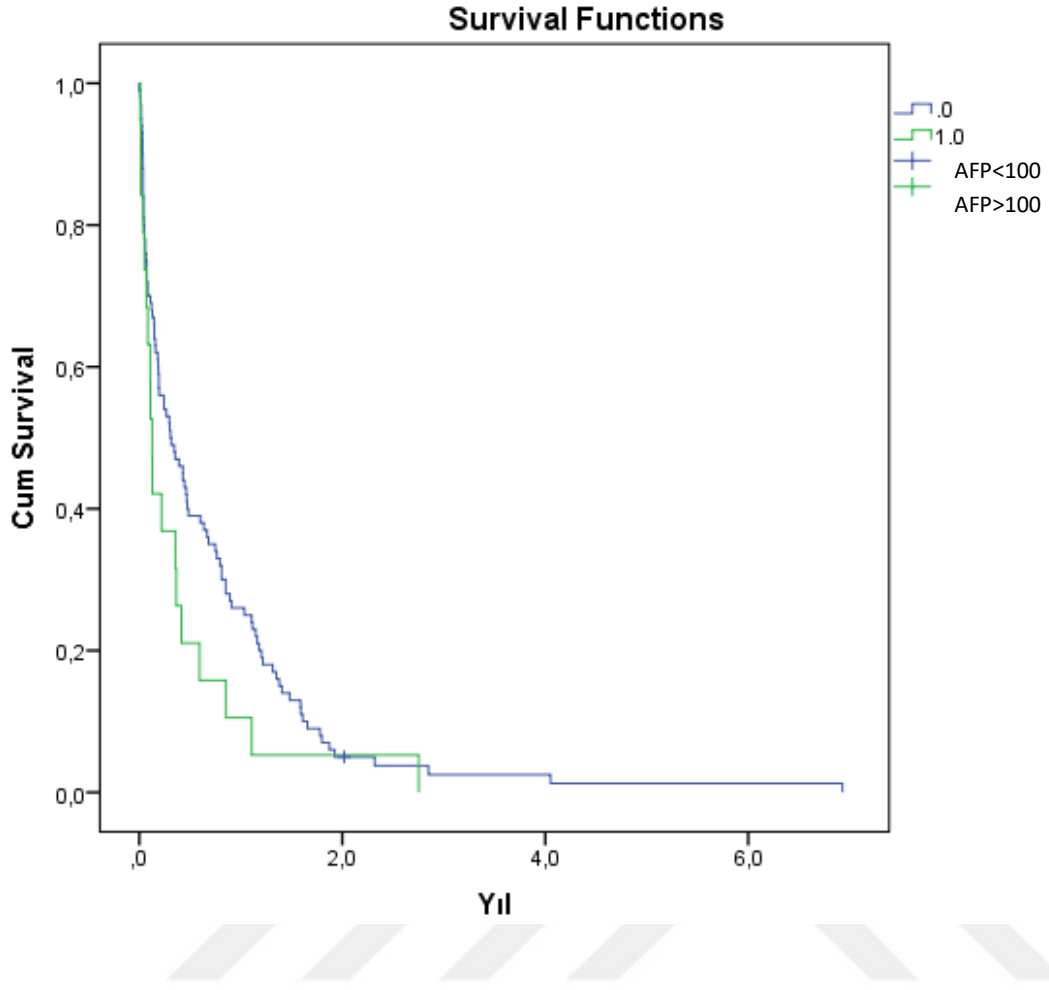
Tablo 9. AFP düzeyine göre mortalite ROC Analizi sonuçları

Parametre	Cut off	Sensivite %	Spesifite %	%95 Confidence Interval		p
				Lower Bound	Upper Bound	
AFP düzeyi	2,33	58,7	45,2	,437	,605	,657

Olguların AFP düzeylerinin 100 ng/mL düzeyine göre ve lezyon yerleşimine göre ayrılarak sınıflandırıldığında tanı-mortalite arasındaki geçen süre arasındaki istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (Grafik 2).



Grafik 2. AFP 100 ng/dl'ye göre tüm hastaların mortalitesi kıyaslanması (p=0.177)



Grafik 3. AFP 100 ng/dl'ye göre karaciğer metastazı olan hastaların mortalitesinin kıyaslanması (p=0.093)

5. TARTIŞMA

Mide kanseri Avrupa’da kadınlarda ve erkeklerde görülme sıklığı açısından 6. sırada ve mortalite açısından 4. sırada yer almaktadır (1). Erkeklerde akciğer, prostat, kolorektal ve mesane kanserinden sonra, kadınlarda ise meme, kolorektal, akciğer ve endometrium kanserlerinden sonra gelmektedir. Mide kanseri, kansere bağlı ölümlerde ülkemizde erkeklerde 3. kadınlarda ise 2. sırada yer almaktadır (2).

AFP onkofetal bir antijendir ve fetal karaciğerde, yolk salk ve gastrointestinal sistemde üretilir. Fetüsün ana serum proteini ve 3.5-6 günlük bir yarı ömrü vardır. Yetişkinlerde hamilelik sırasında fizyolojik bir yükselme olur ve benign karaciğer hastalığı olan hastaların %25 kadarında ılımlı yükselmeler olur. AFP'nin tanı ve izlemde tümör belirleyicisi olarak rolü malign hepatoma ve germ hücreli tümörlerde iyi bilinmektedir (36).

Çalışmamıza mide adenokanser tanısı almış 391 hasta dâhil edildi. Olgularımızın % 6.6’sında (n=26) AFP pozitifliği ve % 69.2’sinde karaciğer metastazı saptandı. Avrupa’da yapılan Webb ve arkının yaptığı çalışmada mide kanserinde AFP pozitifliği %15 görülürken, Japonya’da yapılan Wang ve ark.nın yaptığı çalışmada AFP pozitifliği %30, bu grupta karaciğer metastazı oranı % 60 olarak görülmüştür.

Ruji ve ark.’nın yaptığı AFPGC’li 82 hastada, serum AFP seviyesi medyan değeri 73.2 ng / ml olan 20.5 ng/ml ile 1.210 ng/ml arasında ölçülmüş, bu hastaların, 62’si erkek, 20’si kadın ve ortanca yaşı 62.5 idi. (173). Naoto ve Kenji’nin 10 olguluk çalışmasında, olguların 9’unun erkek olduğu bu olguların yaş ortalamasının 69,5 yıl olduğu görülmüştür (134). Feng ve ark.’nın yaptığı çalışmada da olguların yaklaşık dörtte üçünün erkek olduğu belirtilmiştir; yaş ortalamasının ise 59,0 yıl olduğu belirtilmiştir (176). Yine başka bir çalışmada 328 AFP pozitif mide kanserli hastanın %70’inin erkek (n=235) olduğu ve yaş ortalamasının yaş ortalaması 63 yıl olduğu görülmüştür (174). Çalışmamızda olguların %68,3’ü erkek (n=267) yaş ortalaması $62,76 \pm 13,77$ yıl idi. Çalışmamız literatürdeki çalışmaların verileri ile benzer aralıklarda bulundu.

AFP GC hakkında oldukça farklı tanımlar vardır. Boureille tarafından başlangıçta AFP GC’ yi “serumda AFP normalden daha yüksek olan mide kanseri” olarak tanımlamıştır. Daha sonra, bazı araştırmacılar AFP GC’yi “dokuların immünohistokimyasal AFP pozitifliği” olarak tanımladılar. 1981’de Kodama ve ark. mide kanserinde AFP ekspresyonunu immünohistokimya ile doğruladı ve “AFP üreten mide kanseri” kavramını ve diğer bazı

araştırmacılar AFPGC'yi "hem serumda hem de dokuda AFP pozitif" olarak tanımladılar. Günümüzde, AFP üreten mide kanserinin tanı kriterlerinin serum AFP düzeyine bakılmaksızın primer lezyonda AFP'nin pozitif boyaması olduğu genel olarak kabul edilmiştir. Liu ve ark. nın yaptığı çalışmada sadece primer lezyonlarda AFP pozitifliği değil, metastatik lenf nodları veya metastatik karaciğer lezyonları gibi metastatik lezyonlarda da AFP'nin pozitif olarak boyanmış olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızda serum AFP değerinin >100 ng/ml olması tarafımızca AFP pozitif gastrik kanser olarak değerlendirilmiştir.

AFPGC, AFP üreten hepatoid olmayan adenokarsinom ve hepatoid adenokarsinom olmak üzere iki alt türe ayrılabilir. AFPGC yüksek proliferatif, angiogeneze yatkın, apoptotik derecesi düşük tümörlerdir. Bu tümörlerin agresif özellikleri c-Met overekspresyonuna bağlıdır. Bu tümörlerde vasküler invazyonun, lenf nodu metastazının ve karaciğer metastazı gibi kötü prognoz özellikleri c-MET overekspresyonu ile ilişkilidir. c-MET protoonkogen hücre proliferasyonu ve migrasyonundan sorumlu bir gendir. Hepatosit büyüme faktörü (HGF) bu onkogenin ligandıdır. HGF, karaciğer yenilenmesinde, epitel hücre mobilizasyonu ve hasarlanmaya karşı rejenerasyonda görev alır. AFPGC'de yüksek HGF yanıtına karşılık yüksek düzeyde c-MET aktivasyonu vardır. Bu nedenle AFPGC'li hastalarda AFP'nin yüksek salınmasına sebep olmaktadır (179). AFP üreten gastrik kanserlerin yüksek karaciğer metastazının olası nedenleri arasında şunlar bulunmaktadır: (1) Karaciğer, AFP üreten gastrik kanser hücrelerinin büyümesi için uygun bir ortam sunmuştur; (2) AFP üreten gastrik kanser hücrelerinin, erken vasküler invazyon olasılığı daha yüksektir. AFP pozitifliği karaciğer metastazını göstermekte, mide tümörlerinde karaciğer metastazı saptanması kötü prognozla ilişkili olduğu literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da saptanmıştır. Webb ve ark.'nın yaptığı 290 kişilik çalışmada mide kanseri hastaların %15'inde AFP yüksekliği bulunmuş. Yüksek AFP, karaciğer metastazı ile korele olarak raporlanmıştır (**p <0,05**). Yine aynı çalışmada yüksek AFP değerinin çok değişkenli cox analizlerde sağ kalım ile korelasyon göstermediği bizim çalışmamızla (p=0,19) benzer olarak görülmüştür. Webb ve ark bu nedenle AFP'nin mide kanserinde yararlı bir prognostik belirteç olmadığını belirtmektedir (36).

Hirajima ve ark.nın yaptığı çalışmada ortalama hasta yaşı 64.5 (dağılım 27-94) idi ve erkek: kadın oranı 2.1: 1 idi. AFPGC hastalarında AFP üretmeyen mide kanserli hastalara göre daha fazla venöz invazyon (p <0.0001), lenfatik invazyon (p= 0.0071), daha büyük tümör boyutu (p = 0.0073), lenf nodu metastazı (p= 0.0007), karaciğer metastazı (p<0.0001) ve daha ileri evre (p=0.0002) görülmüştür. AFPGC'de cox regresyon prosedürleri kullanılarak tek değişkenli ve çok değişkenli analizler, karaciğer metastazının varlığının tek bağımsız

prognostik faktör olduğunu ortaya koymuştur ($p= 0.0081$). Ancak AFPGC'de karaciğer metastazı olan veya olmayan hastalar arasında anlamlı derecede farklı prognostik faktör gözlenmedi (35).

Liu ve ark.nın yaptığı 104 AFP pozitif mide kanserli hastada (AFP cut off 100 ng/ml alınmış) AFP pozitif ve negatif olduğu mide kanserli hastalarda cinsiyet, yaş, tedavi edilebilirlik durumu, tümör yeri, tümör tipi ve histolojik tip, vasküler invazyon ve lenf nodu metastazı aralarındaki istatistiksel ilişki araştırılmıştır. Cinsiyet, yaş, tedavi edilebilirlik, tümör lokalizasyonu, tümör tipinin yapılan analizde iki grupta da benzer olduğu; AFP'nin pozitif olduğu grupta vasküler invazyon ve lenf nodu metastazı insidansının, AFP'nin negatif olan gruptan daha yüksek olduğu gösterilmiştir (p değerleri sırası ile **0,02** ve **0,02**). AFP'nin pozitif olduğu grubun, evre eşleşmeli negatif gruba kıyasla anlamlı derecede daha zayıf bir sağkalım olduğu görülmüştür ($p<0.001$). AFP'nin pozitif olduğu grubun önemli prognostik faktörleri arasında: preoperatif serum CEA, karaciğer metastazı, operatif tedavi edilebilirlik, vasküler invazyon, serozal invazyon, lenf nodu metastazı ve patolojik evre vardır. Bağımsız prognostik faktörler: karaciğer metastazı ve patolojik evre olarak belirtilmiştir (172). Bizim çalışmamızda AFP'nin pozitif olduğu (>100 mg/mL) mide kanserli grup ile AFP'nin negatif olduğu mide kanserli grup arasında cinsiyet ve tümör lökolizasyonu Liu ve ark.'nın yaptığı çalışmadan farklı olarak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p değerleri 0,7 ve 0,3). Bunun nedeni olarakta çalışmamızın yapıldığı hastanenin 3.basamak hastane olması nedeniyle başvuran ya da tarafımıza sevk edilen hastaların geç evre olgular olması, bu nedenle çalışmamıza aldığımız hastaların daha çok ileri evre hastalardan oluşması kaynaklı olabileceği düşünüldü.

Ruji ve ark.'nın yaptığı çalışmada 55 AFPGC alt grupta yapılan testler serum AFP seviyesinin (<200 ng/ml ve ≥ 200 ng/ml) genel sağkalım için prognostik bir faktör olduğunu gösterilmiş ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.030$). Bununla birlikte, çok değişkenli Cox regresyon analizi AFPGC'de yalnızca TNM evresinin prognoz için bağımsız bir risk faktörü olduğunu, AFP için anlamsız olarak göstermiştir (sırasıyla $p=0,016$, $p=0,43$) (166). Başka bir çalışmada hastaların çoğunda (%80.6) artmış serum AFP düzeyleri 25-155.000 ng/mL arasında (medyan: 890,3 ng/mL) olarak bulunmuş. AFP düzeyi >300 ng/ml ile AFP düzeyi <300 ng/ml grupları arasında AFP düzeyi ile mortalite arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (174). Çalışmamızda AFP ve yaşın mortaliteyi öngörmede bağımsız bir prediktör olduğu görüldü analizde ($p=0.024$ ve $p<0.0001$).

Çalışmamızda tümörün tanı anındaki yerine göre incelendiğinde lezyon yeri ile tanı- sağ kalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p=0,296$). AFP üreten gastrik kanserler daha çok antrum yerleşimli tespit edilmiştir. Piso ve ark.'nın yaptıkları çalışmada proksimal bölge mide tümörlerinin daha agresif davranış gösterdiği belirtilmiştir (180). Talimanti ve ark.'nın yaptığı bir diğer çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (175). Çalışmamızda lezyon yerleşiminin sağkalım ile ilişkisi tespit edilmedi. Bunun nedeni olarak çalışmamız verilerinin retrospektif olarak toplanması ve olguların sıklıkla ileri evre olması nedeniyle geç tespit edilen lezyonlarda primer odağın net olarak ayırt edilememesinden kaynaklı olabileceğini düşünüldü.

Liu ve ark.'nın yaptığı çalışmada ileri evre AFPGC ile mortalite arasında anlamlı fark bulunmuş ($p<0,001$), Ruji ve ark.'nın yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar ($p=0,016$) görülmüştür. Bizim çalışmamızda ileri evre ile erken evre arasında mortalite farkı olmamasının sebebi çalışmaya az sayıda erken evre hasta alınmasından kaynaklı olabilir.

AFP üreten gastrik kanserlerin prognozu çok kötüdür. AFP'nin lenfosit dönüşümü üzerinde baskılayıcı bir etkiye sahip olduğu, HGF ve c-Met yolu boyunca tümör hücresi proliferasyonunu arttırdığı ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ekspresyonu yoluyla anjiyogenezi arttırdığı bildirilse de, kötü prognozun altında yatan mekanizmalar iyi anlaşılmamıştır. Ruji ve ark.'nın yaptığı çalışmada 72 hastada ortalama sağ kalım 42.02 ay olarak bulunmuştur (173). Chang ve ark.'nın (30), AFP üreten gastrik karsinomların 1-, 3- ve 6 yıllık sağkalım oranlarının sırasıyla % 37.5, % 8.3 ve % 8.3 olduğunu bildirmişlerdir. Adachi ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ise (177), artmış serum AFP seviyesine sahip 270 mide karsinomu olgusunun 5 yıllık sağkalım oranının %22 olduğunu bildirmişlerdir. Kono ve ark.'nın yaptıkları çalışmada (29), AFP pozitif gastrik kanserlerin toplam 5 yıllık sağkalım oranının %28,4 olduğunu bildirmiştir. Liu ve ark.'nın çalışmasında AFP üreten gastrik kanserlerin 5 yıllık sağkalım oranı diğer literatürlere benzer şekilde %28 idi. AFP üreten gastrik kanserlerin prognozu ile ilgili kliniko patolojik özellikler şimdiye dek tanımlanmamıştır. Tek değişkenli analiz, preoperatif serum CEA düzeyi, karaciğer metastazı, iyileştirilebilirlik, vasküler invazyon, serozal invazyon, lenf nodu metastazı ve patolojik evre açısından 5 yıllık sağkalım oranında anlamlı farklılıklar olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, çok değişkenli analiz sadece karaciğer metastazı ve patolojik evrenin bağımsız prognostik faktörler olduğunu göstermiştir (172). Bizim çalışmamızda da AFP üreten mide kanserlerin median sağ kalımı 0,6 yıl (yaklaşık 7 ay) olarak hesaplanmıştır. AFP'nin tek değişkenli ve çok değişkenli analizinde

mortalite üzerinde prognostik önemi olmadığı gösterilmiştir. Ancak AFP 100 ng/dl olarak cut-off alındığında istatistiksel fark saptandı ($p=0.024$).

Feng ve ark.'nın yaptığı çalışmada CEA, CA19-9 ve AFP ile mide kanseri olan hastalarda prognozu belirlemede; CEA yüksekliği ile sağ kalım arasında anlamlılık saptanırken; AFP'nin mide kanserli hastalarda sağ kalım ile arasında anlamlı fark bulunmamıştır (176). Bizim çalışmamızda CEA ve CA19-9 ile mortalite arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Ca19-9 tümör belirteci onkofetal bir antijendir. Bir dizi gastrointestinal malignitede ve meme kanserinde yüksek serum Ca19-9 bulunur. Ancak, sadece pankreas kanseri için duyarlılığa sahiptir ve özgüllüğün CEA'dan daha iyi olduğu bulunmuştur. 290 kişilik mide kanserli hastanın %55 inde artmış serum Ca19-9 saptanmış olup hem karaciğerde hem de genel metastaz varlığı ile korelasyon gösterdiği ($p<0,05$) ama tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde, Ca19-9 anlamlı bir prognostik faktör olmadığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da Ca19-9 değerinin hem tek değişkenli regresyon analizinde hem de çok değişkenli regresyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Uçar ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada (AFP cut-off 10 IU/ml) karaciğer metastazı olan mide karsinomlu hastalarda serum CEA, CA72-4 ve AFP laboratuvar değerlerinin karaciğer metastazı olmayan olgulara nazaran daha yüksek olduğu görülmüş olup (sırasıyla $p_{CEA}=0,002$, $p_{Ca72-4}=0,010$ ve $p_{AFP}=0,010$); bizim çalışmamızda ise AFP yüksekliği ile karaciğer metastazı arasında istatistik olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). Çalışmamız literatürle uyumlu bulunmuştur. Karaciğer metastazı olan hastalar AFP 100 ng/dl ye göre iki gruba ayrıldığında AFP yüksek olan grupta daha fazla mortalite saptanmıştır, ancak istatistik anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.093$).

Bizim çalışmamızın retrospektif olması, çalışmaya alınan hastaların bir kısmının AFP değerinin olmamasından dolayı çalışma dışında kalması, immunohistokimyasal olarak AFP pozitifliği gösterilememesi çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.

SONUÇ

Mide kanseri ülkemizde ve dünyada sık görülen ve mortalitesi yüksek olan kanserlerden biri olmaya devam etmektedir. Mide kanserinin sıklığını azaltmak için erken evrede lezyonların tespit edilmesi, etyolojik faktörlerin belirlenmesi ve ortadan kaldırılması ve koruyucu önlemlerin alınması gerekmektedir. Ama hala bu kanser için sağkalım ve tanı açısından prediktif değeri yüksek testler net olarak belirlenememiştir.

Mide adenokanser tanısıyla takip ettiğimiz hastalarda gerçekleştirdiğimiz bu çalışma retrospektif olarak yapılmış olması, bazı hastalar için verilerin eksik olması, bazı gruplar için hasta sayımızın yetersiz olması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.

AFP pozitifliği mide adenokanserlerinde tanı ve mortaliteyi öngörmeye başarılı bir test olarak kullanılması uygun olmadığı görülmüş olup gelecekte mide kanserinde mortalite üzerinde etkili olabilecek parametrelerin saptanması amacıyla daha kapsamlı maliyet etkin çalışmalar yapılması gerektiği düşünülmektedir.

Daha fazla hasta sayısı ve daha kapsamlı çalışmalarda elde edilen verilerle bu konunun tekrar değerlendirilmesinin anlamlı sonuçlar vereceğini düşünmekteyiz.

6. ÖZET

Giriş

Mide kanseri tüm dünyada sık görülen ve mortalitesi yüksek olan kanserler arasındadır. İnsidansı etnik grup, coğrafi koşullar, beslenme alışkanlıkları, ekonomik durum, yaşam tarzı ve *Helicobacter pylori* prevalansı ile farklılık göstermektedir. Mide kanseri erken evrede %80'den fazla oranda asemptomatiktir, bu nedenle tanısı gecikir. Semptomatik hastalarda en sık görülen şikayetler epigastrik ağrı, bulantı, kusma ve halsizliktir. Erken evre mide kanserleri genellikle tarama programlarında ya da mide şikayeti sonucu yapılan endoskopik incelemeler neticesinde saptanmaktadır. AFP, glikoprotein yapısında onkofetal bir proteindir. Fetüs karaciğerinde, yolk salk kesesinde ve fetüsün gastrointestinal sisteminde üretilir. Birinci trimesterde, fetüs kanında en fazla miktarda bulunan proteindir. Klinik uygulamada karaciğer, over ve testis tümörlerinin teşhis ve takibinde kullanılır. Alfa-fetoprotein kandan yarılanma süresi 5-7 gün arasındadır. AFP üreten mide kanserleri genellikle erkeklerde daha fazla görülmekle birlikte karaciğer metastaz yapma riski yüksek sağ kalımı kötü kanserlerdendir.

Materyal ve Method

Çalışmaya 1 Ocak 2006 ile 1 Ocak 2019 tarihleri arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji-Endoskopi ünitesi başvuran mide adenokanser tanısı almış hastalardan çalışma kriterlerini karşılayan 391 hasta dâhil edildi.

Sonuçlar

Çalışmamızda hastaların %68,3'ünün (n=267) erkek ve yaş ortalaması $62,76 \pm 13,77$ yıl olarak bulundu. Hastaların 66 (%16,9)'sında AFP düzeyi (cut-off=82 ng/ml) normalden yüksek bulundu. AFP >100ng/ml olan toplam 26 olgu olup bunların 20'si erkek, 6'sı kadındır. AFP'si pozitif mide kanserli olguların %73'ü distal mide kanseri, %92,3'ü evre 4 olarak bulunmuş olup, %69,2'sinde karaciğer metastazı tespit edildi. Olgularda yaşa bağlı mortalite daha yüksek olarak saptanmış olup AFP pozitif mide kanserli grupta karaciğer metastaz oranı daha yüksek bulunurken mortalite üzerinde anlamlı fark bulunamamıştır. AFP>100ng/ml ve yaş arasında mortalite açısından anlamlı fark bulunmuştur. AFP pozitif grupta cinsiyet, lezyon yeri ve evresi ile aralarında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı; özellikle karaciğer metastazında, patolojik tanılarında ve metastaz durumuna göre AFP değerinin 100'ün üstünde olması istatistiksel

olarak anlamlı bulundu. Çalışmamızda yaş ve Ca19-9 ile mortalite arasında anlamlı farklılık saptanırken AFP pozitifliğinin mortalite üzerinde anlamlı etkisi saptanmamıştır.

Tartışma

Mide kanseri erken tanı ve taramasında prediktif değeri yüksek belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu konuda yapılacak kapsamlı çalışmaların hem literatüre katkı sağlayacağını hem de mortalite ve morbiditesi yüksek olan mide kanserinin prognozu belirlenerek hem mortaliteyi hem de ekonomik kayıpları azaltacağını düşündük.

Anahtar kelimeler: Mide Kanseri, Alfafetoprotein, Mortalite



7. SUMMARY

THE PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF ALPHA-PROTEIN IN GASTRIC CANCER

Aim

Gastric cancer is one of the most common cancers in the world with high mortality. Its incidence varies with ethnic group, geographical conditions, eating habits, economic status, lifestyle and prevalence of *Helicobacter pylori*. Stomach cancer is asymptomatic in more than 80% of the early stage, so its diagnosis is delayed. The most common symptoms in symptomatic patients are epigastric pain, nausea, vomiting and fatigue. Early stage cancers are usually detected in screening programs or endoscopic examinations performed as a result of stomach complaints. AFP is an oncofetal protein in glycoprotein structure. It is produced in the fetus liver, yolk sac and in the gastrointestinal tract of the fetus. In the first trimester, the fetus is the most abundant protein in the blood. It is used in the diagnosis and follow-up of liver, ovary and testicular tumors in clinical practice. The half-life of alpha-fetoprotein is between 5-7 days. Gastric cancers that produce AFP are generally more common in men, but they have a high survival risk for liver metastases.

Methods

The study included 391 patients who met the criteria of gastric adenocarcinoma who admitted to Izmir Katip Çelebi University Atatürk Training and Research Hospital Gastroenterology-Endoscopy unit between January 1, 2006 and January 1, 2019.

Results

In our study, 68.3% of the patients (n = 267) were male and mean age was 62.76 ± 13.77 years. In 66 (16.9%) patients, AFP level (cut-off = 82 ng / ml) was higher than normal. A total of 26 cases with AFP > 100ng / ml, of which 20 are male and 6 are female. 73% of cases with positive AFP gastric cancer were distal gastric cancer, 92.3% were stage 4, and liver metastasis was detected in 69.2%. Age-related mortality was found to be higher in patients, while liver metastasis rate was higher in AFP positive gastric cancer group, but no significant difference was found on mortality. There was a significant difference in mortality between AFP > 100ng / ml and age. In the AFP positive group, there was no statistically significant relationship between gender, lesion location and stage; Especially in liver metastasis, pathological diagnosis and metastasis status, AFP value above 100 was found statistically significant. In our study, there

was no significant difference between age and Ca19-9 and mortality, while AFP positivity had no significant effect on mortality.

Conclusion

Predictors with high predictive value are needed for early diagnosis and screening of gastric cancer. We thought that comprehensive studies on this subject would contribute to the literature and reduce the mortality and economic losses by determining the prognosis of gastric cancer with high mortality and morbidity.

Keywords: Gastric Cancer, Alpha-Fetoprotein, Mortality



8. KAYNAKLAR

1. Catalano V, Labianca R, Beretta GD, Gatta G, de Braud F, Van Cutsem E. Gastric cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005;54: 209-241
2. Yalcin S. Gastric cancer in Turkey-a bridge between west and East. *Gastrointest Cancer Res*. 2009 Jan;3(1):29-32.
3. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69.
4. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64:9.
5. Gravalos C, Jimeno A et al. Her2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann Oncol*. 2008;19(9): 1523-1529.
6. Devita Jr. VT, Lawrence TS, Rosenberg SA(eds). Global cancer incidence and mortality. In: *Cancer principles and practice of oncology*, 9th edition. Philadelphia, Lippincot, Williams & Wilkins 2011: 241-260.
7. Albarello L, Pecciarini L et al. Her2 testing in gastric cancer. *Adv Anat Pathol* 2011;18(1): 53-59.
8. Kamineneni A, Williams MA, Schwartz SM, et al. The incidence of gastric carcinoma in Asian migrants to the United States and their descendants. *Cancer Causes Control*. 1999;10(1): 77-83.
9. John C. Layke, Peter P. Lopez. Gastric cancer: Diagnosis and treatment. *Am Fam. Physician* 2004; 69: 1133-40.
10. Horie Y, Miura K, Matsui K, et al. Marked elevation of plasma carcinoembryonic antigen and stomach carcinoma. *Cancer* 1996; 77:1991.
11. Kodama I, Koufujii K, Kawabata S, et al. The clinical efficacy of CA 72-4 as serum marker for gastric cancer in comparison with CA19-9 and CEA. *Int Surg* 1995; 80:45.
12. Carpelan-Holmström M, Louhimo J, Stenman UH, et al. CEA, CA 19-9 and CA 72-4 improve the diagnostic accuracy in gastrointestinal cancers. *Anticancer Res* 2002; 22:2311.
13. Lai IR, Lee WJ, Huang MT, Lin HH. Comparison of serum CA72-4, CEA, TPA, CA19-9 and CA125 levels in gastric cancer patients and correlation with recurrence. *Hepatogastroenterology* 2002; 49:1157.
14. Marrelli 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; 181:16.
15. Mihmanli M, Dilege E, Demir U, et al. The use of tumor markers as predictors of

- prognosis in gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2004; 51:1544.
16. Marrelli D, Pinto E, De Stefano A, et al. Preoperative positivity of serum tumor markers is a strong predictor of hematogenous recurrence of gastric cancer. *J Surg Oncol* 2001; 78:253.
 17. Kochi M, Fujii M, Kanamori N, et al. Evaluation of serum CEA and CA19-9 levels as prognostic factors in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer* 2000; 3:177.
 18. Bold RJ, Ota DM, Ajani JA, Mansfield PF. Peritoneal and serum tumor markers predict recurrence and survival of patients with resectable gastric cancer. *Gastric Cancer* 1999; 2:1.
 19. Ishigami S, Natsugoe S, Hokita S, et al. Clinical importance of preoperative carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 levels in gastric cancer. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32:41.
 20. Kim DY, Kim HR, Shim JH, et al. Significance of serum and tissue carcinoembryonic antigen for the prognosis of gastric carcinoma patients. *J Surg Oncol* 2000; 74:185.
 21. Marrelli D, Roviello F, De Stefano A, et al. Prognostic significance of CEA, CA 19-9 and CA 72-4 preoperative serum levels in gastric carcinoma. *Oncology* 1999; 57:55.
 22. Nakata B, Hirakawa-YS Chung K, Kato Y, et al. Serum CA 125 level as a predictor of peritoneal dissemination in patients with gastric carcinoma. *Cancer* 1998; 83:2488.
 23. Tocchi A, Costa G, Lepre L, et al. The role of serum and gastric juice levels of carcinoembryonic antigen, CA19.9 and CA72.4 in patients with gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1998; 124:450.
 24. Sakamoto J, Nakazato H, Teramukai S, et al. Association between preoperative plasma CEA levels and the prognosis of gastric cancer following curative resection. Tumor Marker Committee, Japanese Foundation for Multidisciplinary Treatment of Cancer, Tokyo, Japan. *Surg Oncol* 1996; 5:133.
 25. Takahashi Y, Takeuchi T, Sakamoto J, et al. The usefulness of CEA and/or CA19-9 in monitoring for recurrence in gastric cancer patients: a prospective clinical study. *Gastric Cancer* 2003; 6:142.
 26. Duraker N, Celik AN. The prognostic significance of preoperative serum CA 19-9 in patients with resectable gastric carcinoma: comparison with CEA. *J Surg Oncol* 2001; 76:266.
 27. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx (Accessed on April 23, 2019).

28. Cheng Y, Sheng W, et al. Clinicopathologic features and prognostic factors in alpha-fetoprotein-producing gastric cancers: analysis of 104 cases. *J Surg Oncol* 2010; 102:249.
29. Kono K, Amemiya H, Sekikawa T, et al. Clinicopathologic features of gastric cancers producing alpha-fetoprotein. *Dig Surg* 2002; 19:359.
30. Chang YC, Nagasue N, Kohno H, et al. Clinicopathologic features and long-term results of alpha-fetoprotein-producing gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 1990; 85:1480.
31. Ushiku T, Uozaki H, Shinozaki A, et al. Glypican 3-expressing gastric carcinoma: distinct subgroup unifying hepatoid, clear-cell, and alpha-fetoprotein-producing gastric carcinomas. *Cancer Sci* 2009; 100:626.
32. Bates SE, Longo DL. Use of serum tumor markers in cancer diagnosis and management. *Semin Oncol*. 1987;14:102–138.PubMedGoogle Scholar
33. Libman E, Lemberger J, Kollin J. Alphafetoprotein in the serum of patients with primary gastric cancer and liver metastases. *Acta Hepatogastroenterol*. 1979;26:198–202.Google Scholar
34. Chang YC, Nagasue N, Kohno H, et al. Clinicopathologic features and long-term results of α -fetoprotein-producing gastric cancer. *Am J Gastroenterol*. 1990;85:1480–1485.PubMedGoogle Scholar
35. Hirajima S, Komatsu S, Ichikawa D, Kubota T, Okamoto K, Shiozaki A, et al. Liver metastasis is the only independent prognostic factor in AFP-producing gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2013 Sep 28;19(36):6055-61. doi: 10.3748/wjg.v19.i36.6055.
36. Webb A, Scott-Mackie P, Cunningham D, et al. The prognostic value of serum and immunohistochemical tumor markers in advanced gastric cancer. *Eur J Cancer*.1996;32:63–68.CrossRefGoogle Scholar
37. Nakajima K, Takenori O, Suzuki T, et al. Impact of preoperative serum carcinoembryonic antigen, CA 19-9 and alpha-fetoprotein levels in gastric cancer patients. *Tumor Biol*.1998;19:464–469.CrossRefGoogle Scholar
38. Parkin DM. Epidemiology of cancer: global patterns and trends. *Toxicol Lett* 1998; 102-103:227.
39. 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.
40. Soliman AS, Zhang Q, Saleh T, Zarzour A, Selim M, Abdel-Fattah M. Pancreatic cancer mortality in Egypt: comparison to the United States pancreatic cancer mortality rates.

Cancer Detect Prev. 2006;30(5):473-9. Epub 2006 Oct 25.

41. Muñoz N, Asvall J. Time trends of intestinal and diffuse types of gastric cancer in Norway. *Int J Cancer* 1971; 8:144.
42. Hirayama T. Epidemiology of cancer of the stomach with special reference to its recent decrease in Japan. *Cancer Res* 1975; 35:3460.
43. Cancer incidence in five continents. Waterhouse J, Muir C, Correa P, et al (Eds), Vol III, IARC Scientific Publication no.15, International Agency for Research on Cancer, Lyon 1976.
44. Zhu AL, Sonnenberg A. Is gastric cancer again rising? *J Clin Gastroenterol* 2012; 46:804.
45. 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.
46. Coggon D, Barker DJ, Cole RB, Nelson M. Stomach cancer and food storage. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81:1178.
47. La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, Franceschi S. Electric refrigerator use and gastric cancer risk. *Br J Cancer* 1990; 62:136.
48. Haenszel W, Kurihara M. Studies of Japanese migrants. I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1968; 40:43.
49. Haenszel W, Kurihara M, Segi M, Lee RK. Stomach cancer among Japanese in Hawaii. *J Natl Cancer Inst* 1972; 49:969.
50. Lavren 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.
51. Ikeda Y, Mori M, Kamakura T, et al. Improvements in diagnosis have changed the incidence of histological types in advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 1995; 72:424.
52. Dupont JB Jr, Lee JR, Burton GR, Cohn I Jr. Adenocarcinoma of the stomach: review of 1,497 cases. *Cancer* 1978; 41:941.
53. Kampschöer GH, Nakajima T, van de Velde CJ. Changing patterns in gastric adenocarcinoma. *Br J Surg* 1989; 76:914.
54. Powell J, McConkey CC. Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastric cardia and adjacent sites. *Br J Cancer* 1990; 62:440.
55. 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.
56. Correa P. The gastric precancerous process. *Cancer Surv* 1983; 2:437.
 57. Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 1988; 48:3554.
 58. Genta RM. Acid suppression and gastric atrophy: sifting fact from fiction. *Gut* 1998; 43 Suppl 1:S35
 59. Sobala GM, O'Connor HJ, Dewar EP, et al. Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa. *J Clin Pathol* 1993; 46:235.
 60. Watanabe H. Experimentally induced intestinal metaplasia in Wistar rats by X-ray irradiation. *Gastroenterology* 1978; 75:796.
 61. Correa P, Cuello C, Duque E. Carcinoma and intestinal metaplasia of the stomach in Colombian migrants. *J Natl Cancer Inst* 1970; 44:297.
 62. Sasajima K, Kawachi T, Matsukura N, et al. Intestinal metaplasia and adenocarcinoma induced in the stomach of rats by N-propyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *J Cancer Res Clin Oncol* 1979; 94:201.
 63. Shimoyama T, Fukuda S, Tanaka M, et al. Evaluation of the applicability of the gastric carcinoma risk index for intestinal type cancer in Japanese patients infected with *Helicobacter pylori*. *Virchows Arch* 2000; 436:585.
 64. You WC, Blot WJ, Li JY, et al. Precancerous gastric lesions in a population at high risk of stomach cancer. *Cancer Res* 1993; 53:1317.
 65. Rugge M, Farinati F, Baffa R, et al. Gastric epithelial dysplasia in the natural history of gastric cancer: a multicenter prospective follow-up study. Interdisciplinary Group on Gastric Epithelial Dysplasia. *Gastroenterology* 1994; 107:1288.
 66. Song H, Ekhedden IG, Zheng Z, et al. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population. *BMJ* 2015; 351:h3867.
 67. Tsugane S, Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. *Gastric Cancer* 2007; 10:75.
 68. World Health Organization. Diet, nutrition, and the prevention of chronic diseases. WHO technical report series 916. Geneva; World Health Organization; 2003.
 69. Joossens JV, Hill MJ, Elliott P, et al. Dietary salt, nitrate and stomach cancer mortality in 24 countries. European Cancer Prevention (ECP) and the INTERSALT Cooperative Research Group. *Int J Epidemiol* 1996; 25:494.
 70. Kono S, Hirohata T. Nutrition and stomach cancer. *Cancer Causes Control* 1996; 7:41.
 71. Shikata K, Kiyohara Y, Kubo M, et al. A prospective study of dietary salt intake and

- gastric cancer incidence in a defined Japanese population: the Hisayama study. *Int J Cancer* 2006; 119:196.
72. 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; 104:198.
 73. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (2007). *Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective*. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research: Washington DC.
 74. Tatematsu M, Takahashi M, Fukushima S, et al. Effects in rats of sodium chloride on experimental gastric cancers induced by N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine or 4-nitroquinoline-1-oxide. *J Natl Cancer Inst* 1975; 55:101.
 75. Takahashi M, Kokubo T, Furukawa F, et al. Effects of sodium chloride, saccharin, phenobarbital and aspirin on gastric carcinogenesis in rats after initiation with N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Gan* 1984; 75:494.
 76. Hanawa K, Yamada S, Suzuki H, et al. Effects of sodium chloride on gastric cancer induction by N-methyl-N-Nitro-N-nitrogoguanidine (MNNG) in rats. *Proceedings of the Thirty-ninth Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Tokyo: Japanese Cancer Association, 1980. p.49.*
 77. 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.
 78. 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.
 79. Turati F, Tramacere I, La Vecchia C, Negri E. A meta-analysis of body mass index and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2013; 24:609.
 80. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2016; 375:794.
 81. 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.
 82. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Schistosomes, Liver Flukes and *Helicobacter pylori*. Vol 61 of IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1994.

83. Takada K. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma. *Mol Pathol* 2000; 53:255.
84. Boysen T, Mohammadi M, Melbye M, et al. EBV-associated gastric carcinoma in high- and low-incidence areas for nasopharyngeal carcinoma. *Br J Cancer* 2009; 101:530.
85. 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.
86. Wynder El, Kmetz, Dungal N, Segi M. An epidemiological investigation of gastric cancer. *Cancer* 1963; 16:1461.
87. Berndt H, Wildner GP, Klein K. Regional and social differences in cancer incidence of the digestive tract in the German Democratic Republic. *Neoplasma* 1968; 15:501.
88. Barker DJ, Coggon D, Osmond C, Wickham C. Poor housing in childhood and high rates of stomach cancer in England and Wales. *Br J Cancer* 1990; 61:575.
89. Langman MJS. Genetic influences upon gastric cancer frequency. In: *Gastric carcinogenesis*, Reed PI, Hill MJ (Eds), Excerpta Medica, Amsterdam 1988. p.81
90. Brenner H, Arndt V, Stürmer T, Stegmaier C, Ziegler H, Dhom G. Individual and joint contribution of family history and *Helicobacter pylori* infection to the risk of gastric carcinoma. *Cancer*. 2000 Jan 15;88(2):274-9.
91. Yatsuya H, Toyoshima H, Tamakoshi A, Kikuchi S, Tamakoshi K, Kondo T, Mizoue T, Tokui N, Hoshiyama Y, Sakata K, Hayakawa N, Yoshimura T; Japan Collaborative Cohort Study Group Individual and joint impact of family history and *Helicobacter pylori* infection on the risk of stomach cancer: a nested case-control study. *Br J Cancer*. 2004 Aug 31;91(5):929-34.
92. Thyne T, Burchard GD, Nilius M, Müller-Myhsok B, Horstmann RD Genomewide linkage analysis identifies polymorphism in the human interferon-gamma receptor affecting *Helicobacter pylori* infection. *Am J Hum Genet*. 2003 Feb;72(2):448-53. Epub 2003 Jan 6.
93. Zintzaras E. Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms with genetic susceptibility to gastric cancer: a metaanalysis. *J Hum Genet*. 2006;51(7):618-24. Epub 2006 Jun 7
94. Takeno S, Hashimoto T, Maki K, et al. Gastric cancer arising from the remnant stomach after distal gastrectomy: a review. *World J Gastroenterol* 2014; 20:13734.
95. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, et al. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1993; 218:583.
96. Kahrilas PJ, Kishk SM, Helm JF, et al. Comparison of pseudoachalasia and achalasia. *Am J Med* 1987; 82:439.

97. Poveda F, González-García J, Picazo ML, et al. Systemic polyarteritis nodosa as the initial manifestation of a gastric adenocarcinoma. *J Intern Med* 1994; 236:679.
98. Graham DY, Schwartz JT, Cain GD, Gyorkey F. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. *Gastroenterology* 1982; 82:228.
99. Karita M, Tada M. Endoscopic and histologic diagnosis of submucosal tumors of the gastrointestinal tract using combined strip biopsy and bite biopsy. *Gastrointest Endosc* 1994; 40:749.
100. Wang HH, Jonasson JG, Ducatman BS. Brushing cytology of the upper gastrointestinal tract. Obsolete or not? *Acta Cytol* 1991; 35:195.
101. Dooley CP, Larson AW, Stace NH, et al. Double-contrast barium meal and upper gastrointestinal endoscopy. A comparative study. *Ann Intern Med* 1984; 101:538.
102. 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.
103. Laurén 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 May 15;71(10):292633.
104. World Health Organization. Classification of Tumors of the Digestive System. Hamilton S. Aaltouen (eds).Lyon IARC Pres.p.38,2000
105. Arif M, Syed S. Association of Helicobacter pylori with carcinoma of stomach. *J Pak Med Assoc.* 2007 Jul;57(7):337-41
106. The General Rules for the Gastric Cancer Study in Surgery and Pathology, 12th, Japanese Research Society for Gastric Cancer (Ed), Kanahara Shuppan, Tokyo 1993.
107. Ajani JA, In H, Sano T, et al.. Stomach.. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th, Amin MB. (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.203.
108. Sussman SK, Halvorsen RA Jr, Illescas FF, et al. Gastric adenocarcinoma: CT versus surgical staging. *Radiology* 1988; 167:335.
109. Yoshida S, Tanaka S, Kunihiro K, Mitsuoka Y, Hara M, Kitadai Y, Hata J, Yoshihara M, Haruma K, Hayakawa N, Chayama K. Diagnostic ability of high-frequency ultrasound probe sonography in staging early gastric cancer, especially for submucosal invasion. *Abdom Imaging.* 2005 SepOct;30(5):518-23.
110. Nickl NJ1, Bhutani MS, Catalano M, Hoffman B, Hawes R, Chak A, Rouben LD, Kimmey M, Johnson M, Affronti J, Canto M, Sivak M,Boyce HW, Lightdale CJ,

- Stevens P, Schmitt C. Clinical implications of endoscopic ultrasound: the American Endosonography Club Study. *Gastrointest Endosc.* 1996 Oct;44(4):371-7.
111. McGrath K1, Brody D, Luketich J, Khalid A. Detection of unsuspected left hepatic lobe metastases during EUS staging of cancer of the esophagus and cardia. *Am J Gastroenterol.* 2006 Aug;101(8):1742-6. Epub 2006 Jun 22.
 112. Tsendsuren T1, Jun SM, Mian XH. Usefulness of endoscopic ultrasonography in preoperative TNM staging of gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2006 Jan 7;12(1):43-7.
 113. Kienle P, Buhl K, Kuntz C, D ux M, Hartmann C, Axel B, Herfarth C, Lehnert T. Prospective comparison of endoscopy, endosonography and computed tomography for staging of tumours of the oesophagus and gastric cardia. *Digestion.* 2002;66(4):230-6.
 114. Wakelin SJ, Deans C, Crofts TJ, Allan PL, Plevris JN, Paterson-Brown S. A comparison of computerised tomography, laparoscopic ultrasound and endoscopic ultrasound in the preoperative staging of oesophago-gastric carcinoma. *Eur J Radiol.* 2002 Feb;41(2):161-7.
 115. Yan C, Zhu ZG, Yan M, Zhang H, Pan ZL, Chen J, Xiang M, Chen MM, Liu BY, Yin HR, Lin YZ. Value of multidetector-row computed tomography in the preoperative T and N staging of gastric carcinoma: a large-scale Chinese study. *J Surg Oncol.* 2009 Sep 1;100(3):205-14. doi: 10.1002/jso.21316.
 116. Kim SJ1, Kim HH, Kim YH, Hwang SH, Lee HS, Park do J, Kim SY, Lee KH. Peritoneal metastasis: detection with 16- or 64-detector row CT in patients undergoing surgery for gastric cancer. *Radiology.* 2009 Nov;253(2):407-15. doi: 10.1148/radiol.2532082272. Epub 2009 Sep 29
 117. Lowy AM, Mansfield PF, Leach SD, Ajani J. Laparoscopic staging for gastric cancer. *Surgery* 1996; 119:611.
 118. Feussner H, Omote K, Fink U, et al. Pretherapeutic laparoscopic staging in advanced gastric carcinoma. *Endoscopy* 1999; 31:342.
 119. Power DG, Schattner MA, Gerdes H, et al. Endoscopic ultrasound can improve the selection for laparoscopy in patients with localized gastric cancer. *J Am Coll Surg* 2009; 208:173.
 120. D'Elia F, Zingarelli A, Palli D, Grani M. Hydro-dynamic CT preoperative staging of gastric cancer: correlation with pathological findings. A prospective study of 107 cases. *Eur Radiol* 2000; 10:1877.
 121. Yan C, Zhu ZG, Yan M, et al. Value of multidetector-row computed tomography in the

- preoperative T and N staging of gastric carcinoma: a large-scale Chinese study. *J Surg Oncol* 2009; 100:205.
122. Mocellin S, Pasquali S. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasonography (EUS) for the preoperative locoregional staging of primary gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; :CD009944.
 123. Willis S, Truong S, Gribnitz S, et al. Endoscopic ultrasonography in the preoperative staging of gastric cancer: accuracy and impact on surgical therapy. *Surg Endosc* 2000; 14:951.
 124. Harris KM, Kelly S, Berry E, et al. Systematic review of endoscopic ultrasound in gastro-oesophageal cancer. *Health Technol Assess* 1998; 2:i.
 125. Tsendsuren T, Jun SM, Mian XH. Usefulness of endoscopic ultrasonography in preoperative TNM staging of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12:43.
 126. Chen J, Cheong JH, Yun MJ, et al. Improvement in preoperative staging of gastric adenocarcinoma with positron emission tomography. *Cancer* 2005; 103:2383.
 127. Smyth E, Schöder H, Strong VE, et al. A prospective evaluation of the utility of 2-deoxy-2-((18) F)fluoro-D-glucose positron emission tomography and computed tomography in staging locally advanced gastric cancer. *Cancer* 2012; 118:5481.
 128. Yoshioka T, Yamaguchi K, Kubota K, et al. Evaluation of 18F-FDG PET in patients with advanced, metastatic, or recurrent gastric cancer. *J Nucl Med* 2003; 44:690.
 129. Ychou M, Tuszinski T, Pignon JP, Bidart JM, Bellet D, Bohuon C, et al. Stomach adenocarcinomas: comparison between CA 19-9 and carcinoembryonic antigen for the diagnosis of recurrences after surgical treatment. *Gastroenterol Clin Biol*. 1992;16(11):848-52.
 130. Shimada H, Noie T, Ohashi M, Oba K, Takahashi Y. Clinical significance of serum tumor markers for gastric cancer: a systematic review of literature by the Task Force of the Japanese Gastric Cancer Association. *Gastric Cancer*. 2014 Jan;17(1):26-33. doi: 10.1007/s10120-013-0259-5. Epub 2013 Apr 10.
 131. Louhimo J, Stenman UH, et al. CEA, CA 19-9 and CA 72-4 improve the diagnostic accuracy in gastrointestinal cancers. *Anticancer Res* 2002; 22:2311.
 132. Kim JH, Jun KH, Jung H, Park IS, Chin HM. Prognostic Value of Preoperative Serum Levels of Five Tumor Markers (Carcinoembryonic Antigen, CA19-9, Alpha-fetoprotein, CA72-4, and CA125) in Gastric Cancer. *Hepatogastroenterology*. 2014 May;61(131):863-9.
 133. Xiao J, Ye ZS, Wei SH, Zeng Y, Lin ZM, Wang Y, et al. Prognostic significance of

- pretreatment serum carcinoembryonic antigen levels in gastric cancer with pathological lymph node-negative: A large sample single-center retrospective study. *World J Gastroenterol*. 2017 Dec 28;23(48):8562-8569. doi: 10.3748/wjg.v23.i48.8562.
134. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx (Accessed on November 19, 2019)
 135. Kodera Y1, Yamamura Y, Torii A, Uesaka K, Hirai T, Yasui K, Morimoto T, Kato T, Kito T. The prognostic value of preoperative serum levels of CEA and CA19-9 in patients with gastric cancer. *Am J Gastroenterol*. 1996 Jan;91(1):49-53.
 136. Yamao T1, Kai S, Kazami A, Koizumi K, Handa T, Takemoto N, Maruyama M. Tumor markers CEA, CA19-9 and CA125 in monitoring of response to systemic chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 1999 Nov;29(11):550-5.
 137. Nishiyama M, Takashima I, Tanaka T, Yoshida K, Toge T, Nagata N, Iwamori S, Tamura Y. Carcinoembryonic antigen levels in the peritoneal cavity: useful guide to peritoneal recurrence and prognosis for gastric cancer
 138. Yamamoto M, Yoshinaga K, Matsuyama A, Tsutsui S, Ishida T. CEA/CA72-4 levels in peritoneal lavage fluid are predictive factors in patients with gastric carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014 Apr;140(4):607-12. doi: 10.1007/s00432-014-1601-y. Epub 2014 Feb 9.
 139. Lin HP, Li SW, Liu Y, Zhou SJ. Prognostic value of lymph nodes count on survival of patients with distal cholangiocarcinomas. *World J Gastroenterol*. 2018 Mar 7;24(9):1022-1034. doi: 10.3748/wjg.v24.i9.1022.
 140. Kim DH, Oh SJ, Oh CA, Choi MG, Noh JH, Sohn TS, Bae JM, Kim S. The relationships between perioperative CEA, CA 19-9, and CA 72-4 and recurrence in gastric cancer patients after curative radical gastrectomy. *J Surg Oncol*. 2011 Nov 1;104(6):585-91. doi: 10.1002/jso.21919. Epub 2011 Jun 21.
 141. Bae SE1, Jung HY1, Kang J2, Park YS2, Baek S3, Jung JH1, Choi JY1, Kim MY1, Ahn JY1, Choi KS1, Kim do H1, Lee JH1, Choi KD1, Song HJ1, Lee GH1, Kim JH1. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on metachronous recurrence after endoscopic resection of gastric neoplasm. *Am J Gastroenterol*. 2014 Jan;109(1):60-7. doi: 10.1038/ajg.2013.404. Epub 2013 Dec 17.
 142. Fukase K1, Kato M, Kikuchi S, Inoue K, Uemura N, Okamoto S, Terao S, Amagai K, Hayashi S, Asaka M; Japan Gast Study Group. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of

- early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008 Aug 2;372(9636):392-7. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61159-9.
143. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11-20.
 144. Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:1715-1721.
 145. McDonald JS, Smalley S, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345:725-30
 146. Moriguchi S, Maehara Y, Korenaga D, Sugimachi K, Nose Y. Relationship between age and the time of surgery and prognosis after gastrectomy for gastric cancer. *J Surg Oncol* 1993;52:119–23.
 147. Lo SS, Kuo HS, Wu CW, et al. Poorer prognosis in young patients with gastric cancer? *Hepatogastroenterology* 1999;46:2690–3.
 148. Maguire A, Porta M, Sanz-Anquela JM, et al. Sex as a prognostic factor in gastric cancer. *Eur J Cancer* 1996;32A:1303–9.
 149. Maehara Y, Watanabe A, Kakeji Y, et al. Prognosis for surgically treated gastric cancer patients is poorer for women than men in all patients under age 50. *Br J Cancer* 1992;65:417– 20.
 150. Porta M, Sanz-Anquela JM, et al. Sex as a prognostic factor in gastric cancer. *Eur J Cancer* 1997;32A:1303–9.
 151. Watanabe A, Kakeji Y, et al. Prognosis for surgically treated gastric cancer patients is poorer for women than men in all patients under age 50. *Br J Cancer* 1992;65:417– 20.
 152. Miller BA, Ries LAG, Hankey BF, Kosary CL, Edwards BK. *Cancer Statistics Review*. National Cancer Institute;1992; 23:1-9
 153. Sun D, Xu H1, Huang J. Prognostic factors of lymph node-negative metastasis gastric cancer. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2017 Feb 25;20(2):190-194.
 154. Borch K, Jönsson B, Tarpila E, Franzén T, Berglund J, Kullman E, et al. Changing pattern of histological type, location, stage and outcome of surgical treatment of gastric carcinoma. *Br J Surg*. 2000 May;87(5):618-26.
 155. Sanchez BF, Coarcia MJ, Perez FD. Prognostic factors in a series of 297 patients with gastric adenocarcinoma undergoing surgical resection. *Br J Surg*;1998: 85:255-60
 156. Brown LM, Swanson. CA, Gridley G, Swanson GM, Schoenberg JB, Greenberg RS.

- Adenocarcinoma of the esophagus: role of obesity and diet. *J Natl Cancer Inst*;1995; 4:85-92
157. Kabat GC, Ng SK, Wynder EL. Tobacco, alcohol intake, and diet in relation to adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Cancer Causes Control*; 1993;4:123-32
 158. Kajiyama Y, Tsurumaru M, Udagawa H. Prognostic factors in adenocarcinoma of the gastric cardia: Pathologic stage analysis and multivariate regression analysis. *J Clin Oncol*; 1997;15:20 15-2021
 159. Yokota T, Ishiyama S, Saito T et al. Is Tumor Size a Prognostic Indicator for gastric Carcinoma? *Anticancer Res* 2002;22:3673-7.
 160. Salvon-Harman IC, Cady B, Nikulasson S, Khettry U, Stone MD, Lavin P. Shifting proportions of gastric adenocarcinomas. *Arch Surg*; 129:381-9, 1994.
 161. Inoue K, Nakane Y, Michiura T, et al. Histopathological grading does not affect survival after RO surgery for gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2002; 28:633-6.
 162. Samson PS, Escovidal LA, Yrastorza S et al. Re-study of Gastric Cancer: Analysis of Outcome. *World J Surg* 2002;26:428-33.
 163. Tanaka A, Watanabe T, Okuno K, Yasutomi M. Perineural invasion and predictor of recurrence of gastric cancer. *Cancer*, 1994;73(3):550-5.
 164. Shen KH, Wu CW, Lo SS et al. Factors Correlated With Number of Metastatic Lymph Nodes in Gastric Cancer. *Am J Gastroenterol* 1999;94:104-8.
 165. Bando E, Yonemura Y, Taniguchi K et al. Outcome of Ratio of Lymph Node Metastasis in Gastric Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2002;9:775-84
 166. Allgayer H, Heiss M, Schildberg W, Prognostic Factors in Gastric Cancer. *Br J Surg* 1997;84:1651-60
 167. Maehara Y, Kakeji Y, Koga T et al. Therapeutic Value of Lymph Node Dissection and Clinical Outcome for Patients With Gastric Cancer. *Surgery* 2002;31: S85-91.
 168. Inagawa S, Shimazaki J, Hori M, et al. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach. *Gastric Cancer* 2001;4: 43-52.
 169. Ishikura H, Fukasawa Y, Ogasawara K, Natori T, Tsukada Y, Aizawa M. An AFP-producing gastric carcinoma with features of hepatic differentiation: a case report. *Cancer* 1985; 56: 840-848.
 170. Ishikura H, Kirimoto K, Shamoto M, et al. Hepatoid adenocarcinomas of stomach: an analysis of seven cases. *Cancer* 1986; 58: 119-126. 171.
 171. Kanda T, Yoshida H, Mamada Y, et al. Resection of liver metastases from an alpha-

- fetoprotein-producing gastric cancer. *J Nippon Med Sch* 2005; 72: 66-70.
172. Xiaowen Liu, Yufan Cheng, Weiqi Sheng, Hongfen Lu, Md,2,3 Yu Xu, Ziwen Long, Huiyan Zhu, And Yanong Wang, , Clinicopathologic Features and Prognostic Factors in Alpha-Fetoprotein-Producing Gastric Cancers: Analysis of 104 Cases; 2010;102:249–25
 173. Ruji He Qinyi, Yang Xuqiang Dong, Yao Wang, Weiming Zhang, Lizong Shen, Zhihong Zhang. Clinicopathologic and prognostic characteristics of alphafetoprotein–producing gastric cancer; *Oncotarget*, 2017, Vol. 8, (No. 14), pp: 23817-23830.
 174. Xiang-yu ZENG, Yu-ping YIN, Hua XIAO, Peng ZHANG, Jun HE, Wei-zhen LIU, Jin-bo GAO, Xiao-ming SHUAI, Guo-bin WANG, Xiu-li WU, Kai-xiong TAO; Clinicopathological Characteristics and Prognosis of Hepatoid Adenocarcinoma of the Stomach: Evaluation of a Pooled Case Series, 38(6):1054-1061,2018
 175. Talamanti MS, Kim SP, Yao KA; Wayne JD, Feinglass J, Bennett CC; Rao S. Surgical autcomes of patients with gastric carcinoma:the importance of primary tumor location and microvessel invasion. *Surgery* 2003;134:720-7.
 176. Feng F, TianY, Xu G, Liu Z, Liu S, Zheng G, et al. Diagnostic and prognostic value of CEA, CA19–9, AFP and CA125 for early gastric cancer; *BMC Cancer* 2017; 17:737.
 177. Shiraishi N. AFP-producing gastric carcinoma: Multivariate analysis of prognostic factors in 270 patients. *Oncology* 2003;65:95–101.
 178. Er-Bao Chen, Yi-Chou Wei, Hai-Ning Liu, Cheng Tang, Meng-Ling Liu, Ke Peng, et al. Hepatoid Adenocarcinoma of Stomach: Emphasis on the Clinical Relationship with Alpha-Fetoprotein-Positive Gastric Cancer; Volume 2019, Article ID 6710428
 179. Reim D, Choi YS, Yoon HM, Park B, Eon BW, Kook MC, et al. Alpha-fetoprotein is a significant protein factor for gastric cancer: Results from propensity score matching analysis after curative resection; *ESJO* 43 (2017) 1542-1549
 180. Piso P, Werner U, Lang H, Mirena P, Klempnauer J. Proximal versus distal gastric carcinoma--what are the differences? *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 520-5.

9. EKLER

9.1. Ek-1: Etik Kurul Onayı

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

1222

Sayın Doç. Dr. Sezgin VATANSEVER

Karar No: 410
Tarih : 26.09.2019

KARAR

Dr. Merve KILINÇ' ın Uzmanlık tezi /Projesi olarak planlanan İLERİ EVRE MİDE ADENOKANSERLERİNDE ALFETOPROTEİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ adlı araştırma başvuru dosyanız kurumumuzda gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiştir. İnceleme sonucunda çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. Orhan GÖKALP
Kurul Başkanı

T. KATILMADI
Prof. Dr. Yasemin TOKEM
Üye

Prof. Dr. Özgür TOSUN
Üye

Doç. Dr. Serdar BAYATA
Başkan Yardımcısı

Doç. Dr. Aslı BAYSAL
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Gülay OYUR ÇELİK
Üye

Uzm. Dr. Ayşenur ATAY
Üye

T. KATILMADI
Dr. Mehmet ERTAN
Üye

Uzm. Dr. D. Barış KILIÇÇIOĞLU
Raporör Üye

KARŞI OY _____ :

128

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ UNIVERSITY
Non-Interventional Clinical Studies
Institutionel Review Board

To : Sezgin VATANSEVER, MD
From : Prof. Orhan GÖKALP, MD, Chair
Date : 26.09.2019
IRB # : 410

Study Title : PROGNOSTIC IMPORTANCE OF ALFAFETOPROTEIN INADVANCED STAGE OF GASTRIC ADENOCARCINOMAS.

At its board meeting **26.09.2019** your submission for the above referenced research study has received review and approval from İzmir Kâtip Celebi Non-Interventional Clinical Studies Institutional Review Board.

Prof. Orhan GÖKALP



9.2. Ek -2 : Test Örneği

