

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ESOGÜ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI'NDA MİDE KANSERİ NEDENİ
İLE TAKİP EDİLEN HASTALARIN ÖZELLİKLERİ

Dr. Mustafa BÜYÜKKÖR

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2012

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ESOGÜ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI'NDA MİDE KANSERİ NEDENİ
İLE TAKİP EDİLEN HASTALARIN ÖZELLİKLERİ

Dr. Mustafa BÜYÜKKÖR

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ayşegül HARMANCI ÖZAKYOL

ESKİŞEHİR

2012

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Mustafa BÜYÜKKÖR'e ait "ESOGÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Mide Kanseri Nedeni ile Takip Edilen Hastaların Özellikleri" isimli çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Ayşegül HARMANCI ÖZAKYOL İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Mehmet SOYDAN İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Doç. Dr. Meltem AKAY İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
...../...../.....Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Özkan ALATAŞ
Dekan Vekili

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren tez danışmanım Prof. Dr. Ayşegül HARMANCI ÖZAKYOL'a, tez çalışmama destek veren Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Durmuş ETİZ'e , Medikal Onkoloji Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Hasan ÜSTÜN'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Büyükkör, M. esogü tıp fakültesi iç hastalıkları anabilim dalı'nda mide kanseri nedeni ile takip edilen hastaların özellikleri. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Eskişehir, 2011. Mide kanseri tüm kanser tipleri arasında en sık görülen 4. kanser tipi olup yine tüm kanser tipleri arasında 2. en sık ölüm nedenidir. Amacımız mide kanserli hastaların klinik verilerinin retrospektif olarak değerlendirilerek prognostik faktörlerin belirlenmesidir. Aralık 1998 ile Ocak 2011 yılları arasında mide kanseritanısı alan 210 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Yaş, cinsiyet,, tümör yeri, farklılaşma derecesi (grade), evresi, lenfovasküler ve perinöral invazyon, kemoterapi/radyoterapi alma durumlarının nüks ve sağkalıma etkisi bakıldı. Nüks gözününe alındığında 70 yaş ve üstü olguların nüks oranı anlamlı olarak düşük iken, 70 yaş altı olgularda nüks oranı benzerdi ($p<0,05$).Tümöre en sık distalde (%44,3) rastlandı. Tümör tutulum genişliği göz önüne alındığında proksimal+korpusu tutan olguların sağkalım süresi ortalama 6 ay (min:4, max:8); korpus+distali tutanlarda ortalama sağkalım süresi 6 ay (min:0, max:13 ay) idi. Olgularımızın 67'si (% 31,9) evre 1-2, 143'ü (% 68,1) evre 3-4 idi. Evrelere göre evre 1-2 olan olguların sağkalım süresi ortalama 20 ay (min:14, max:26);evre 3-4 olan olguların sağkalım süresi ortalama 10 ay (min:8, max:12) idi. Postop adjuvan KT ve küratif RT alan olguların 0-12 ay sonra nüks oranı daha düşüktü (Sırasıyla $p<0,01$, $p<0,05$). KT RT'ye göre sağkalım süreleri değerlendirildiğinde; KTRT olan olguların sağkalım oranı daha yüksek idi ($p<0,01$). Sonuç olarak hastaların daha erken dönemde başvurmaları hem de tedavilerinin daha etkili ve daha düşük maliyetli olması sağlanacaktır.

Anahtar Kelimeler: Mide kanseri, nüks, sağkalım

ABSTRACT

Büyükör, M. Specification of the gastric cancer (GC) patients followed in the Department of Internal Medicine, Eskişehir Osmangazi University, Department of Internal Medicine Thesis, Eskişehir, 2012.

Gastric cancer (GC) is the fourth common type of malignancy and the second common cause of mortality from whole types of cancer. Our aim in this study was to evaluate retrospectively the clinical data of gastric cancer patients in order to determine the prognostic factors. Clinical data of 210 patients diagnosed with gastric cancer between December 1998 and January 2011 were analyzed. Age, gender, location of the tumor, degree of differentiation, stage, lymphovascular and perineural invasion, impact of chemotherapy/ radiotherapy the survival of patients and recurrence rates were evaluated. The rate of recurrence in people aged 70 years and older was considerably less than younger patients ($p < 0,05$). The tumour generally located in the distal part of the stomach (44,3%). When the survival of the patients were compared according to the extension of the tumour, the median values survival of the patients whose tumour were localized into the proximale+corpus was 6 months (min.4, max 8); and whose tumour were localized in corpus+distal was 6 months, too (min 0,max:13 month). 67 of the cases (%31,9) were in stage 1-2, 143 of the cases (68,1%) 3-4. The median survival of the patients in stage 1-2 was 20 months while the median survival of the patients in stage 3-4 was 10 months, respectively. In 12 months after diagnosis, recurrence was less common in patients who received postoperative adjuvant chemotherapy (CT) and curative radiotherapy (RT) ($p < 0,01$, $p < 0,05$, respectively). The mean survival time of the cases who received CTRT was higher than the remaining patients ($p < 0,01$). Early diagnosis provides a long survival rates and cost-effective treatments.

Key Words: Gastric cancer , recurrence, survival.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Epidemiyoloji	3
2.2. Etyoloji	4
2.2.1. Çevresel Faktörler	4
2.2.2. Genetik Faktörler	7
2.2.3. H.Pylori	14
2.2.4. Prekanseroz Değişikler	17
2.3. Klinik Belirtiler	21
2.4. Tanı Yöntemleri	22
2.4.1. Üst GİS Endoskopisi ve Endoskopik Ultrason	23
2.4.2. BT (Bilgisayarlı Tomografi)	25
2.4.3. Peritoneal Sitoloji	25
2.4.4. Laparoskopi ve Laparoskopik USG (Ultrasonografi)	25
2.4.5. PET CT	26
2.5. Prognoz	26
2.5.1. Hasta ile İlişkili Faktörler	26
2.5.2. Tümör ile İlişkili Faktörler	27
2.5.3. Tedavi İle İlişkili Faktörler	29
2.6. Moleküler Genetik ve Karsinogenez	29
2.7. Histopatolojik Sınıflandırma	31

	Sayfa
2.8. Metastaz Yolları	32
2.9. Mide Kanserinde Evreleme	33
2.10. Mide Kanserinde Tedavi	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1. Çalışma Düzeni	39
3.2. İstatistiksel Analiz	40
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	60
KAYNAKLAR	62

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CagA	Cytotoxin N-Associated Gene A
CEA	Karsiyoembriyojenik Antijen
DNA	Deoksiribonükleik Asit
EBV	Epstein Barr Virüs
EMK	Erken Mide Kanseri
EMR	Endoskopik Mukozal Rezeksiyon
EUS	Endoskopik Ultrasonografi
FAP	Famlyal Adenomatosis Poli
GİS	Gastrointestinal Sistem
HDGC	Hereditör Diffüz Mide Kanseri
HNPC	Hereditör Nonpolipozis Coli
HP	Helikobakter Pylori
JRSGC	Japon Mide Kanseri Araştırma Cemiyeti
KT	Kemoterapi
KTRT	Kemoradyoterapi
LFS	Li-Fraumeni sendromu
LN	Lenf Nodu
MMR	Mismatch Repair
MSI	Mikrosatellite İstabilitesi
PCNA	Proliferating Cell Nuclear Antigen
PJS	Peutz Jeghers Sendromu
RT	Radyoterapi
TGF	Transforming Growth Faktör
TSG	Tümör Süpressör Gen
UV	Ultraviole
USG	Ultrasonografi
VacA	Vacuolating Cytotoxin A
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Mide kanseri etyolojik nedenleri	4
2.2. Familyal mide kanseri olan bireylerin akrabalarının takip çizelgesi	10
2.3. Helicobacter Pylori Patogenezi	16
2.4. Gastrik Displazinin Doğal Süreci	20
4.1. Tutulum Yerinin Sağkalıma Etkisi	51
4.2. Evrenin Sağkalıma Etkisi	52
4.3. Cerrahi Sınırın Sağkalıma Etkisi	52
4.4. KT'nin Sağkalıma Etkisi	53
4.5. KTRT'nin Sağkalıma Etkisi	53

TABLOLAR

	Sayfa
2.1. İnsan mide kanserlerinde görülen genetik anormallikler	9
2.2. Japon Endoskopi Cemiyeti EMK endoskopi sınıflaması	24
2.3. Borrmann Sınıflaması	24
4.1. Olguların cinsiyetlerine göre dağılımları	41
4.2. Olguların tanı anındaki yaşlarına göre dağılımları	41
4.3. Kan gruplarına göre dağılım	41
4.4. Metastaz yerine göre dağılım	42
4.5. Ameliyat tipine göre dağılım	43
4.6. Grade'e göre dağılım	43
4.7. Tutulum yerine göre dağılım	43
4.8. Sigara-alkol kullanımına göre dağılım	44
4.9. Mide kanseri histolojik tipine göre dağılım	44
4.10. Hemoglobine göre dağılım	44
4.11. Evreye göre dağılım	45
4.12. Başvuru semptom süresine göre dağılım	45
4.13. İnvazyona göre dağılım (lenfoid/vasküler/perinöral)	45
4.14. Nükse göre hastalara ilişkin genel özelliklerin değerlendirilmesi	46
4.15. Nükse göre hastalara ilişkin genel özelliklerin değerlendirilmesi	47
4.16. Metastaza göre hastaların genel özelliklerinin değerlendirilmesi	48
4.17. Sağkalıma göre hastalara ilişkin genel özelliklerin değerlendirilmesi	49
4.18. Sağkalıma göre hastalara ilişkin genel özelliklerin değerlendirilmesi	50
4.19. Hastalarda metastatik lenf nodu sayısına sağkalım süresi	54

1.GİRİŞ

Mide kanseri dünya çapında azalan insidansına rağmen, halen kanser ölümlerine neden olan en önemli kanser türlerindedir. 1930'larda Avrupa ve ABD'de mide kanseri tüm kanser ölümlerinin en sık nedeniyken son 70 yıl içinde mide kanserine bağlı mortalite sıklığı dünyanın çoğu bölgesinde ama özellikle gelişmiş bölgelerinde alınan önlemler sayesinde dramatik şekilde azalmıştır (1). Yapılan çalışmalarda mide kanserleri tüm dünyada 4. en sık görülen malignensi olup tüm kanser ölümlerinin en sık 2. nedeni olarak gösterilmektedir (2,3). (Japonya da hala 1. sırada).

Adenokarsinom, olguların %90-95'ini oluşturan en yaygın histolojidir. Erken evrede teşhis çok önemlidir. İleri evre tümörlerde 5 yıllık sağkalım oranı %15-25 iken, erken evrede teşhis edildiğinde bu oran %90-100'lere ulaşmaktadır. Mide kanserinin yaşla birlikte görülme insidansı da artmakta, 60'lı yaşlarda pik yapmaktadır. Türkiye'de yapılan çalışmalarda ortalama tanı yaşı 56 bulunmuştur. Mide kanserine erkeklerde daha çok rastlanır ve erkek kadın oranı 2/1'dir. Türkiye'de mide kanseri insidansı erkeklerde 9,6/100,000, kadınlarda 5,7/100,000'dir (4). Türkiye'de mide kanserinden ölüm oranı erkeklerde 5,8/100.000, kadınlarda 3, 7/100.000' dir.

Mide kanseri risk faktörleri kısaca 4 başlık altında toplanır: Çevresel faktörler, genetik faktörler, h.pylori enfeksiyonu, prekanserojen değişiklikler şeklindedir (5).

Cinsiyet, yaş, kan grubu ve kan transfüzyonu, vücut kitle indeksi, tümörün lokalizasyonu, tümörün çapı, makroskopik tipi, histolojik grade, evresi, metastatik lenf nodu, tümör belirteçleri (CEA, Ca19-9), ameliyat öncesi hemoglobin ve albümin düzeyi, uygulanan ameliyat tipi, lenf disseksiyonu (D1,D2,D3), kemoterapi (var/yok), radyoterapi (var/yok) rezeksiyon yapılan mide kanseri hastalarında prognostik faktörler olarak araştırılmıştır (5).

Mide kanseri tedavisinde, üç tedavi modalitesi olan cerrahi, radyoterapi ve kemoterapiden biri ya da birkaçı kombine kullanılabilir. Mide kanserinde tek potansiyel küratif tedavi yöntemi cerrahidir. Tedavi

yaklaşımında hastalık evresi gözönünde tutulmalıdır. Çok erken evrelerde (Evre I) tek başına cerrahi tedavi küratif olabilmekle birlikte Evre II ve III'te sadece cerrahi tedavi yeterli olmamaktadır (5). Ancak bu hastalar da, cerrahiden bir süre sonra lokorejyonal nüksler ya da uzak organ metastazları ortaya çıktığı için kaybedilmektedir. Bu nedenle bu hasta grupları cerrahiye ilave olarak kemoterapi ve belki radyoterapi açısından mutlaka değerlendirilmelidir (6). Uzak organ metastazı bulunan olgularda ve lokorejyonal irrezektabl tümörlerde ise öncelikli tedavi seçeneği kemoterapidir. Kemoterapiye, radyoterapi ve gerekirse palyatif cerrahi girişimler eklenebilir (7).

Bu retrospektif araştırmada ESOGÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda mide kanseri nedeni ile başvuran, mide kanseri tanısı alan 210 hastanın cinsiyet, yaş, meslek, kan grubu, başvuru anındaki semptom ve klinik bulguları, sigara ve alkol kullanım durumları, tümörün lokalizasyonu, histolojik grade ve evresi, çıkarılan lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodu varlığı, cerrahi sınırları, kemoterapi, radyoterapi uygulanma durumları, prognostik faktörlerin sağkalım sürelerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

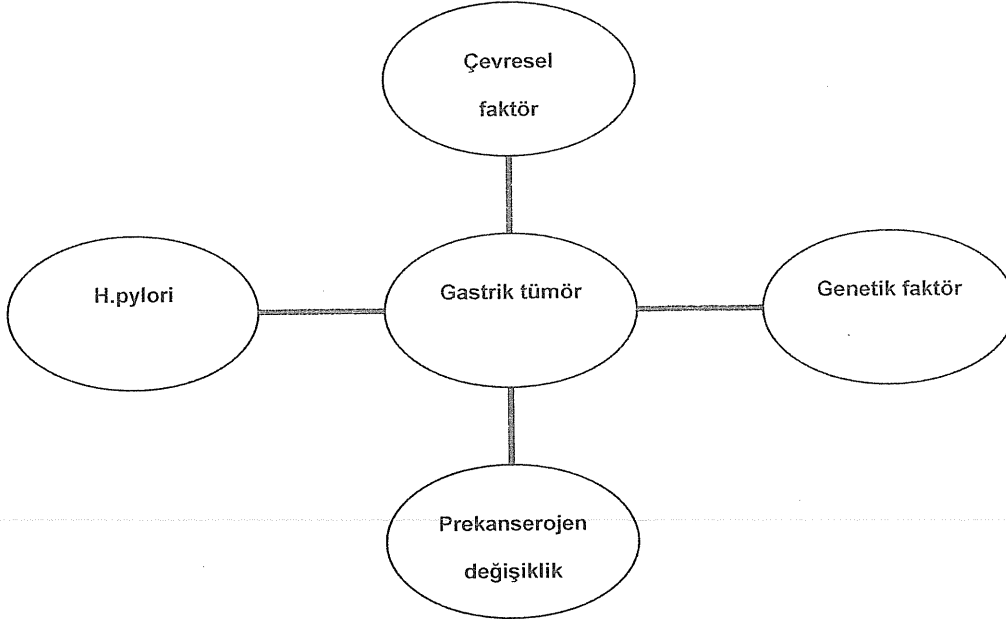
Mide kanseri oldukça kötü prognoza sahip olup, tüm dünyada maligniteler arasında görülme sıklığı açısından 4. sırada yer almaktadır (8,9). Mide kanseri maligniteye bağlı ölüm nedenleri arasında 2. sırada olup tüm dünya üzerinde yaklaşık yılda 700,000 kişi mide kanseri nedeniyle hayatını kaybetmektedir (8,9). Japonya'da mide kanseri tüm kanserler arasında %15,3'lük oranıyla 2. sık ölüm nedeni (2006'da 50,415 ölüm) olarak rapor edilmiştir (10). Amerikan Kanser Derneği 2007 yılında tüm dünyada 1 milyon yeni vaka tespit edildiğini, bunların %70'inin gelişmiş ülkelerde olduğunu ve 800.000 ölüm olduğunu bildirmiştir (11). Yine Amerikan Kanser Derneği 2009 yılında ABD'de 21,130 hastanın mide kanseri tanısı aldığını (12,820 erkek, 8,310 kadın) ve 10,620 hastanın bu hastalıktan öldüğünü bildirmiştir (12).

Türkiye'de ise mide kanseri erkeklerde akciğer kanserinden sonra görülen en sık 2. malignite olup erkek cinsiyette tüm maligniteler arasında görülme sıklığı %8.72, insidansı ise 100.000'de 9,6 vakadır (4). Yine Türkiye'de kadın cinsiyette mide kanseri meme kanseri ve kolorektal kanserden sonra 3. en sık görülen malignite türü olup tüm maligniteler arasında kadınlarda görülme sıklığı %6.89, insidansı 100.000'de 5,7 vakadır (4). Mide kanserinin insidansı tüm yaş gruplarında azalmakta olup özellikle 40 yaşından genç hasta grubunda görülme sıklığı artmaya başlamıştır.

Mide kanseri görülme sıklığı yüksek olan ülkelere göç edenlerde mide kanseri insidansında belirgin azalma tespit edilmiştir. Bunun nedenleri arasında yaşanan ülkenin çevresel faktörleri, göç eden popülasyonun zamanla yeni toplumların yemek kültürlerine uymaları ile diyet alışkanlıklarını değiştirmeleri sayılabilir (13, 14).

2.2. Etyoloji

Mide kanserinin etyolojisindeki nedenleri kısaca 4 başlık altında toplarsak bunlar: Çevresel faktörler, genetik faktörler, prekanseröz değişiklikler, h.pylori enfeksiyonu sayılabilir.



Şekil 2.1 Mide kanseri etyolojik nedenleri

2.2.1. Çevresel Faktörler

Mide karsinomunun belirli bölgelerde ve belirli toplumlarda anlamlı bir şekilde farklılık göstermesi etyopatogenezinde çevresel ve herediter faktörlerin ağırlıklı olarak araştırılmasını sağlamıştır. Üst gastrointestinal sistem kanserlerinin prevalansının bölgelere göre çok farklı olması nedeniyle bölgesel diyet ve çevre ile ilgili risk faktörlerinin araştırılması önem kazanmaktadır.

Bu bölgesel risk faktörleri kısaca 'T faktörleri' olarak adlandırılabilir (15). T faktörleri şunları içermektedir.

- Tütsüleme, tezek, tandır
- Tuzlu beslenme

- Tütün, sigara
- Tea (sıcak kışlatma ay)
- Toksinler (mantarlar)
- Teeth (kötü hijyenik dişler)
- Toprak ve su

Diyet

Geniş epidemiyolojik çalışmalar diyet ve mide kanseri arasında ilişki olduğunu göstermiştir (16). Vaka kontrol epidemiyolojik çalışmaların çoğunluğu mide kanseri gelişiminde diyetin rolünü göstermektedir (17,18). Bölgesel farklılıkların altında yatan temel neden muhtemelen beslenme alışkanlıklarıdır. Diyette en çok suçlananlar tuzlu ve tütülenmiş gıdalardır. Na ve nitrat bileşikleri mide kanseri gelişiminde önemli ajanlar olarak görülmektedir (19, 20). Buzdolaplarının genellikle kullanılmadığı bu beslenme düzenlerinde tuzlanmış et ve gıdalar, tütülenmiş veya işlenmiş et oluşturdukları nitrozaminli bileşikler ve hipoklorhidri ile hem kanser gelişimini hem de H.pylori enfeksiyon riskini arttırması nedeniyle mide kanseri gelişiminde sorumlu tutulmaktadır (19, 21).

Özellikle vit C ve E içeren taze sebze ve meyvelerin ise mide kanseri gelişimini engellediği bildirilmektedir (19, 21, 22). Ancak bu tür çalışmaların çok geniş kapsamlı ve uzun süreli olması gerektiği açıktır.

Ülkemiz açısından yapılan kapsamlı araştırmada Binici ve ark. ise buzdolabı kullanımının azlığı, düşük taze sebze ve meyve içeriği, kızarmış tereyağ kullanımı ve tütülenmiş gıda alışkanlıklarının mide kanseri gelişiminde risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir (23).

Nitrit ve nitratların mide kanseri oluşumuna etkili oldukları düşünölmektedir. Nitritler amin ve amidler ile birleşerek nitrozamin ve nitrozamidleri meydana getirirler. Bu maddelerin artışının hipoklorhidri ile birlikte olduğu bildirilmiş (24) ve bu maddelerin hayvanlarda kanserojen olduğu gösterilmiştir. Midenin hipo veya aklorhidri durumunda nitrit yapan bakterilerde artış olduğu gözlenmiştir. Nitratlar kurutulmuş tahıllarda ve gıda koruyucularında bulunmaktadır. Nitritler gıdalar ile alınmakla birlikte genellikle nitratlardan oluşmaktadır.

Tuzun kronik gastrit yapması daha sonra da atrofik gastrite neden olarak kanser yaptığı öne sürülmektedir. Atrofik gastritte oluşacak hipoklorhidri sonucu mide lümeninde nitrozamin artışı olması neticesinde mide kanseri insidansının artabileceği düşünülmüştür (25).

C vitamini, reaktif oksijen metabolitlerini süpürücü etkisi gösterir ve böylece oksidatif DNA hasarını azaltır. C vitamininin mide gelişme riskini % 30-60 oranında azalttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (26).

Karbonhidrat, turşular, tuzlanmış et ve balık mide kanseri riskini arttırdığı, öte yandan süt, taze sebze tüketiminin artmasının ise riski azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (27, 28).

Sosyoekonomik Durum

Birçok ülkede sosyoekonomik durum ile mide karsinomu sıklığı arasında belirgin bir ilişki tespit edilmiştir. Düşük sosyoekonomik düzeydeki topluluklarda risk, yüksek düzeydekilere göre 2,5 kat fazladır. Distal mide kanseri düşük sosyoekonomik durumu olan toplumlarda 2 kat daha fazla görülmektedir. Aksine proksimal mide kanseri yüksek sosyoekonomik durumu olan toplumlarda daha fazla görülür (29). ABD'de siyah ırktan olan kişilerde gastrik kanser riskinin beyazlara göre iki misli yüksek olmasının düşük sosyoekonomik duruma bağlı olduğu ileri sürülmektedir (30).

Sigara

Sigara sayısı ve sigara içme süresi doza bağımlı bir şekilde mide kanseri insidansında artış ile ilişkilidir. Sigara içmek kardiyak ve nonkardiyak form mide kanseri riskini artırır (31).

Sigara içen erkeklerde yapılan çalışmalarda sigara içiminin mide kanser oluşumunu 1,6 kat artırdığı gösterilmiştir (32). Sigarayı bırakmak ise mide kanser riskini azalttığı belirtilmektedir. Ancak bazı araştırmacılar da sigara ile mide kanseri arasında ilişki olmadığını belirtmektedirler (33).

Alkol

Alkol tüketimi ile mide kanseri arasında direkt bir ilişki gösterilememiştir (34). Japonya'da yapılan bazı çalışmalarda ağır alkol içiciliğinin mide kanseri gelişmesi açısından risk olduğu gösterilmiştir. Yine

Japonya'da yapılan bir çalışmada alkol tüketiminin atrofik gastriti ilerleterek mide kanserine zemin hazırladığı gösterilmiştir (35).

İyonize Radyasyon

Mide kanser insidansında iyonize radyasyonun rolü ile ilgili en iyi çalışmalar Hiroşima ve Nagazaki'nin atomik bombalanmasından sonra yapılmıştır. Thompson ve ark. (36) tarafından yapılan bir çalışmaya 80 bin kişi dahil edilmiş ve bunların 2600'ünde mide kanseri tespit edilmiştir. Mide kanser riski ile radyasyon dozu arasında lineer doz-cevap etkisi görülmüştür. Bu risk %6,5 olarak bulunmuştur.

Epstein Barr (EBV)

Epstein Barr Virüsü bazı maligniteler özellikle de nazofarengial karsinom ile ilişkilidir. Tüm dünyada mide kanseri olan hastaların %5-10'unda EBV vardır. EBV ilişkili mide kanserleri çeşitli kanser ilişkili genlerin promoter bölgelerinin DNA metilasyonu ile karakterizedir (37,38). EBV ilişkili mide kanserleri farklı klinikopatolojik özellikleri olan lenfoepitoelyoma benzeri karsinom şeklinde kendini gösterebilir. Erkeklerde daha sık görülür. Gastrik kardiada görülme eğilimindedir.

2.2.2. Genetik Faktörler

Cinsiyet

Mide kanserinde cinsler arasındaki farklılık oldukça belirgindir. Erkeklerde kadınlara göre 2 kat daha fazla görülür (39). Bu farklılığın altında yatan en önemli faktör östrojen salınımı olabilir mi sorusu hemen akla gelmektedir. Bununla ilgili östrojen salınımının düştüğü menopoz döneminde gastrik kanser insidansının arttığını gösteren pek çok çalışma vardır (39).

Kan Grubu

Genetik faktörlerin rolü ilk olarak kan grubu ve kronik gastrit arasındaki ilişkinin gösterilmesi ile belirlenmiştir. A kan grubuna sahip hastalar mide kanseri açısından diğer kan grubuna sahip bireylere göre %20 daha fazla risk taşırlar (40).

Famlyal Yatknılık

Mide kanserlerinin %10 kadarı ailesel özellik gösterir. Mide kanseri olan bireylerin 1.derece akrabalarında mide kanser riski 3 kat artmaktadır (41).

Diffüz tip mide kanseri olan hastaların %50'sinde E-cadherin geninde (CDH1) germline mutasyon tespit edilmiştir (42). E-cadherin geni gastrik karsinogeneziste önemli bir tümör süpressör genidir. Günümüzde tüm dünyada 45 ailede E-cadherin genindeki germline mutasyona bağılı herediter diffüz mide kanseri olduğu bildirilmektedir (43). Bu hastalık otozomal dominant kalıtılır. Etkilenen hastalarda genel olarak ortalama 38 yaş civarında mide kanseri gelişir (40).

Yapılan bir çalışmada primer mide kanseri olan hastalarda germline MET mutasyonu (P1009S) tanımlanmıştır (44). MET mutasyonu tümörojenik özellik gösterir ve kalıcı tirozin fosforilizasyonuna neden olur.

E-cadherin tip 1 klasik cadherin'in prototipidir ve tüm epitelyumyal dokularda bulunur. Bu tip cadherinler ve kalsiyum bağımlı glikoproteinler mikrofamentlere bağılı olarak bulunurlar. Diğer tip 1 klasik cadherinler; P-cadherin (plasental), N-cadherin (nöronal), R-cadherin, EP-cadherin, C-cadherin'den oluşur.

E-cadherin 120 kDa ağırlığında bir moleküldür. Başlıca 3 kısımdan oluşur:

- 1-Ekstraselüler kısım
- 2-Tek membran-anahtar kısmı
- 3-Sitoplazmik kısım

E-cadherin epitelyal yapıların normal mimarisi ve hücre farklılaşmasının sürdürülmesinde temel bir rol oynar (45). E-cadherin epitelyal hücrelerde kalsiyum bağımlı adezyonda rol alan bir transmembran homodimerik proteindir. E-cadherin fonksiyonu sitoplazmik yüzeydeki catenin-cytoskeleton ve komşu hücrelerin interselüler yüzeyindeki E-cadherin ile uyumlu bir etkileşim gerektirir. E-cadherinin transselüler şebekedeki çok önemli rolü tümör hücrelerinde yapılan deneysel çalışmalarla gösterilmiştir.

E-cadherin fonksiyonunun kaybı; adherens junctionların kaybına, hücre yapıştırıcılığının hasarlanmasına, hücre proliferasyon sinyal yolunun kaybolmasına neden olur (45). E-cadherin; hücre polaritenin regülasyonu, aktin iskeletinin ve organellerinin organizasyonu, tight-junction formasyonu, sinyal transdüksiyonu, proliferasyonun inhibisyonu, apoptozisinin önlenmesi, selüler farklılaşma gibi birçok önemli fonksiyonlarda görev alır. E-cadherin ekspresyonu ortadan kalkan tümör hücrelerinde; epitelyal dokunun anormal morfogenezi, selüler polaritenin kaybı, kontakt inhibisyon, bitişik dokuların invazyonu ve düzensiz büyüme olduğu gösterilmiştir. E-cadherin geninin kromozom 16q22.1' de lokalize olduğu 1995 yılında bulunmuştur E-cadherin geni DNA genomu 100 kb ağırlığındaki 16 tane exondan oluşur. Exon 1-2 sinyal peptidi, exon 2-4 propeptid domain, exon 4-13 extraselüler domain, exon 13-14 transmembran domain, exon 14-16 sitoplazmik domaini oluşturur. Gen yapısı diğer cadherinlere benzerlik gösterir. Hatalı mutasyon genellikle exon 7 ve 9 arasındadır (46).

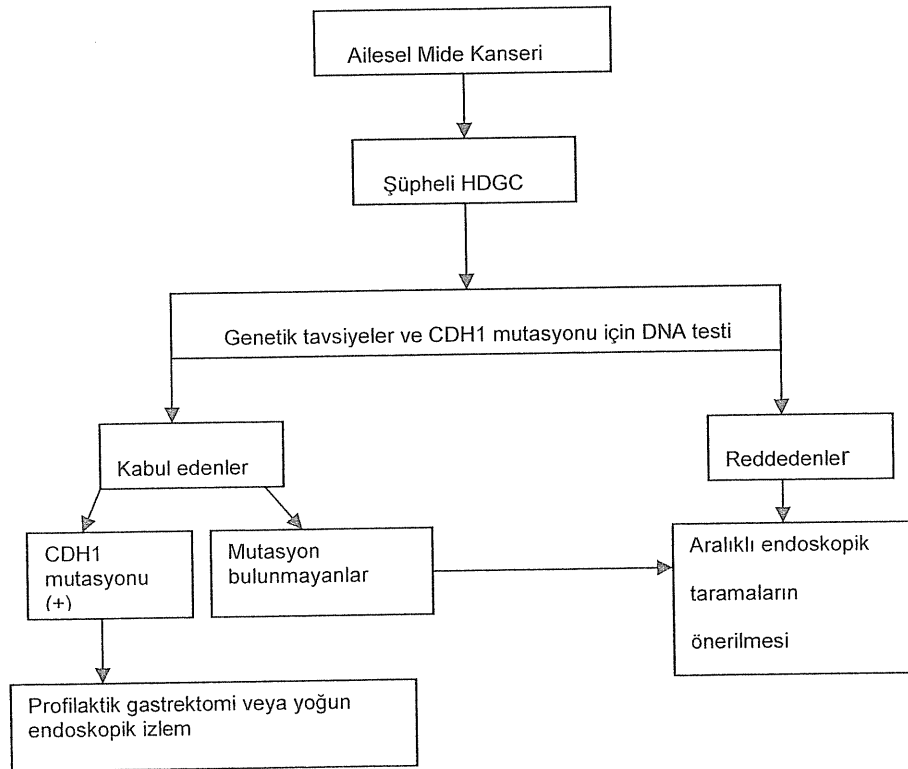
İnsan mide kanserinde çeşitli genetik değişiklikler bildirilmiştir. Yeni sıralı cDNA teknolojisi ile genetik değişikliklerin sayısı artmıştır (45). Tablo 2. 1'de mide kanserindeki genetik anormallikler gösterilmiştir (46). Bu mutasyonlar arasında en sık görülen mutasyon CDH1 mutasyonudur. Vakaların %50'sinden fazlasında tespit edilir.

Tablo 2.1.İnsan mide kanserlerinde görülen genetik anormallikler (El-Rifai ve Powell, 2002).

Sık görülenler	Nadir görülenler	İnceleme altında olanlar	Promoter Hipermetilasyon
CDH1	MRE11A	Runx-3	CDH1
TFF-1	APC	IL-1a	p16
FHIT	DCC	PGFR	hMLH1
cMET	Beta-catenin	FGFR	P14(ARF)
EGFR	Bax	Caspases	APC
HER2/neu	TGF beta I-II	Killer reseptör 5	MGMT
COX-2	STK11(LKB1)	Fas (APO-1/CD95)	
p16/p27	k-Ras	PTEN/PIK3CA	
Telomeraz aktivite		P14(ARF)	
		MGMT	

CDH1 mutasyon kökenli tümörlerin erken tanısı ve tedavisi önem arz etmektedir. HDGC (herediter diffüz mide kanseri) sendromunun tanımlanması diffüz mide kanseri ve lobüler meme kanserine kalıtsal yatkınlığının klinik ipuçları kullanılarak yapılmalıdır. Genel olarak genetik test sadece hastalara ve onların HDGC için klinik kriterlerini karşılayan aile bireylerine yapılmalıdır (45, 47) (Şekil 2.2).

Ailesinde HDGC olan bireylerin takip edilmesi diffüz mide kanserinin erken safhada yakalanmasını sağlayabilir. Erken lezyonu olan bireylerde tanı zor bile olsa üst gis endoskopi de yapılmalıdır. Mide mukozasının multipl biyopsileri veya metilen mavisi ya da indigo karmin/kongo kırmızısı ile yapılan kromoendoskopi HDGC'nin erken tanısı için faydalı olabilir (48). HDGC ailelerinde bildirilen en küçük yaş grubu 14 yaş olmakla beraber ortalama yaş 30-40 arasındadır. Son zamanlarda germline CDH1 mutasyon taşıyıcılarında diffüz mide kanserinin kürativ rezeksiyonu ve erken keşfedilmesi için profilaktik gastrektomi önerilmektedir (49, 50).



Şekil 2.2.Famlyal mide kanseri olan bireylerin akrabalarının takip çizelgesi

Genetik Polimorfizm

İnsan İnterlökin 1 beta geni (IL-1 β) enfeksiyonların upregülasyonuna neden olduğu için Hp enfeksiyonuna karşı konağın cevabını belirlemede önemli bir gen olmaya adaydır. Aynı zamanda IL-1 β geni güçlü bir asit inhibitörüdür. IL-1 β (IL-1 β -511* T) ve IL-1 reseptör antagonist (IL-1RN*2/*2) genindeki polimorfizimler mide kanseri için artmış risk faktörü ile birlikte (40). Diğer bir çalışma bu polimorfizimler ile H.pylori virulans faktörlerinin (vacAs1-, vacAm1-, vecagA-(+)) mide kanser riskinin artmasına katkıda bulunduğunu göstermiştir. IFNGR1 geni IFN-gama reseptör 1'i kodlar. IFNGR1 geninde meydana gelen 56C translokasyonu, H318P ve L450P varyasyonları yüksek Hp antikor konsantrasyonu ile ilişkilidir. Bu varyasyonlar Afrikalılarda beyazlara göre daha çok görülmektedir (51).

Li fraumeni

Li-Fraumeni sendromu (LFS) nadir otozomal kalıtsal bir hastalıktır. Bu sendrom insanda çeşitli kanserlere karşı yatkınlığı büyük oranda artırır. Hücre gelişimi için gerekli olan bir tümör süpressör gen olan P53'teki mutasyon sonucu gelişir (52). P53 geni bir nükleus proteinini kodlar. Bu gen normalde hücrenin G1 fazından S fazına geçişini kontrol eder. Örneğin eğer P53 genini UV (ultraviole) ışığa maruz bırakırsak bu gen aktive olur ve iki olası yanıtı başlatır:

1.Hücre döngüsünü G1/S kontrol noktasında durdurarak DNA'nın onarımı için gereken zamanı sağlar.

2.Apoptozisi tetikler ve hücre programlı şekilde öldürülür.

LFS'li kişiler geniş bir yelpazede maligniteler için risk altındadır:

Meme kanseri, beyin tümörü, akut lösemi, yumuşak doku sarkomlar, kemik sarkomlar ve adrenokortikal karsinom özellikle yüksek olan olaylardır.

LFS karakteristikleri:

-Çeşitli kanser türlerine yol açar;

-Kanser türleri genelde genç yaşta ortaya çıkar (Özellikle 45 yaş altı)

- Farklı kanser türleri genellikle etkilenen kişinin ömrü boyunca birkaç kez görülür.

LFS tanıyı düşündürülen durumlar:

-Genç yaşta (45 yaş altı) sarkoma tanısı

-Hastanın birinci derece akrabalarından birine genç yaşta sarkoma tanısı konmuş olması ve hastanın başka bir birinci veya ikinci derece akrabalarında genç yaşta herhangi bir kanser türü tanısı ve/veya sarkoma tanısı konmuş olması.

Genetik tetkikler ile tanı doğrulanır.

Lynch Sendromu (Hereditör Nonpolipozis Coli-HNPC)

HNPCC, otozomal dominant geçişli bir kanser predispozisyon sendromu olup kolorektal kanserlerin %4-6'sını oluşturur. Hastalık; DNA tamir genlerindeki (MMR-mismatch repair) germline mutasyonlardan veya mikrosatellite instabilitesine (MSI) sahip tümörlerden kaynaklanır (53).

Mikrosatellit İnstabilitesi (MSI), tümör süpressör genlerin (TSG) inaktivasyon mekanizmalarından birisi olmayıp "caretaker" (bakıcı) genler içerisinde bulunan ve mutasyonların oluşmasını engelleyerek genomun stabil kalmasını sağlayan MLH1, MSH2 gibi DNA tamir genlerindeki mutasyonların bir neticesi olarak ortaya çıkar (53).

DNA replikasyonu sırasında yanlış baz eşleşmesi, insersiyon ve delesyon gibi replikasyon hatalarına neden olan durumlar gözlenebilir. Bu da mikrosatellit instabilitesi (MSI) gelişimi ile sonuçlanır. DNA tamir genleri (MMR-mismatch repair) adı verilen genler replikasyon hatalarının hücre tarafından saptanarak sentez işleminin yeniden başlatılmasını sağlarlar. MutS ve MutL olmak üzere iki ana gruba ayrılan DNA tamir genlerindeki mutasyonlar tamir mekanizmasının bozulması ile karakterizedir. Sonuçta; kolorektal adenokarsinom (Lynch Tip I) veya buna ilaveten endometriyal, over, gastrik, ureter, renal pelvis kanserler (Lynch Tip II) ile kendisini gösterir.

Otozomal dominant geçişli bir hastalık olup ailede en az iki jenerasyon etkilenmiştir. Senkron ve metakron tümör sıklığı görülmektedir.

Sonuçta, MMR genlerindeki mutasyon veya metilasyon değişikliğine bağlı ortaya çıkan inaktivasyon DNA tamir mekanizmasının bozulmasına neden olur. Bu da mutasyonların temizlenememesi ve MSI sonucunu

doğurur. Temeldeki etken MMR gen mutasyonları iken kanser gelişiminin nedeni MSI'dir.

MMR gen mutasyonu (1) → Mikrosatellit İnstabilitesi (2) → HNPCC (3)

Familyal Adenomatosis Poliposis (FAP)

Familyal adenomatosis poli (FAP) en sık görülen adenomatosis poliposis sendromudur. Kolonda yüzlerce bulunabilen adenomatöz poliplerle karakterize ailesel otozomal dominant bir hastalıktır. Tedavisiz bırakıldığında 35-40 yaşlarında kolon kanserine dönüşme riski taşımaktadır. FAP'deki genetik defekt adenomatosis poliposis koli (APC) genindeki germline mutasyona bağlıdır. APC geni bir tümör süpresör gen olup işlevi net olarak aydınlatılamamakla beraber metafaz safhasında kromozomların hücre ekvator düzleminde hizalanmasında yardımcı olduğu gösterilmiştir (54). Normal APC, kolon hücrelerindeki apoptosisi düzenler. En önemli görevi ise hücre gelişim genlerini aktifleyen B-katenin adlı proteini baskılamaktır. APC fonksiyon kaybı apoptozis engellenir, B-katenin intraselüler olarak birikir ve hücre büyümesini stimüle ederek adenom gelişmesine neden olur.

FAP nadiren medülloblastomlar (Turcot sendromu), hepatoblastom, tiroid kanseri, mide kanseri, pankreas kanseri, ve adrenal kanser ile ilişkilidir (55).

Diffüz poliposis kolorektal kanser doğası nedeniyle, cerrahi tedavi sonunda gereklidir. Cerrahi, kanserin tipik başlangıcından önce yapılmalıdır.

Peutz Jeghers Sendromu (PJS)

Deri ve mukozada melanin depolanması ile beraber bağırsak hamartomatöz poliplerle karakterize otozomal kalıtsal bir hastalıktır.

PJS ile hastalar, gastrointestinal kansere yakalanma riski 15 kat artar (56). PJS tanılı hastaların %48'inde kanser gelişmesi ve ölüm yaklaşık olarak 57 yaşlarında görülmektedir. Diğer hastaların normal bir ömrü olmakla beraber ilk tanı yaşı ortalama 42.9 +/-10.2 yıldır (57). PJS hastalığının nedeni çoğu vakada (%66-94) bir tümör süpresör gen olan STK11/LKB1 (serine/threonine kinase 11) genindeki germline mutasyona bağlı olduğu bilinmektedir. Ancak bu genin penetrasyonu farklılık gösterdiğinden hastalar

arasında değişik fenotipik ve klinik özellikler görülmektedir (58,59). PJS tanılı hastalarda tedavi açısından konservatif davranılması önerilmekte olup ileus durdurulamayan kanamalar ve malignite dışında cerrahi girişim ve profilaktik rezeksiyon önerilmemektedir.

2.2.3. Helicobacter Pylori (HP)

HP gram (-) mikroaerofilik spiral şekilli mide mukozasının çeşitli katmanlarında antibakteriyel bir özelliğe sahip olan mide asiditesine dirençli bir bakteridir. Hp, gastritin en önemli nedenidir. Hp'nin mide karsinomu ile ilişkisine ait ilk bilgiler epidemiyolojik araştırmalarda elde edilmiştir (60). Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda Hp enfeksiyonunun mide kanser riskini artırdığı gösterilmiştir (61). HP bulaşın olduğu herkeste histolojik gastrit oluşurken, bu hastaların bir kısmında semptomatik gastrit, peptik ülser, MALT lenfomasına sebep olabilir veya mide kanseri riskini artırabilir.

Antrumda başlayan yüzeysel gastritin zaman içerisinde tüm mideye yayılmasının (pangastrit) yanında, inflamasyonun derinleşerek tam kat mukozal gastrite ve ardından da atrofi ve intestinal metaplazi ve displazi gibi daha ciddi histopatolojik değişikliklere yol açabileceği anlaşılmış ve H.pylori enfeksiyonu 1994'de mide kanseri için 1. derecede risk faktörü olarak kabul edilmiştir (62). 1965 yılında Lauren mide karsinomunu, birbirlerinden yalnızca morfolojik özellikleri ile değil aynı zamanda klinik ve epidemiyolojik karakterleri açısından da farklılık gösteren iki gruba ayırmıştır, intestinal tip ve diffüz tip olmak üzere.

İntestinal metaplazi ve gastrik karsinom arasındaki ilişki kesin olarak saptanamamakla birlikte çoğu araştırmacı, intestinal tip mide karsinomlarının, intestinal metaplazi zemininden, diffüz tip karsinomların ise prekürsör bir lezyon olmaksızın, normal mukozadan kaynaklandığını kabul etmektedir (63). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 1994 yılında, HP'nin özellikle intestinal tip mide kanseri gelişiminde karsinojen bir bakteri olduğunu kabul etmiştir (64). Bugüne kadar yapılan çalışmaların çoğunda H. pylori enfeksiyonunun mide kanserli olguların %95'inde pozitif olması kanser gelişimi açısından da enfeksiyonun sorumlu tutulmasına neden olmuştur (65,66). Bu ilişkinin temel olarak iki yolla geliştiği düşünölmektedir:

1. Direkt etkisi; mukozal selluler proteinlerin düzenlenmesi, mukozada DNA modulasyonundaki rolü

2. İndirekt etkisi; yarattığı inflamasyonun etkisi (65).

Sonuç olarak gastrit zemininde mide kanserinin geliştiği ön görülmektedir (67).

Direkt etki açısından çok önemli bir özellik CagA (cytotoxin n-associated gene A) pozitif suşların kanserle olan ilişkisidir. Bir protein olan cagA sinyal molekülü görevi görerek cytidine deaminase aktivasyonuna ve mutasyonlara neden olarak etkinlik göstermektedir (65,67). Bu anlamda cagA proteininin insan organizmasında kansere neden olduğu bilinen ilk bakteriyal onkoprotein olarak değerlendirilebilir (68). CagA ile birlikte bir başka onkoprotein olan VacA da (vacuolating cytotoxin A) gastrik epitelyal hücrelerde apoptozisi stimule etmekle suçlanmaktadır (67). Hem cagA pozitif hem de vacA pozitif H. pylori suşları ile ilgili çalışmalar kanserle ilişkilerini anlamak açısından devam etmektedir (69,70).

HP enfeksiyonuna bağlı olarak gelişen bir başka karsinojenik etki ise p53 gen mutasyonudur. Gastrik kanserli olguların %50'sinde gastrik mukozada bu tür gen mutasyonları H. Pylori enfeksiyonu ile birlikte saptanmıştır (65).

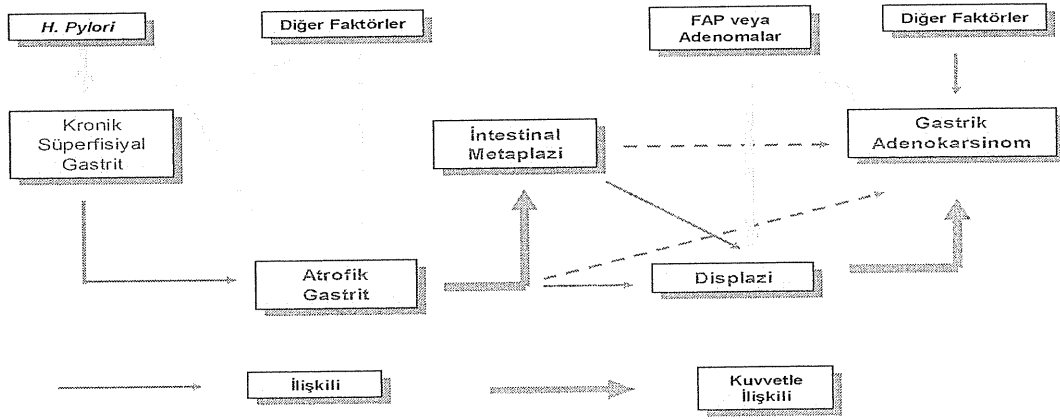
HP enfeksiyonunun indirekt etkileri ise yoğun şekilde araştırılmıştır. Özellikle TNF, Cox-2 ve IL-1 gen polimorfizmi kanser riski ile yakından ilişkili bulunmuştur (65,71). İnflamatuar etkinin özellikle nötrofil aktivasyonu ve kronik gastritle seyrettiği, bunun da intestinal metaplazi gelişiminde başrolü oynadığı belirtilmektedir (72).HP ile kronik atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve gastrik asit sekresyonundaki bozukluk ilişkili bulunmuştur (73).

HP, üreaz enzimi aracılığı ile lokal pH artışına neden olur. Bu lokal pH değişikliği gastrin üzerindeki feed back engellemenin kalkması için yeterli olabilir. H. Pylori enfeksiyonu kan gastrin düzeyini yükseltir. Bakteri, antral mukozada G ve/veya D hücreleri, oksintik mukozada ise parietal hücreler üzerinde direkt yada indirekt (enfeksiyona karşı gelişen iltihabi yanıtı bağlı) yollarla etkili olarak asit sekresyonunu bozar. Asit salgısının uzun dönemde azalması, diyetle bulunan nitratların N-nitroso bileşiklerine dönüşümüne ve

mide ortamında oksidasyon-redüksiyon dengesinin bozulması ile mide mukozasında oksidatif zarara yol açar (74).

HP enfeksiyonunun günümüzde kanser gelişimi ile yakından ilişkili olduğu (kardiya dışı mide kanserleri) ve en önemli risk faktörü olduğu geniş kabul gören bir bilgidir. Bu hipotezden yola çıkarak yapılan eradikasyon çalışmalarının sonuçları bizim için yol gösterici olacaktır. Yapılan çalışmalardan en öğretici olanı erken mide kanseri tanısıyla distal endoskopik mukozal rezeksiyon yapılan olgularda; eradikasyon yapılanlarda gastrik remnant kanseri gelişmesi %3,3 olarak bulunurken eradikasyon yapılmayan olgularda %8.8 kanser gelişimi olduğunu bildiren çalışmadır (75). HP eradikasyonunun mide kanseri gelişim riskini azalttığını belirten başka çalışma ve yayınlar da mevcuttur (76, 77).

Correa Hipotezi



Şekil 2.3. H.Pylori Patogenezi

Tüm bu verilere karşın daha geniş serilere ve randomize çalışmalara gereksinim olduğu açıktır (78, 79). Eradikasyona yönelik yeni tanı ve tedavi girişimlerinin yüksek maliyetleri ve elde edilecek sonuçlar açısından mutlaka değerlendirilmesi gerekir. Güncel bir örnek yaygın olarak kullanılan üre nefes

testinin maliyeti ile ilgili bir çalışmadır (80). Gaita antijen testi çok daha ucuz maliyetli iken tanısal güvenlikten ödün verilmemesine karşın üre nefes testi daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Bir başka olası problem hekimlerin eradikasyona odaklanmasının kanserle ilgili tanıyı geciktirme olasılığıdır. Bu konuda yapılan çalışmalarda tümörün neden olduğu semptomlar sırasında verilen HP eradikasyon tedavilerinin mide kanseri tanısını geciktirdiği gösterilmiştir (81).

H. pylori eradikasyonu mide kanseri açısından yüksek riskli gruplarda mutlaka sağlanmalıdır (82,83).

2.2.4. Prekanseröz Değişikler

Prekanseröz Durumlar

Kronik Atrofik Gastrit ve İntestinal Metaplazi

Atrofik gastrit paryetal hücrelerin kaybı, glandüler epitelin progresif atrofisi ile karakterizedir. Gastrik mukozanın normal ekzokrin glandularının kaybı sonucu hidroklorik asit azalır ve hipoklorhidri meydana gelir. Mide PH'sındaki yükselmeye bağlı olarak midenin mikrobiyal kolonizasyonu artar. Bu mikroorganizmalardan bazısı nitrat redüktaza sahiptir ve böylece genotoksik olan nitrozasyon meydana gelir. Ek olarak ekzokrin hücrelerin kaybı transforming growth faktörün (TGF) kaybına yol açarak hasarlanmış dokuların rejenere olamamasına neden olur. Kongo red kromoendoskopi ile şiddetli fundal atrofik gastrit tanısı alan hastalarda mide kanseri riskinde 5.76 kat artış olduğu görülmüştür (40).

Kronik atrofik gastrit ve intestinal metaplazi uzun süren kronik inflamasyona adaptif bir cevap olarak ortaya çıkar ve her ikisi de özellikle yüksek riskli bölgelerde intestinal tip adenokarsinomaya eşlik ve öncülük eder. Kronik atrofik gastrit ve intestinal metaplazinin mide kanseriyle ilişkisi oldukça fazla oranda çalışılmıştır (40).

İntestinal tip mide kanseri birçok genetik mutasyon ve hücre transformasyonun son evresi olarak ortaya çıkar (84). Kronik gastrit bu olayda baslatıcı ve gerekli bir olaydır.

Erken dönemlerinde gastrit, korpus-antrum bileşkesinde multipl küçük odaklar olarak başlar. Sonrasında her odak giderek genişler ve komşu

odaklarla birleşerek antrum ve fundusun daha geniş alanlarını kaplar. Bu durum özellikle küçük kurvaturu etkiler (85,86). Eğer gastrit devam ederse atrofi ve devamında intestinal metaplazi gelişir. Bu durum neoplaziye kadar giden zinciri başlatır (84). Atrofik gastrit gelişimine neden olan 2 önemli etken olan H.Pylori ve otoimmün faktörlerdir (87). Ancak otoimmün gastrit nadir görülen bir hastalık olduğu için HP atrofik gastrit gelişimi için en önemli faktördür (87, 88). Atrofik gastrit ve intestinal metaplazi muhtemelen tek başlarına premalign durumlar değildir ancak gerçek premalign durum olan displaziye giden yolu aralarlar (88). Her iki durumda da karsinom gelişimi hem çevresel faktörlere (diyet, aspirin ve NSAİİ tedavisi, sosyoekonomik durum, sigara kullanımı, H. Pylori zinciri vs) hem de kişiye ait faktörlere bağlıdır. Kronik gastritte uzun süren iltihabi olay sonucu bezlerin birer birer hasarlanması ve yerlerini bağ dokusunun alması ile atrofi gelişir. Atrofi sonucu mukoza incelik. Yapılan çalışmalar intestinal metaplazi ile mide karsinomu arasında ilişki olduğunu desteklemektedir. Yaşla doğru orantılı olarak mide karsinomu sıklığı gibi intestinal metaplazi sıklığı da artmaktadır. intestinal tip karsinomlu midelerde, diffüz tip karsinomlulara göre intestinal metaplazi daha sıktır (84).

Menetrier Hastalığı

Menetrier hastalığı mide yüzey ve foveola epitelyumunun hiperplazisine bağlı olarak mide pilillerinin dev görünüm kazanması, aşırı mukus sekresyonu ile gelişen hipoklorhidri ve hipoalbuminemi ile karakterize bir gastropatidir. Literatürde, Menetrier hastalığı olan kişilerin yaklaşık %10'unda mide adenokarsinomu bildirilmektedir (89). Mide karsinomu ile birlikte olan Menetrier hastalığı ile ilgili yayınlarda, genellikle her iki durum ya aynı anda tanınmakta ya da karsinom 12 ay içinde saptanmaktadır (90). Menetrier hastalığı nadir görülen bir hastalık olduğundan mide karsinomu ,le arasındaki ilişkiyi açıklayabilecek geniş serili prospektif çalışmalar yoktur. Bu hastalarda hem intestinal hem de diffüz tipte mide karsinomu görülebilmektedir.

Pernisiyöz Anemi

Pernisiyöz anemide kronik otoimmün atrofik gastrit görülür, bu da mide karsinomu için belirgin bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bu grupta mide kanseri prevalansı % 1-3'tür. Son araştırmalar karsinom riskinin otoimmün gastrit varlığında değil de beraberinde eşlik eden diyet faktörlerinden kaynaklandığını düşündürmektedir. Atrofik gastrit aklorhidriye sebep olur. Bu durum lümeninde anaerobik bakterilerin çoğalmasına yol açar ve bakteriler gıdalardaki nitritleri karsinogenik nitrozo bileşiklere oluşturmaya üzere metabolize ederler. İntestinal metaplazi, aklorhidri ve n-nitroza bileşiklerin oluşumu kanser gelişiminde sorumlu tutulmaktadır (91).

Mide Polipleri

Polipler, mide kanseri açısından prekanseröz lezyonların başında gelir. Poliplerin tipi, boyutları ve sayıları önemlidir. Temel olarak hiperplastik polipler ve adenomatöz polipler olarak sınıflandırılabilirler. Hiperplastik polipler daha sık görülür. Genel popülasyonun %0,5-1'inde mide polipleri görülürken bunların %70-80'i hiperplastiktir. Bunların neoplastik potansiyel içermedikleri düşünülmektedir. Çoğu olguda asemptomatik seyrederek. Ancak 1,5 cm'den büyük hiperplastik poliplerde karsinom riski artmaktadır (92). Adenomatöz polipler ise belirgin malign potansiyel taşırlar. Zaman içinde displazi ve insitu karsinom görülebilir. İki cm'den büyük polipler için malignite riski %10-20 arasındadır. Bu tür olgularda midenin diğer kısımlarında da malignite potansiyelinin arttığı unutulmamalıdır (93).

Postgastrektomi

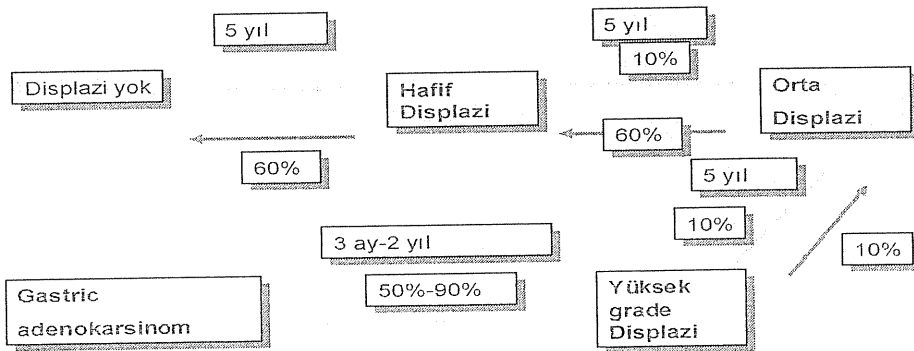
Duodenum ülseri, mide ülseri gibi selim lezyonlar nedeniyle yapılan parsiyel gastrektomilerden sonra, kalan mide kısmında karsinom riskinin arttığı bilinmektedir. Ameliyat sonrasında kalan mide bölümünde karsinom gelişme riskinin, kontrol grubuna göre 1,5 ile 3 kat fazla olduğu gözlenmiştir (94). Gastrektomi sonrası atrofik gastrit ve intestinal metaplazi daha sık görüldüğü yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (95). Karsinom büyük çoğunlukla stomada veya stomaya yakın bir alanda gelişmektedir. Stoma çevresinde gastrit ve foveolar hiperplazi gibi değişikliklerin, epitelyum hücrelerinin hızlı

üreyişi ile birlikte olduğu ve bunun pankreas ve safra salgıları ile spesifik olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir (96).

İlk ameliyatın yapıldığı yaştan ve ameliyattan sonra geçen sürenin kanser oluşumunda önemli olduğu, özellikle postoperatif 20 yıldan sonra risk arttığı vurgulanmıştır (97). Daha çok Billroth II operasyonundan sonra görülen remnant mide kanseri süreyle doğrudan ilgilidir (98).

Kronik Peptik Ülser

Midede selim bir peptik ülserden karsinom gelişmesi riski üzerinde uzun yıllardır durulmaktadır. Ancak, gelişen tanı yöntemleri ile bu lezyonların çoğunun sekonder olarak ülserleşen erken mide karsinomları olduğu gösterilmiştir. En az 9-10 yıllık uzun takiplerin yapıldığı selim mide ülserli hastalarda karsinom gelişme riskinin %1 ve daha düşük oranlarda olduğu görülmüştür. Peptik ülseri ve gastriti olan kişilerde mide karsinomu riskinin, sadece gastriti olan kişilerden farklı olmadığı saptanmıştır. Mide ülserlerinde mutlaka histolojik ayırım için endoskopik biopsi alınarak ayırım yapılmalıdır. İlk biyopsi negatif olsa bile tedavi sonrasında ülserin durumu yeniden endoskopik olarak değerlendirilerek biyopsiler tekrarlanmalıdır (99).



Şekil 2.4. Gastrik Displazinin Doğal Süreci

Prekanseröz Lezyonlar (Gastrik Displazi)

Displazi terimi prekanseröz lezyonu tanımlar. Displazi hafif, orta ve ağır olmak üzere üç aşamada değerlendirilmektedir. Fakat bu değerlendirme sınıflamada yeterli olmamaktadır. Bu nedenle yeni sınıflamalar önerilmektedir. Prospektif çalışmalarda hafif derecedeki displazinin % 60-70 oranında gerilediği; orta derecede displazisi olanlarda % 10-15 karsinom geliştiği, ağır derecede displazisi olanlarda ise % 20-80 oranında karsinom geliştiği saptanmıştır (100). Ağır displazi erken mide karsinomlarında % 40-100 ilerlemiş mide karsinomlarında % 5-80, peptik ülserli vakalarda %1 oranında görülmüştür (101). Bu veriler ışığında displazinin takip ve tedavisi tartışmalar yaratmaktadır. Ağır displazi için sık aralıklar ile kontrol önerildiği gibi doğrudan cerrahi girişim önerenler de mevcuttur.

2.3. Klinik Belirtiler

Mide kanseri, yüzeysel veya cerrahi olarak kürabl olduğunda tipik olarak semptom oluşturmamaktadır. Amerikan Cerrahlar Akademisi'nin incelediği 18.365 hasta aşağıdaki semptomlarla başvurmuştur (102):

- Kilo kaybı (%62)
- Karın ağrısı (%52)
- Bulantı (%34)
- Anoreksi (%34)
- Disfaji (%26)
- Melena (%20)
- Erken doyumluk (%18)
- Ülser tipi ağrı (%17)
- Alt ekstremitte ödemi (%6)

Başvuru anındaki klinik bulgular ise;

- Anemi (%42)
- Hipoproteinemi (%26)
- Anormal karaciğer fonksiyon testleri (%26)
- Gaytada gizli kan (%40)

Gastrik karsinomlar direk uzanıyla çevre dokulara invaze olmaktadır.

Hastalık lenfatik damarlar aracılığıyla da yayılabilir:

-Intraabdominal nodlara ve supraklavikuler nodlara (virchow nodülü) yayılabilir.

-Peritoneal yüzeyler boyunca, periumblikal bir nodül ile sonuçlanan (Sister Mary Joseph Nodu) veya falsiform ligamanlar boyunca subkutan dokulara periumblikal nodlarına yayılabilir.

-Proksimal primer kanser alt özafagus ve intratorasik lenfatiklere, sol ön aksiller lenf noduna 'irish' yayılabilir.

-Overe (Krukenberg) yayılabilir.

Peritoneal karsinomatozis ve malign asit görülebilir.

Karaciğer; en sık hematogen yayılım yeridir. Ancak akciğer metastazları da görülebilir.

Gastrik karsinomlarda paraneoplastik sendromlar da görülebilir.

Cilt sendromları: Akantozis nigrikans, dermatomiyozis, sinsinat eritemler, pemfigoid, seboroik keratozlar (akut başlangıçlı Leser-Trelat bulgusu)

Santral sinir sistemi sendromları: Demans, serebellar ataksi şeklindedir.

2.4. Tanı Yöntemleri

Mide kanserinden şüphelenildiğinde vakit kaybetmeden tanısal işlemlere başlamak gerekmektedir. Mide kanseri erken safhada yakalandığı ve tedavi başlandığı zaman 5 yıllık survi %90'dan fazladır. Japonya'da mide kanserlerinin %40 kadarı erken safhada tanı alırken, Avrupa'da bu oran %15 civarındadır (103). Ancak klinik belirtilerin tipik olmaması ve genellikle fizik muayenenin normal bulunması, mide kanserinin tanınmasını zorlaştırmaktadır (104). Geniş bir seriyi içeren bir çalışmada, erken mide kanseri tanısı konulan hastaların % 80 oranında semptomsuz olduğu bildirilmiştir. Mevcut semptomlar ise dispeptik yakınmalardır (105,106).

Yıllarca peptik ülser ile ilgili yakınmaları olan hastalarda baryumlu üst gastrointestinal sistem (GİS) çalışmaları kullanılmıştır. Ancak günümüzde endoskopik yöntemlerle hem lezyonun direkt görülebilmesi, hem de biyopsi alınabilmesi nedeniyle dispepside ilk yöntem olarak endoskopi kullanılmaktadır (107). Tedaviye cevap vermeyen inatçı dispepsilerde, orta

yaş üstünde, gis kanama öyküsü, anemi, belirgin kilo kaybı gibi durumlarda mutlaka endoskopi yapılmalıdır.

Mide kanseri olabilecek hastalarda evreleme ve değerlendirme için Ulusal Kanser Çalışma Grubu (National Comprehensive Cancer Network)'nun hazırladığı rehberde önerilen ilk basamak çalışmaları, iyi bir anamnez ve fizik muayenenin yapılması, laboratuvar çalışmalarının yapılması (örneğin tam kan sayımı, elektrolitler), göğüs grafisi, karın tomografisi yapılmasıdır. Üst bölge mide kanserleri için göğüs tomografisi yapılması da önerilmektedir.

Özafagogastroskopi hem tümörün görülmesi hem de doku tanısı için şarttır. 4-6 doku biyopsisi ve fırça biyopsisi alınması yeterlidir.

Mide kanserinde biyokimyasal testler normal olabilir ancak gizli kanama nedenine bağlı kan kaybı nedeni ile demir eksikliği anemisi sıktır. Karaciğer tutulumuna bağlı olarak karaciğer enzimlerinde yükselme, asit ve peritoneal tutulum da varsa albüminde düşme görülür. İleri derece karaciğer tutulumlarında üre ve karaciğer enzimleri de düşer. Mide kanseri için bilinen bir serum tümör belirteci yoktur. CEA (Karsinoembriyjenik Antijen) yaygın mide kanserinde ve tedavi sonrası hastalığın ilerleyişinde kullanılabilecek bir marker gibi gözükmemektedir. İlerlemiş hastalığı olan olguların yaklaşık %30'unda CEA serum seviyeleri yükselir. Mide kanserli olguların %20-60'ında CEA, %25-50'inde, CA19.9 ve %35'inde CA 72.4 yükselir (108). Byrne ve arkadaşları, mide kanserinde CA 72-4'ün, CEA ve CA19.9'dan daha sensitif olduğunu ve hastalık evresini ve aktivitesini daha iyi yansıttığını belirlemişlerdir (109).

2.4.1. Üst GİS Endoskopisi ve Endoskopik Ultrasonografi

Tümörün büyüklüğünü, yerleşimini, tıkanıklığa yol açıp açmadığını belirlemek için üst gis endoskopisi yapılır. Bazı seçilmiş hastalarda üst gis endoskopisi lazer ablasyon, stentleme, dilatasyon gibi palyatif işlemlerde de kullanılabilir. Midede malign lezyon varsa ve erken mide kanseri (EMK) düşünülüyorsa Japon Endoskopi Cemiyeti'nin 1965 (Tablo 2.2) yılında bildirdiği sınıflamaya göre, ileri evre mide kanseri düşünülüyorsa Borrmann sınıflamasına (Tablo 2.3) göre lezyonun tipine karar verilir (110).

Tümörün invazyon derinliği, evre ve prognozla direkt ilişkilidir. Endosonografi yönteminde hastanın dışından kumanda edilebilir flexible tüpe kamera ve ışık kaynağının yanısıra bir ultrason probu yerleştirilmiştir, bunun amacı yemek borusu, mide ve bağırsakların iç yüzüne ek olarak duvar katmanlarının ve çevresindeki diğer doku ve organların çok detaylı görüntülerinin alınmasıdır. EUS (endoskopik ultrasonografi) ile 3 mm çapından büyük perigastrik lenf gangliyonları saptanabilmektedir. EUS ile tümörün invazyon derinliği oldukça net ortaya konabilir. EUS tümör ile fibrotik doku arasında ayrımı net yapamaması bir dezavantajdır. EUS ile doğru evreleme oranları %75 civarındadır. T1 ve T3 lezyonlarda başarı oranı %80-90 iken, T2 ezyonlarda bu oran %38'dir (111).

Tablo 2.2. Japon Endoskopi Cemiyeti EMK endoskopi sınıflaması

1. Erken tip I (Kabarıklık Tip) : Mukozadan kabarıklığı en az 0,5 cm olan nodüler ve polipoid lezyonlardır. Sıklıkla 2 cm den küçüktür (tüm erken mide kanserlerinin % 8' ini oluşturur)
 - a) Molar form: Lezyon sıklıkla submukoza seviyesindedir
 - b) Non- molar form: Lezyon sıklıkla mukoza seviyesindedir.
2. Erken tip IIa (Yüzeyel kabarıklık) : <0,5 cm , düz ve geniş tabanlıdır, lezyon derinliği mukozaldır, tüm EMK ların % 10' unu içerir.
3. Erken tip IIb (Yüzeyel flat): Mukoza ile aynı düzeydedir, tüm EMK lerinin %3' ünü oluşturur, tanısı en zor tiptir.
4. Erken tip IIc (Yüzeyel depresyon gösteren tip): En sık görülen tiptir. Tüm EMK' ların % 60-75' ini oluşturur. Lezyon sıklıkla submukoza seviyesindedir
5. Erken tip III(Çukur tip) : Benign ülserle çok benzer. Ülser çevresindeki mukoza düzensizdir

Tablo 2.3. Borrmann Sınıflaması

- Borrmann Tip I (Polipoid tip): Çapı > 2 cm , polipoid yapıda kitledir. Genellikle lokalize ve soliterdir
- Borrmann Tip II (Fungatif tip): Mukozadan kabarıklık polipoid kitle ve üzerinde derin ülser şeklinde görülür. Lezyonun kenarları kalkık, tabanı infiltrate görünümündedir.
- Borrmann tip III (Ülseratif tip): Derin ülser şeklindedir. Tabanı düzensiz ve granüler görünümde olup tabanı ve çevresi infiltratedir.
- Borrmann tip IV (Diffuz tip): Ülserovejetan kitlelerdir.

2.4.2. BT (Bilgisayarlı Tomografi)

Gereksiz laparotomilerin engellenmesi amacıyla, yeni tanı almış tüm mide kanserlerinde abdominopelvik BT şarttır. Üst mide kanserlerinde göğüs BT önem kazanır. BT'nin uzak metastaz ve asit saptanmasında rolü önemli olmakla birlikte, kısıtlı olduğu durumlar vardır; özellikle 5 mm'nin altındaki metastazları saptanmada etkinliği azdır. Erken evre mide kanseri tespitinde BT nin yeri yoktur. Helikal BT ile %66-77'lere varan oranda evreleme imkanı doğmuştur. Lenf nodu tutulumunu belirlemedeki oranı %25-86 arasındadır (111).

2.4.3. Peritoneal Sitoloji

Periton sıvısının analizi ile gizli 'karsinomatozis peritonei' tespit edilebilmektedir. Bu yüzden bazı ekoller preop dönemde periton sıvısını analiz edilmesini önermektedir. Yapılan pek çok çalışmada, pozitif peritoneal sitolojisi olan hastanın prognozunun büyük metastazları olan hastalarla eş olduğu (3-9 ay) saptanmıştır. Bazı ekollere göre, pozitif sitoloji inoperabilite kriteri olarak kabul edilmelidir. Bazı ekollere göre ise bu tarz hastaların neoadjuvan tedaviye gitmesi ve sonrasında tekrar değerlendirmeye tabi tutulması gerektiği savunulmaktadır (111).

2.4.4. Laparoskopi ve Laparoskopik USG (Ultrasonografi)

Laparoskopi ya önceden ya da ameliyattan hemen önce uygulanabilir. Peritoneal ve karaciğer yüzeyindeki küçük metastatik depozitleri görebilmenin yanı sıra lenf nodu bölgelerinden biyopsi de yapılabilir. İleri hastalığın saptanması gereksiz laparotomilerden hasta ve hekimleri korur. Yapılan bir çalışmada yüksek duyarlılıktaki bir BT görüntülemesinden sonra laparoskopi ile hastaların %23 -37'sinde okült metastazların saptanabildiği görülmüştür. Bu hastaların %2' sinde laparotomi yapılması gereği duyulmuştur. Bu açıdan elde edilen verileri değerlendirerek lokorejyonel ve seçilmiş ileri evre mide kanserli hastalarda rutin evreleme algoritmalarına laparoskopi de eklenmiştir. Laparoskopik USG ise elde edilen verilerin sınırlı olması, yorum gücü, kullanılan malzemelerin pahalılığı gibi nedenlerle ileri araştırmalara gereksinim duymaktadır (112).

2.4.5. PET BT

Flordeoksiglukoz üzerine metabolik etkinlik üzerinden çalışan PET çalışmaları mide kanserinde evreleme aracı olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu teknik ile BT'de saptanamayan özellikle abdomen dışı metastazlar ve neoadjuvan tedavinin etkinliği saptanabilir. PET'in en önemli dezavantajı pahalı bir yöntem olmasıdır. Ek olarak PET'in diğer evreleme araçlarına bir üstünlüğü tespit edilememiştir (111).

2.5. Prognoz

Mide kanserli olgularda tedavi sonrası yaşam süresi ile ilişkili çok sayıda faktör vardır. Yaşam süresinde belirgin bir düzelmeye olmamasının nedeni ise hastaların büyük çoğunluğunun geç dönemde (evre III ve evre IV) teşhis edilmesidir (113).

Mide kanserinde en önemli prognostik faktör R0 rezeksiyon durumudur. Bundan sonraki en önemli faktörler tümörün anatomik yayılımı ve evresidir (114).

Mide kanserine etki eden prognostik faktörler 3 başlıkta toplanmıştır:

- 1-Hasta ile ilişkili faktörler
- 2-Tümör ile ilişkili faktörler
- 3-Tedavi ile ilişkili faktörler

2.5.1. Hasta ile İlişkili Faktörler

Yaş

Yapılan çalışmalarda mide kanserli hastaların genç ve ileri yaş gruplarında makroskopik tip, evre, rezektabilite ve kürabilite yönünden anlamlı bir farklılık tespit edilmemiş, dolayısıyla prognostik faktör olarak yaşın önemli olmadığı sonucuna varılmıştır (115).

Cinsiyet

Mide kanseri için insidansın erkeklerde daha yüksek olduğu bilinmektedir (116), ancak yapılan çalışmalarda cinsiyetin prognoza etkisi nadir olarak saptanmıştır (117).

Obezite

Obezitenin bazı adenokarsinomlarda riski artırdığı bildirilmektedir (118). Fakat bu ilişki daha önce yapılan epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmemiştir (119).

Kan Grubu

O grubuna göre A kan grubu bireylerde mide kanserinin daha sık görüldüğü bilinmektedir. Beş yıllık yaşam süresi oranı O kan grubu olanlarda % 9 A kan grubuna sahip olgularda % 19 saptanmış olup O kan grubuna göre daha iyidir (120).

Laboratuvar Parametreleri

Mide kanserli hastalarda preoperatif albumin ve hemoglobin seviyeleri bakılarak yapılan değerlendirmelerde, albumin ve hemoglobin seviyelerinin düşük olmasının prognozu olumsuz etkilediği gösterilmiştir (121). 1993'te yapılan çalışmaları sonucu Alman Mide Kanseri Çalışma Grubu, hastanın genel durumunun ve ek morbiditelerin hasta ilişkili bağımsız risk faktörü olduğu kanaatine varmıştır. Anemi, yaş, kilo kaybı, ağrı varlığı gibi diğer faktörlerin önemli olmadığı da vurgulanmıştır (114).

2.5.2. Tümör ile İlişkili Faktörler

Makroskopik Tip

Ülsere lezyonların ağrı ve kanamaya sebep olması nedeniyle erken teşhis edilmesi prognozun iyi olmasında etkili bir faktördür. Ülseratif kanserlerin prognozunun daha iyi, infiltratif tip kanserlerin prognozunun daha kötü olduğu bildirilmektedir (122).

Tümörün Büyüklüğü

Küçük olan tümörler daha iyi prognoza sahiptir. Bunun daha çok invazyon derinliği ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (123).

Tümör Lokalizasyonu

Proksimal bölgeye yerleşen tümörlerin çoğu ileri evre tümörlerdir ve distal bölge tümörlerine göre prognozları 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 daha zor 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 (124). Antral bölge tümörlerinde, pilorik obstruksiyona bağlı erken teşhis edilmesi, iyi prognoza etkilidir (125,126).

Evre

Evre, en önemli prognostik kriterdir. İnvazyon derinliği artıkça metastaz oranı artmaktadır. Tümörün invazyon yeteneği direk olarak gros görünümü ile ilişkilidir. Polipoid tümörler lümeneye doğru ekspansiv büyüme paterni gösterir, infiltratif tümörlere göre metastaz oranları daha düşük ve daha iyi prognoza sahiplerdir (127). Evre IV mide kanserinde 5 yıllık sağ kalım oranı ortalama % 20'nin altında ve %60'ı tanı konulduğunda evre III ve IV olup radikal cerrahi şansını yitirmiştir. 5 yıllık yaşam Evre IA de %90, evre IB de %80, evre II de %65, evre IIIA da %50, evre IIIB de %30 ve evre IV de %5 dir (128).

Histolojik Tip ve Diferansiyasyon Derecesi

Histolojik tip ile prognoz arasındaki ilişki kullanılan sınıflamaların farklılığına bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir. Lauren sınıflamasına göre intestinal tip tümörler diffüz tipe oranla daha iyi prognozludurlar ve iyi diferansiye tümörlerin az diferansiye tümörlere kıyasla prognozları daha iyidir. Son yayınlarda ise UICC (Union International Centre Cancer) histopatolojik gradelemenin yaşam süresini etkilemekten ziyade rezektabiliteyi etkilediği bildirilmektedir (129).

Lenf nodu tutulumu

Tutulan lenf bezinin bölgesi ve sayısı önemlidir. Lenf nodu (LN) tutulumu sağ kalımı oldukça belirgin şekilde etkilemektedir (130). Cerrahiden sonra 5 yıllık yaşam; intramukozal yayılım olanlarda %90-95, submukozal yayılım olanlarda %86 ve submukozal yayılım+lenf nodu (+) olanlarda %66'dır. 5 yıllık sağ kalım LN (-) olgularda ortalama % 50 iken, LN (+) olgularda % 10' a düşer (131).

Perinöral İnvazyon

Tümör muskuler tabakada sınırlı olduğu zaman, perinöral invazyon varlığının prognozu olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir (132).

2.5.3. Tedavi İle İlişkili Faktörler

Cerrahi

Mide adenokanserlerinde hastaların çoğu ileri evrede yakalandığından küratif cerrahi oranı düşüktür. İlerlemiş kanserde palyatif cerrahi yapılabilir. Erken mide kanserinin tedavisinde endoskopik mukozal rezeksiyon yöntemi de uygulanmaya başlamıştır. Sonuçları çok iyidir. RO (Geride makroskopik ve mikroskopik tümör bırakmayan rezeksiyon) rezeksiyonun, yaşam süresini belirlemedeki etkinliğinde şüphe yoktur. Küratif rezeksiyon, en etkili prognostik faktörlerden biri olarak düşünülmektedir. Küratif rezeksiyon yapılan vakalarda ortalama yaşam süresi 35 ile 75 ay arasında değişmektedir. Nonküratif rezeksiyonlarda (R1-R2) ortalama yaşam süresi 7-11 ay arasındadır. Palyatif gastroenterostomi veya laparotomi yapılan hastalarda ise 3-5 aydır (133).

Lenfadenektomi

Ameliyatı yapan merkez ve cerrahın deneyiminin yaşam süresi üzerine etkinliğinin olduğu saptanmıştır (12,127). Yapılan çok merkezli çalışmalarda D2 disseksiyonunun klasik anlamda yapılan gastrektomilere oranla daha uzun yaşam süresi sağladığı saptanmıştır. Ancak, Cuschieri ve ark. 'nın yaptığı bir çalışmada deneyimli ellerde bile D1 ve D2 disseksiyonun hasta yaşam süresi üzerine etkinliğinin olmadığı vurgulanmıştır (117). Yine aynı çalışmalarda rutin splenektomi ve pankreatektominin ek morbidite getirdiği ve yaşam süresi üzerine etkinliklerinin olmadığı saptanmıştır (134,135).

2.6. Moleküler Genetik ve Karsinogenez

P53

P53 geni 17. Kromozomun kısa kolunda bulunur. Normal yapıdaki bir p53 geni hücre biyolojisinde, hücre siklus düzenlenmesindeki rolü nedeni ile önemli bir yer tutmaktadır. P53, DNA replikasyonunu frenleyici, apoptozu arttırıcı etkiye sahiptir. P53 kaybı, onun tarafından kodlanan proteinin,

anormal hücre büyümesini ortadan kaldıran etkisinin de kaybolmasına neden olacaktır. Mutasyon ve allel kayıpları ile fonksiyonel olarak inaktif bir forma dönüşmesi birçok malignitede rol oynamasına neden olur (136). Yapılan bir çalışmada erken mide karsinomlarında, intestinal tipte, diffüz tipe oranla daha yüksek oranda p53 pozitifliği bulunmuş, ilerlemiş kanserlerde ise bu tür bir fark saptanmamıştır. Aynı çalışmada diffüz, ilerlemiş mide kanserleri, diffüz erken mide kanserlerinden yüksek p53 oranları ile belirgin bir biçimde ayrılmaktadır. Bu bulgular p53 mutasyonlarının, intestinal tip kanserlerde erken dönemde rol oynadığı, diffüz kanserlerde ise bir progresyon göstergesi olabileceği düşüncesini doğurmaktadır (137). DNA zararı oluşturduğu bilinen H.Pylori ilişkili gastrit, muhtemelen p53 mutasyonlarını da içeren genetik kusurlara neden olarak, intestinal tip kanserlerin oluşumunda rol oynamaktadır (138).

Ki-67

Ki-67 proliferen olan hücrelerde bulunan, hücre siklusunun özellikle geç G₁, S, M fazlarında izlenen 395 ve 345 kd ağırlığında iki molekülden oluşan bir non histon proteindir. G₀ ve geç G₁ fazında bulunan hücrelerde ise Ki-67 ekspresyonu görülmez. Mide kanserlerinde yapılan bazı çalışmalarda ilerlemiş kanserde, Ki-67 immunoreaktivitesi, erken kanserlere oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (139). Ek olarak Ki-67 immunoreaktivitesi, mide kanserlerinin invazyon derinliği, lenfatik ve kan damarı invazyonu gibi önemli prognostik parametreleri ile paralellik göstermektedir (140). Igarashi, tümörün invazyon derinliği ile Ki-67 değerleri arasındaki ilişkiyi araştırdığı çalışmasında erken ve ilerlemiş mide kanseri arasında anlamlı farklılık saptamıştır, bununla birlikte aynı çalışmada erken ve ilerlemiş kanserlerde lenf düğümü metastazları ve Ki-67 değerleri arasında ilişki bulunmamıştır (141).

Bcl-2:

Kromozom 18'de yerleşmiş bulunan bcl-2 protoonkogeni, programlı hücre ölümünün (apoptoz) inhibisyonu işlevini görmektedir. İlk olarak foliküler ve difüz B hücreli lenfomalarda (14;18) translokasyonu birlikteliği ile tanımlanmıştır (142). Mide epitel displazileri, kronik atrofik gastritlerde bcl-2

seviyesinde artış saptanmıştır (33). Bu bulgulara göre, mide karsinomlarında bcl-2 ekspresyonu %18-%72 arasında değişmektedir (143). İntestinal tip mide kanserleri olguların %88'inde bcl-2 protein seviyesi yükselirken, difüz tipte %7 gibi bir oranla karşılaşılmaktadır. Bununla birlikte bcl-2 ekspresyonu ile klinik tümör evresi, lenf düğümü tutulumu ve yaşam süreleri arasında dikkati çeken bir bağlantı saptanamamıştır.

PCNA

PCNA (Proliferating cell nuclear antigen), geç G₁ ve S fazlarında sentezlenen nükleer bir proteindir. H. Pylori infeksiyonunun neden olduğu kronik aktif gastrit PCNA pozitif hücre sayısının belirgin artışı ile karakterizedir. PCNA pozitifliği, prekanseröz bir lezyon olan komplet intestinal metaplazide en belirgindir (144).

E-Cadherin:

Son yıllarda sıkça üzerinde durulan, hücre-bazal membran ve hücre-hücre adhezyonundan sorumlu bir proteindir. Tümörlerde E-cadherin proteini kaybı göreceli selim tümörlerin invaziv, metastatik tümörlere hızlı progresyonuna neden olur. E-cadherin geninde olusabilecek mutasyonlar, kötü diferansiye, diffüz tümörlere zemin oluşturur (145). H. Pylori infeksiyonu E-cadherin proteini kaybı ile yakın ilişki göstermektedir (146).

2.7. Histopatolojik Sınıflandırma

Mide kanserlerinin çok sayıda morfolojik konfigürasyona sahip oldukları varsayılır. Günümüzde mide karsinomları için dünya genelinde kabul görmüş tek bir sınıflandırma yoktur. Yine de en genel anlamda mide karsinomları mide duvarındaki yayılım derinliğine göre erken mide karsinomu ve ilerlemiş mide karsinomu olarak ayrılmaktadır. Erken mide karsinomu lenf düğümü tutulumu ve hematojen yayılımı göz önüne alınmaksızın karsinomun mukoza ve/veya submukoza içinde sınırlı kaldığı vakalar için kullanılmaktadır. İnce polipoid protrüzyon, süperfisiyal plak, mukozal diskolorasyon, depresyon veya ülserasyon şeklinde görülebilir. Bu lezyonlar genellikle yüksek risk grubundaki bireylerin periyodik taramalarında saptanır (145). İlerlemiş kanserler genellikle süperfisiyal ülserasyonla birlikte

polipoid veya fungoid kitle şeklinde görülürler. Süperfisiyal yayılma veya infiltrasyon (linitis plastika) daha az sıklıkta görülür.

Sınıflamalar:

1. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflaması 2000:

Adenokarsinom, Papiller, Tübüler, Müsinöz, Taşlı Yüzük Hücreli, Adenoskuamöz karsinom, Skuamöz Hücreli Karsinom, İndifferansiye karsinom

2- Lauren sınıflaması 1965, (histolojik özelliklerine göre):

İntestinal ve Diffüz tip.

3-Differansiasyon derecesine göre:

İyi Differansiye, Orta Derecede Differansiye, Az Differansiye.

4-Gastrik Kanser için Japon topluluğu 1981:

Papiller, Tubuler, Az Differansiye, Müsinöz, Taşlı Yüzük Hücreli.

2.8. Metastaz Yolları

Mide kanserleri dört farklı yolla yayılabilirler:

a) Direkt yol: Bu yolla omentum, karaciğer, pankreas ve kolona yayılabilirler. Tümörler vertikal olarak mide duvarı boyunca, horizontal olarak ise proksimalde özofagusa, distalde duodenuma doğru yayılım gösterebilirler.

b) İmplantasyon yolu: Bu yolla hastalarda peritona yayılım olur. Ayrıca kadınlarda overlere yayılırsa Krukenberg tümörü, rektouterin fossaya yayılırsa Blummer rafı adını alır. Tüm mide duvarı boyunca yayılıp serozaya ulaşan tümörler peritoneal yayılım gösterebilirler. Diffüz tip kanserlerde periton yayılımı, intestinal tip'e oranla daha siktir (142).

c) Lenfatik yol: Bu yolla perigastrik, iliak, splenik, pankreatik lenf nodlarına, ileri evrede duktus torasikus yoluyla sol supraklavikuler lenf noduna (Virchow lenf nodu) metastaz olabilir. Özellikle submukozal invazyonun olduğu, 4 cm'den büyük ve az diferansiye tümörlerde lenfatik yayılım riski daha fazladır.

d) Hematojen yol: Bu yolla en sık karaciğer olmak üzere akciğer, kemik, adrenal ve deri metastazları yapabilir.

Mide kanserinde görülebilen en sık uzak metastazlar; karaciğer (%49), akciğer (%33), over (%14), kemik (%11), servikal ve supraklavikular lenf nodlarına (%8) olan metastazlardır. Uzak metastazı olan hastalarda prognoz kötüdür. Karaciğer metastazı olan hastaların %95'i primer tümöre bakılmaksızın bir yıl içinde katbedilirler (148).

2.9. Mide Kanserinde Evreleme

Mide kanserlerinin prognozu ve rezektabilitesi için klinikopatolojik evreleme en önemli indikatördür. Çeşitli sınıflama yöntemleri olmakla beraber en sık kullanılan klasifikasyon yöntemi TNM (tümör, nod, metastaz)'dir (149). Bu sistemde T primer tümörün mide duvarındaki penetrasyonunu, N lenf nodu, M ise metastaz durumunu gösterir.

TNM SINIFLAMASI (American Joint Committee on Cancer, 2010):

1-Primer Tümör: Birincil faktör kanserin mide duvarına penetrasyonunun derecesini gösterir.

TX: Primer tümör değerlendirilemedi.

T0: Primer tümör mevcut değildir.

Tis: İnsitu Karsinom. Lamina propriaya invazyon göstermeyen intraepitelyal tümör

T1: Tümör lamina propria, muskularis mukoza veya submukozada sınırlıdır.

T1a: Tümör lamina propria veya muskularis mukozada sınırlıdır.

T1b: Tümör submukozada sınırlıdır.

T2: Tümör muskularis propriada sınırlıdır.

T3:Tümör subserozaya penetre olmuş (visseral periton ve komşu yapılara invazyon yok).

T4:Tümör serozayı aşmış (visseral periton ve komşu yapılara invazyon mevcut).

T4a:Visseral peritona invazyon mevcut.

T4b:Komşu yapılara invazyon mevcut.

2-Nodal Tutulum: (Regional lenf nodları) Büyük ve küçük kurvatur boyunca bulunan perigastrik lenf nodları, çölyak, splenik, hepatic, sol gastrik

arter boyunca uzanan lenf nodlarıdır. Diğer intraabdominal lenf nodları uzak metastaz olarak kabul edilmistir.

NX: Regional lenf nodu tutulumu değerlendirilemedi.

N0: Regional lenfnodu 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 fazladır.

3-Uzak Metastaz

MX: Uzak metastaz değerlendirilemedi.

M0: Uzak metastaz mevcut değildir.

M1: Uzak metastaz mevcuttur.

Buna göre;

Evre 0 :TisN0M0

Evre IA:T1N0M0

IB:T2N0M0, T1N1M0

Evre IIA:T3N0M0, T2N1M0, T1N2M0

Evre IIB:T4aN0M0, T3N1M0, T2N2M0

Evre IIIA:T4aN1M0, T3N2M0, T2N3M0

Evre IIIB:T4bN0M0, T4bN1M0, T4aN2M0, T3N3M0

Evre IIIC:T4bN2M0, T4bN3M0, T4aN3M0

Evre IV: Herhangi T, Herhangi N, M1

2.10. Mide Kanserinde Tedavi

2.10.1. Cerrahi Tedavi

Erken evre mide kanserlerinin birincil ve ana tedavisi cerrahidir. Uygun sınırlarda komplet rezeksiyon (4 cm veya üstü) asıl hedef olarak önerilmekte olup hangi operasyon tipinin (geniş lenfadenektomi ile birlikte subtotal veya total gastrektomi) uygulanacağı halen tartışma konusudur. Cerrahinin primer amacı; cerrahi sınırlarda tümör saptanmayacak şekilde, tümörün tamamen çıkarılmasıdır (R0 rezeksiyon). Ancak sadece %50 hastada R0 rezeksiyon uygulanabilmektedir (150,151).

Rezeksiyon tanımı olarak:

RO Hastalığın makroskopik ve mikroskopik olarak komplet rezeksiyonu

R1 İnkomples rezeksiyon (mikroskopik olarak reziduel hastalık kalması)

R2 İnkomples rezeksiyon (makroskopik olarak reziduel hastalık kalması)

Nonküratif rezeksiyonlarda (R1-R2) ortalama yaşam süresi 7-11 ay arasındır. Palyatif gastroenterostomi veya laparotomi yapılan hastalarda ise 3-5 aydır. Bunun aksine küratif rezeksiyon yapılan vakalarda ortalama yaşam süresi 35 ile 75 ay arasında değişmektedir. Küratif rezeksiyon, en etkili prognostik faktörlerden biri olarak düşünülmektedir (133).

Distal gastrik kanserlerde subtotal gastrektomi tercih edilir. Distal gastrektomi ile total gastrektominin benzer sonuçları olmasına rağmen distal gastrektomi sonrası daha az komplikasyon görülür (152). Proksimal gastrektomi ile total gastrektominin her ikisi de proksimal tip gastrik kanserlerde endike olan cerrahi olup çoğunlukla postoperatif beslenme bozukluğu ile bağlantılıdır.

Tümörün proksimal ve distalinden en az 4 cm rezeksiyonu önerilmektedir (153). Kılavuzlar, T1b-T3 tümörlerde distal, subtotal veya total gastrektomi önermektedirler. T4 tümörlerde ise bunlara ilaveten, en blok rezeksiyon önerilmektedir.

Splenektomi rutin veya profilaktik olarak yapılmamalıdır. Yapılan bir randomize çalışmada, total gastrektomi ile birlikte splenektomi yapılanlarda, postoperatif mortalite ve morbidite oranlarını biraz daha yüksek ancak surveylerinin daha iyi olduğu saptanmış ancak her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışma, proksimal gastrik kanserli olup, total gastrektomi yapılacak olan kişilerde profilaktik splenektomiyi ve dalak etrafındaki hastalık tutulumu açısından negatif olan lenfadenektomiyi önermemektedir (154).

Eğer peritoneal yayılım, uzak metastaz, lokal ileri hastalık (invazyon veya büyük damar tutulumu) varsa tümör unrezektabl kabul edilmektedir.

Unrezektabl tümörlerde eğer kanama mevcutsa, kanamanın semptomatik palyasyonu amacıyla cerrahi sınır pozitif olmasına rağmen, sınırlı rezeksiyon önerilebilmektedir. Palyatif gastrik rezeksiyon hasta semptomatikse ve lenf nodu diseksiyonuna gerek duyulmuyorsa yapılmalıdır. Obstrüktif semptomları olan hastalarda proksimal mideye gastrojejunostomi ile birlikte gastrik baypas uygulanması faydalı bir yaklaşımdır. Bu tip durumlarda perkutan gastroenterostomi uygulaması uygulanabilecek bir diğer yöntemdir.

Lenf Nodu Diseksiyonu

JRSGC (Japon Mide Kanseri Araştırma Cemiyeti)'ye göre midenin lenf bezleri 16 grupta toplanmakta ve istasyonlarına göre N1 'den N3'e kadar sınıflandırılmaktadır. Lenf bezlerinin bu sıralamasına paralel olarak, lenf bezi diseksiyonları D0'dan D3'e kadar ayrılmaktadır. Küçük kurvatur boyunca perigastrik lenf nodu istasyonları (İstasyon 1, 3 ve 5) ve büyük kurvatur boyunca perigastrik lenf nodu istasyonları (İstasyon 2, 4 ve 6) birlikte N1 olarak gruplanmıştır. Sol gastrik arter boyunca olan lenf nodları (İstasyon 7), hepatik arter boyunca olan lenf nodları (İstasyon 8), çölyak arter boyunca olan lenf nodları (İstasyon 9) ve splenik arter boyunca olan lenf nodları (İstasyon 10 ve 11) birlikte N2 olarak gruplandırılmışlardır. Daha uzak lenf nodu metastazları (paraaortik lenf nodlarını içerecek şekilde) uzak metastaz olarak nitelendirilir (N3 ve N4). D0 diseksiyon N1 grubu lenf bezlerinin tamamını diseke edilmediğini, D1 diseksiyon N1 grubunun tamamının diseke edildiğini, D2 diseksiyon N1 ve N2 grubu lenf bezlerinin tamamının diseke edildiğini, D3 diseksiyon N1, N2 ve N3 grubu lenf bezlerinin tamamının diseke edildiğini ifade etmektedir (155). Japon araştırmacılar geniş lenfadenektominin önemini vurgulamasına karşın (D2 ve üstü), batılı araştırmacılar geniş lenfadenektomiye D1 adenektomiyle karşılaştırdıklarında surviye belirgin katkısının olmadığını belirtmektedirler (156).

2.10.2. Endoskopik Mukozal Rezeksiyon (EMR)

EMR erken gastrik kanserlerde (Mukozaya sınırlı Tis ve T1a) uygulanır (155). Lenf nodu tutulumu olmayan T1 tümörlerde rezeksiyon sonrası survey %90 ve üzerindedir (156).

2.10.3. Laparoskopik Rezeksiyon

Laparoskopik cerrahi açık cerrahi ile karşılaştırıldığında birtakım önemli avantajları olan (Kan kaybını azaltmak, hastane yatışını kısaltmak,daha çabuk iyileşme,daha az postoperatif ağrı ve bağırsak fonksiyonlarında daha çabuk düzelme) ancak henüz gelişmekte olan cerrahi yaklaşımdır.

2.10.4. Radyoterapi (RT)

Özellikle son dönemlerde yayınlanan metaanalizlerde rezektabl mide kanserleri olgulara eklenen RT tedavisi sonucunda 5 yıllık sağkalımda istatistiksel anlamda sürvi yararı olduğu gösterilmiştir (158).

2.10.5. Kemoterapi (KT)

İleri evre mide kanserleri tedavisinde prognozun iyileştirilmesinde, operasyondan sonra ise mikro metastazları önlemek için kemoterapiye ihtiyaç duyulmaktadır. Yapılan tedavilerde kemoterapi rejimine bakılmaksızın, kemoterapinin sağ kalım üzerine olumlu etkileri olduğu tespit edilmiştir (159).

Mide kanseri tedavisinde standart kemoterapi rejimi bulunmamaktadır. Kemoterapi rejimleri içinde en sık kullanılan ajan fluorourasil olmaktadır. Tek ajan olarak da uygulanabildiği gibi, FAM (fluorourasil, doksorubisin, metotraksat), ELF (etoposid, lökoverin, fluorourasil) ve ECF(epirubisin, sisplatin ve sürekli infüzyon fluorourasil) kombine rejimlerinin önemli bir parçası olarak da kullanılabilir (159). Mide kanserinde objektif yanıt oranına sahip en yaygın KT ajanları, 5-FU, doksorubisin, sisplatin, metotreksat, mitomisin ve etoposid içerir.

2.10.6. Kemoradyoterapi (KTRT):

Kemoradyoterapi uygulaması, cerrahiyle radyoterapinin lokal-rejyonel kontrolü daha iyi sağlanması, sistemik kemoterapi ile mikroskobik hastalığın baskılanması ve kemoterapinin radyasyonun etkilerini potansiyalize edeceği fikriyle geliştirilmiştir (160).

Kemoterapi birkaç mekanizma ile radyasyonun etkisini arttırabilmektedir. Radyasyonun hücredeki hedefi DNA yapısı olup DNA hasarını çift sarmallı yapısını kırarak meydana getirmektedir. Tümör hücresi

bu etkiyi DNA tamiri yaparak dengelemeye çalışmaktadır. DNA tamirini inhibe eden ilaçlar bu nedenle radyasyon etkisini potansiyalize edebilmektedirler. Hidroksiüre, fluorourasil, sisplatin ve irinotekan gibi kemoteropötikler DNA tamirini inhibe etmektedirler. Bunun yanında hücrelerin bazı hücre siklusu dönemlerinde radyasyona yanıtları daha fazla olmaktadır.

Preoperatif kemoradyoterapinin amacı tümör dokusunun küçültülerek Ro rezeksiyon yapılmasının kolaylaştırılması ve tümör hücrelerinin ekimi ve diğer alanlara implante olma ve büyüme yetilerini etkilemektir. Preoperatif KRT, lokal ileri tümörlü hastalarda daha sonra yapılacak olan cerrahiyle tam rezeksiyon olasılığını artırmaktadır. Preoperatif kemoradyoterapi henüz deneysel aşamadır (160). Bir faz III çalışmada, 556 tam rezeke edilmiş evre IB-IV M0 mide ve gastroözefagial bileşke adenokarsinomlu hasta, yalnız cerrahi yada cerrahi ile birlikte postoperatif KRT (5-FU ve lökoverin) ve eş zamanlı RT (46 Gray) almak üzere randomize edilmişlerdir. Beş yıllık medyan takip sonrasında adjuvan KRT için anlamlı bir sağkalım etkisi bildirilmiştir. Üç yıllık genel ve relapsız sağkalım adjuvan KRT için sırasıyla %50 ve %48 iken yalnız cerrahi için sırasıyla %41 ve 31 olarak rapor edilmiştir (p:0,005) (161).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Düzeni

Çalışma grubunu Aralık 1998 ile Ocak 2011 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran, hastanemizde veya başka bir merkezde mide kanseri tanısı almış olan 210 hasta oluşturdu. Hastalar ile ilgili bilgilere hasta dosyalarının retrospektif olarak incelenmesi ile ulaşıldı. Uzun süredir kontrole gelmeyen hastalarla ilgili bilgiler evlerine telefon edilerek Aralık 2011 itibari ile güncelleştirildi. Çalışma protokolü Eskişehir Osmangazi Üniversitesi etik komitesi tarafından onaylandı (05.11.2010 tarihli, 2010/273 sayılı onayı).

Hastaların tanı yaşı, cinsiyeti, başvuru şikayetleri, kan grupları, sigara ve alkol kullanım durumları, operabiliteleri, tanı tarihleri, yaşadıkları yerleşim birimleri, tümör yerleşim yerleri, tümör tipleri, tümör differansiasyon dereceleri, tanı anına kadar olan semptom süreleri, yapılan cerrahinin amacı, yapılan cerrahi tipleri, evreleri, lenf nodu disseksiyonları, cerrahi rezeksiyon sınırları, hemoglobinleri, metastaz yerleri, polikliniğimize son başvuru tarihleri, güncelleştirilmiş olan son durumları, ölmüş olan hastaların ölüm tarihi kaydedildi ve yaş, cinsiyet, kan grubu, tümör lokalizasyonu, tümörün evresi (TNM sınıflaması) ve diferansiyasyon derecesi, tipi, vasküler invazyon, perinöral invazyon, lenf nodu tutulumu, cerrahi sınır, postoperatif kemoterapi, postoperatif kemoradyoterapi alma durumu, çıkarılan lenf nodu sayısı ve metastatik lenf nodu sayısının sağkalım süresine etkileri; evrelerine (T,N,M sınıflaması), yaşa, vasküler invazyon, perinöral invazyon, lenfoid invazyon, tutulum yeri, tümör tipinin differansiyasyon dereceleri, cerrahi sınır ve tümör tipinin nükse etkileri; başlangıç semptomları ile tanı arası geçen sürenin, lenfoid invazyon, vasküler invazyon, perinöral invazyon, differansiasyon, tutulum yerinin metastaza etkileri araştırıldı.

Genel izlem süresi; tanı tarihinden çalışmanın bittiği tarihe kadar geçen süre, genel sağkalım süresi, tanı tarihinden ölüme veya yasayan hastalar için hasta bilgilerinin güncelleştirildiği tarihe kadar geçen süre,

hastaliksız sağkalım süresi ise tanı tarihinden lokal nüks ve/veya metastaz gelişene kadar geçen süre olarak ifade edildi.

3.2. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 15.0 paket programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Frekans, Yüzde, Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi ve Fisher Exact test kullanıldı. Tüm hastalar için sağkalım süresi Kaplan Meier metodu kullanılarak elde edildi. Her bir değişkenin sağkalım süresi üzerine olan olası etkisi log-rank testi ile değerlendirildi. Sonuçlar % 95 güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde çift yönlü olarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma grubu olarak alınan mide kanserli 210 olgunun cinsiyetlere göre dağılımları Tablo 4.1.'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Olguların cinsiyetlerine göre dağılımları

	n	%
Erkek	150	71,4
Kadın	60	28,6

Olguların 150'si (% 71,4) erkek, 60'ı (% 28,6) kadındı. Erkek/Kadın oranı 2.5 olarak saptandı.

Tablo 4.2. Olguların tanı anındaki yaşlarına göre dağılımları

	n	%
≤49	40	19,0
50-59	51	24,3
60-69	71	33,8
≥70	48	22,9

Olguların 40'ı (% 19,0) ≤49 yaş, 51'i (% 24,3) 50-59 yaş, 71'i (% 33,8) 60-69 yaş, 48'i (% 22,9) ≥70 yaş dağılımında idi.

Tablo 4.3. Olguların kan gruplarına göre dağılımı

	n	%
A +	81	38,6
A -	7	3,3
B +	30	14,3
B -	3	1,4
0 +	28	13,3
0 -	4	1,9
AB +	18	8,6
AB -	4	1,9
Bilinmiyor	35	16,7

Olguların 81'i (% 38,6) A Rh + kangrubuna sahip olup en sık görülen kan grubuydu.

Tablo 4.4. Metastaz yerine göre dağılım

	n	%
Metastaz yok	134	63,8
İzole Karaciğer	29	13,8
Karaciğer + Periton	2	1,0
Karaciğer + Akciğer	2	1,0
Karaciğer + Akciğer + Pankreas	2	1,0
Karaciğer + Kemik	3	1,4
Karaciğer + Pankreas	1	0,5
Karaciğer + Diğer	2	1,0
Periton	15	7,1
Periton + Akciğer	1	0,5
Over	3	1,4
Akciğer	2	1,0
Akciğer + Diğer	1	0,5
Kemik	4	1,9
Pankreas	4	1,9
Bilinmiyor	4	1,9
Diğer	1	0,5

Olguların 29'unda (% 13,8) tek başına karaciğer metastazı saptandı ve olup multipl metastazlarda da karaciğer metastazının sık olarak eşlik ettiği görüldü. 2'si (% 1,0) karaciğer + periton, 2'si (% 1,0) karaciğer + akciğer, 2'si (% 1,0) karaciğer + akciğer + pankreas, 3'ü (% 1,4) karaciğer + kemik, 1'i (% 0,5) karaciğer + pankreas, 2'si (% 1,0) karaciğer + diğer).

Tablo 4.5. Ameliyat tipine göre dağılım

	n	%
Operasyon Uygulanmayan	55	26,2
Distal	79	37,6
Total	74	35,2
Palyatif	2	1,0

Olguların 55'ine (% 26,2) ameliyat uygulanmadı, 79'una (% 37,6) distal, 74'üne (%35,2) total, 2'sine (% 1,0) palyatif cerrahi uygulandı.

Tablo 4.6. Grade'e göre dağılım

	n	%
İyi differansiye	30	14,3
Orta differansiye	91	43,3
Az differansiye	89	42,4

Olguların 30'u (% 14,3) iyi differansiye, 91'i (% 43,3) orta differansiye, 89'u (% 42,4) az differansiye idi.

Tablo 4.7. Tutulum yerine göre dağılım

	n	%
Proksimal	45	21,4
Korpus	36	17,1
Distal	93	44,3
Proksimal+Korpus	21	10,0
Korpus+Distal	15	7,1

Mide kanserleri yerlesim yerlerine göre değerlendirildiğinde %44,3'ünün distal (antrum), %17,1'inin korpus, %21,4'ünün proksimal

(kardia+fundus), %7,1'inin distal ve korpus,%10'unun proksimal+korpus yerleşimli olduğu görüldü. Buna göre tümör en sık distalde saptandı.

Tablo 4.8. Sigara-alkol kullanımına göre dağılım

	N	%
alışkanlık yok	93	44,3
Sigara	104	49,5
Alkol	4	1,9
Sigara + alkol	9	4,3

Tablo 4.9. Mide kanseri histolojik tipine göre dağılım

	n	%
Adeno ca	158	75,2
taşlı yüzük hücreli ca	23	11,0
taşlı yüzük komponentli adeno ca	28	13,3
Diğer	1	0,5

Tablo 4.10. Hemoglobine göre dağılım

	n	%
≥10	157	74,8
<10	53	25,2

Olguların 157'si (% 74,8) Hemoglobin >10, 53'ü (% 25,2) Hemoglobin <10 idi.

Tablo 4.11. Evreye göre dağılım

	n	%
Evre 1-2	67	31,9
Evre 3-4	143	68,1

Olguların 67'si (% 31,9) evre 1-2, 143'ü (% 68,1) evre 3-4 idi.

Tablo 4.12. Başvuru semptom süresine göre dağılım

	n	%
0-6ay	175	83,3
7-12ay	19	9,0
12 aydan uzun	16	7,6

Olgular şikayetlerinin ortaya çıkmasından sağlık merkezlerine başvuru tarihleri göz önüne alarak 175'i (% 83,3) semptomlar ortaya çıktıktan 0-6 ay içerisinde, 19'u (% 9,0) 7-12 ay içerisinde, 16'sı (% 7,6) 12 aydan sonra başvuru yapmışlardır .

Tablo 4.13. İnvazyona göre dağılım (lenfoid/vasküler/perinöral)

	Var		yok		Bilinmiyor	
	n	%	n	%	n	%
Lenfoid invazyon	113	54	25	12	72	34
Vasküler invazyon	57	27	54	26	99	47
Perinöral invazyon	61	29	49	23	100	48

Olguların 25'inde (% 11,9) lenfoid invazyon yoktu, 113'ünde (% 53,8) lenfoid invazyon var, 72'si (% 34,3) lenfoid invazyon olup olmadığı bilinmiyor idi. Olguların 54'ünde (% 25,7) vasküler invazyon yok, 57'sinde (% 27,1) vasküler invazyon var, 99'unda (% 47,1) vasküler invazyon olup olmadığı bilinmiyor idi. Olguların 49'unda (% 23,3) nöral invazyon yok, 61'inde (% 29,0) nöral invazyon var, 100'ü (% 47,6) nöral invazyon olup olmadığı bilinmiyor idi.

Tablo 4.14. Nükse göre hastalara ilişkin genel özelliklerin değerlendirilmesi

		0		0-12 ay		>13 ay		P
		n	%	n	%	N	%	
Yaş	≤49	26	% 65,0	8	% 20,0	6	% 15,0	0,028 *
	50-59	38	% 74,5	7	% 13,7	6	% 11,8	
	60-69	54	% 76,1	11	% 15,5	6	% 8,5	
	≥70	46	% 95,8	2	% 4,2	0	% 0,0	
Cinsiyet	erkek	12						0,330
	kadın	1	% 80,7	17	% 11,3	12	% 8,0	
Tutulmuş yeri	proksimal	43	% 71,7	11	% 18,3	6	% 10,0	0,703
	korpus	35	% 77,8	7	% 15,6	3	% 6,7	
	distal	29	% 80,6	6	% 16,7	1	% 2,8	
	Proksimalkorpus	72	% 77,4	10	% 10,8	11	% 11,8	
	korpusdistal	16	% 76,2	4	% 19,0	1	% 4,8	
Lenfoid invazyon	yok	12	% 80,0	1	% 6,7	2	% 13,3	0,542
	var	21	% 84,0	2	% 8,0	2	% 8,0	
Vasküler invazyon	yok	83	% 73,5	15	% 13,3	15	% 13,3	0,922
	var	39	% 72,2	7	% 13,0	8	% 14,8	
Perinöral invazyon	yok	42	% 73,7	8	% 14,0	7	% 12,3	0,565
	var	34	% 69,4	7	% 14,3	8	% 16,3	
		47	% 77,0	8	% 13,1	6	% 9,8	

70 yaş ve üstü olguların nüks oranı anlamlı olarak düşük iken ($p:0,028$), 70 yaş altı olgularda nüks oranı benzerdi ($p<0,05$). Olguların tutulum yerlerine göre nüks oranlarının dağılımı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p: 0,703$). Lenfatik invazyon olan ve olmayan olgular sağkalım süresi açısından karşılaştırıldığında; istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p: 0,542$). Vasküler invazyon olan ve olmayan olgular sağkalım süresi açısından karşılaştırıldığında; istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p: 0,922$).

Tablo 4.15. Nükse göre hastalara ilişkin genel özelliklerin değerlendirilmesi

		0		0-12 ay		>13 ay		P
		N	%	n	%	N	%	
Grade	iyi differansiye	24	80,0	4	13,3	2	6,7	0,474
	Orta differansiye	74	81,3	8	8,8	9	9,9	
	az differansiye	66	74,2	16	18,0	7	7,9	
KT	yok	31	96,9	0	0,0	1	3,1	0,009 **
	adjuvan	92	74,8	16	13,0	15	12,2	
	palyatif	41	74,5	12	21,8	2	3,6	
RT	yok	143	80,3	20	11,2	15	8,4	0,045 *
	küratif	13	81,3	2	12,5	1	6,3	
	palyatif	8	50,0	6	37,5	2	12,5	

Palyatif KT alan olguların 0-12 ay sonra nüks oranı, postoperatif adjuvan KT alan olgulara göre yüksekti ($p<0,01$). Palyatif RT alan olguların 0-12 ay sonra nüks oranı, postop küratif RT olgulara göre yüksekti ($p<0,05$). Olguların tümör differansiyasyonlarının nükse göre oranı karşılaştırıldığında; istatistiksel fark saptanmadı. ($p: 0,474$)

Tablo 4.16. Metastaza göre hastaların genel özelliklerinin değerlendirilmesi

		metastaz yok		metastaz var		P
		n	%	n	%	
Lenfoid invazyon	Yok	24	% 96,0	1	% 4,0	0,261
	Var	100	% 88,5	13	% 11,5	
Vasküler invazyon	Yok	51	% 94,4	3	% 5,6	0,029*
	Var	46	% 80,7	11	% 19,3	
Perinöral invazyon	Yok	47	% 95,9	2	% 4,1	0,015*
	Var	49	% 80,3	12	% 19,7	
Grade	iyi differansiyasyon	25	% 83,3	5	% 16,7	0,056
	orta differansiyasyon	55	% 60,4	36	% 39,6	
	az differansiyasyon	54	% 60,7	35	% 39,3	
Tutulmuş yeri	Proksimal	31	% 68,9	14	% 31,1	0,016*
	Korpus	26	% 72,2	10	% 27,8	
	Distal	63	% 67,7	30	% 32,3	
	Proksimal korpus	9	% 42,9	12	% 57,1	
	Korpus distal	5	% 33,3	10	% 66,7	
Semptom tanı süresi	0-6ay	111	% 63,4	64	% 36,6	0,558
	7-12ay	11	% 57,9	8	% 42,1	
	12aydan uzun	12	% 75,0	4	% 25,0	

Vasküler invazyon olan olgularda metastaz oranı yüksekti. ($p < 0,05$). Nöral invazyon olan olgularda metastaz oranı yüksekti. ($p < 0,05$). Lenfoid invazyon olan ve olmayan olgularda metastaz oranı karşılaştırıldığında ise istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p: 0,261$). Tutulum yeri Proksimal+korpus ve Korpus+distal olan olgularda metastaz oranı yüksekti. ($p < 0,05$). Semptom başlama tarihinden hastaneye ilk başvuru süresine kadar geçen zaman diliminde metastaz saptanma oranı karşılaştırıldığında; istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p: 0,558$).

Tablo 4.17. Sağkalıma göre hastalara ilişkin genel özelliklerin değerlendirilmesi.

		Sağkalım Median			p
		Median	Min	Max	
Yaş	≤49	16	8	24	0,069
	50-59	12	10	14	
	60-69	13	10	16	
	≥70	9	6	12	
Cinsiyet	Erkek	11	9	13	0,401
	Kadın	11	9	13	
Tutulum yeri	Proksimal	12	9	15	0,001**
	Korpus	11	7	15	
	Distal	14	11	17	
	Proksimal korpus	6	4	8	
	Korpus distal	6	0	13	
Evre	Evre 1-2	20	14	26	0,001**
	Evre 3-4	10	8	12	

Olguların Tutulum yerlerine göre sağkalım süreleri değerlendirildiğinde; Tutulum yeri Proksimal+korpus ve Korpus+distal olan olguların sağkalım oranı daha düşük bulundu ($p < 0,001$). Evrelere göre

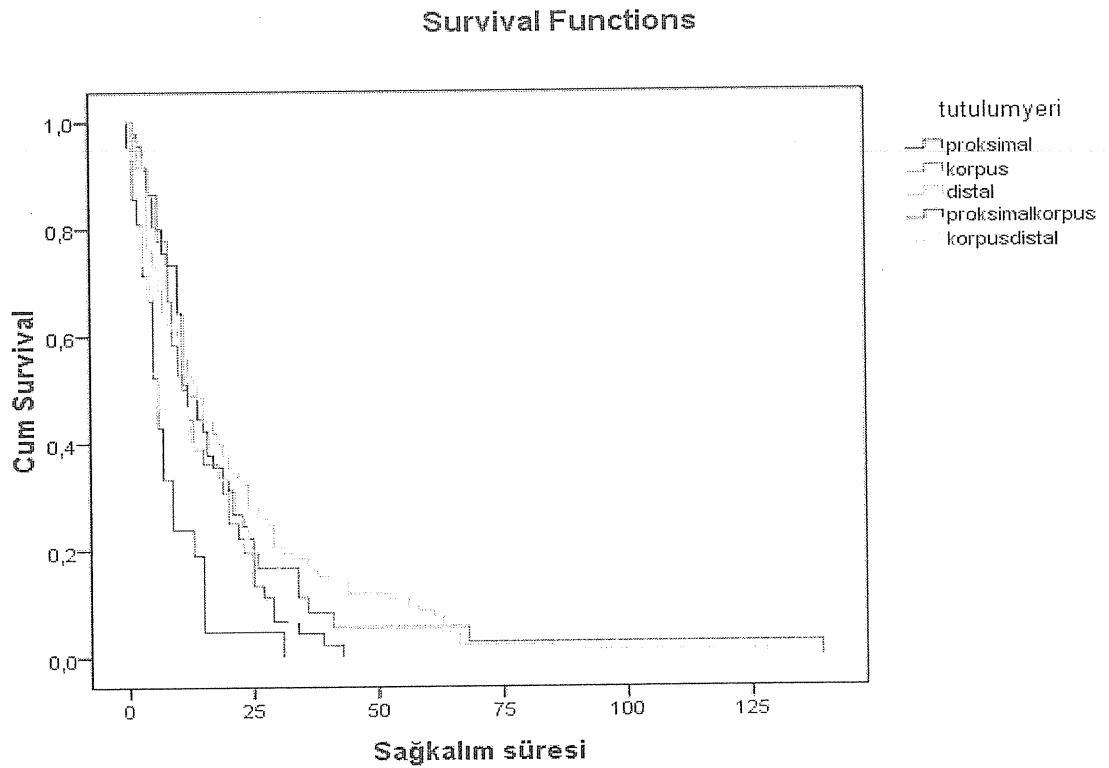
sağkalım süreleri değerlendirildiğinde; Evre 3-4 olan olguların sağkalım oranı daha düşük bulundu. ($p<0,001$).

Tablo 4.18. Sağkalıma göre hastalara ilişkin genel özelliklerin değerlendirilmesi (Tablo 4.17. 'nin devamı)

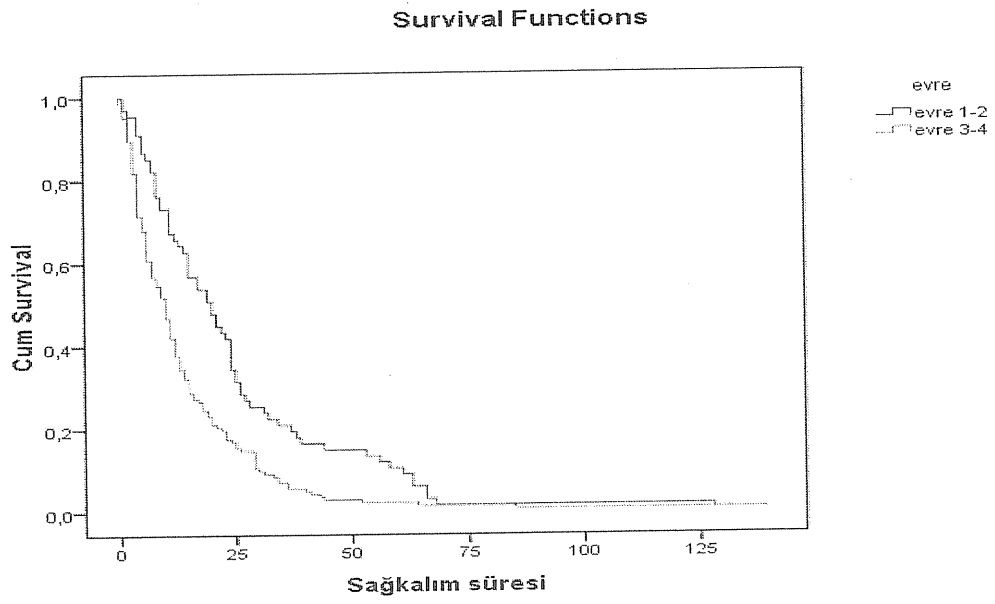
		Sağkalım Median			P
		Median	Min	Max	
Cerrahi sınır	Cerrahi yok	4	3	5	0,001**
	R0	16	12	20	
	R1	7	1	13	
	R2	12	9	15	
Grade	iyi differansiye	14	11	17	0,230
	orta differansiye	11	8	14	
	az differansiye	10	7	13	
KT	Yok	4	3	5	0,001**
	Adjuvan	16	12	20	
	Palyatif	6	4	8	
KT RT	Yok	7	4	10	0,001**
	Var	20	15	25	
Tipi	adeno ca	11	8	14	0,547
	taşlı yüzük hücreli ca	10	7	13	
	taşlı yüzük komponentli adeno ca	12	9	15	
Çıkarılan Lenf nodu sayısı	0	5	4	6	0,001**
	1-10	15	10	20	
	11-20	19	13	25	
	>21	12	9	15	

Cerrahi sınıra göre sağkalım süreleri değerlendirildiğinde; cerrahi olmayanların ve Cerrahi sınırı R1 olan olguların sağkalım oranı daha düşük

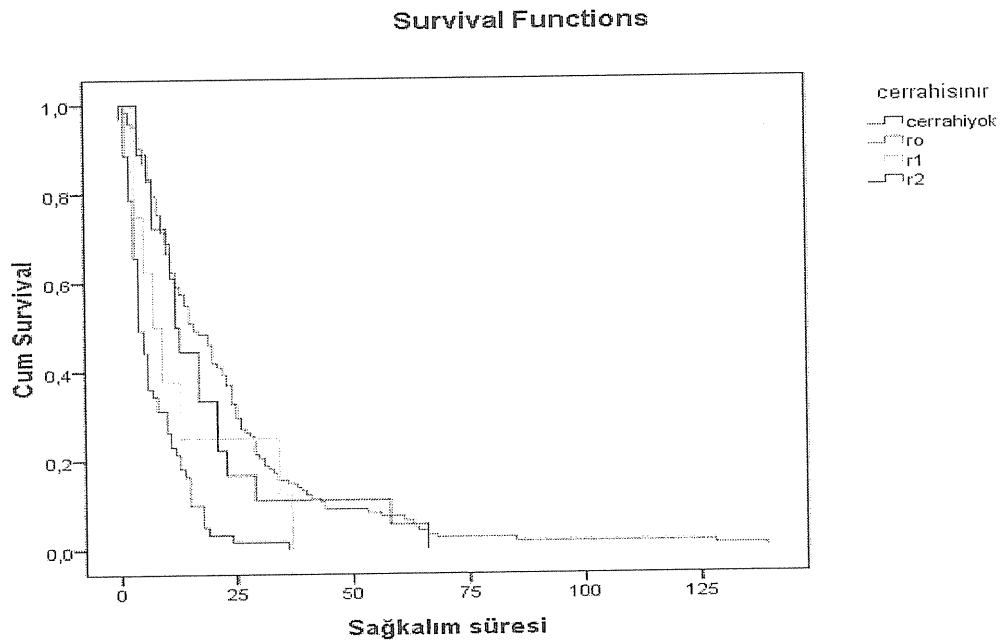
bulundu. ($p < 0,001$). KT'ye göre sağkalım süreleri değerlendirildiğinde; adjuvan postop KT alan olguların sağkalım oranı almayanlara göre (hastanın kendisinin veya yakınlarının KT istememesi veya hasta performansı nedeniyle KT verilememesi) daha yüksek bulundu. ($p < 0,001$). Palyatif KT alan olguların sağkalım oranı daha düşük bulundu. ($p < 0,001$). Postop evrelemeye göre KTRT alan hastalar almayan hastalara göre sağkalım süreleri değerlendirildiğinde; KTRT alan olguların sağkalım oranı daha yüksek bulundu. ($p < 0,001$). Çıkarılan Lenf noduna göre sağkalım süreleri değerlendirildiğinde; lenf nodu çıkarılmayan veya inop olguların sağkalım oranı çıkarılanlara göre daha düşük bulundu. ($p < 0,001$).



Şekil 4.1. Tutulum Yerinin Sağkalıma Etkisi

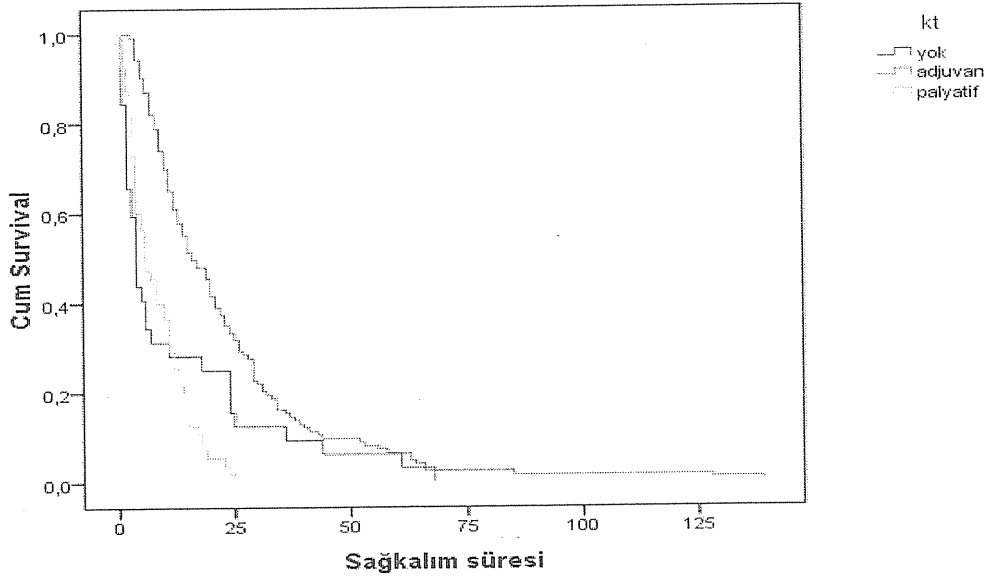


Şekil 4.2. Evrenin Sağkalıma Etkisi



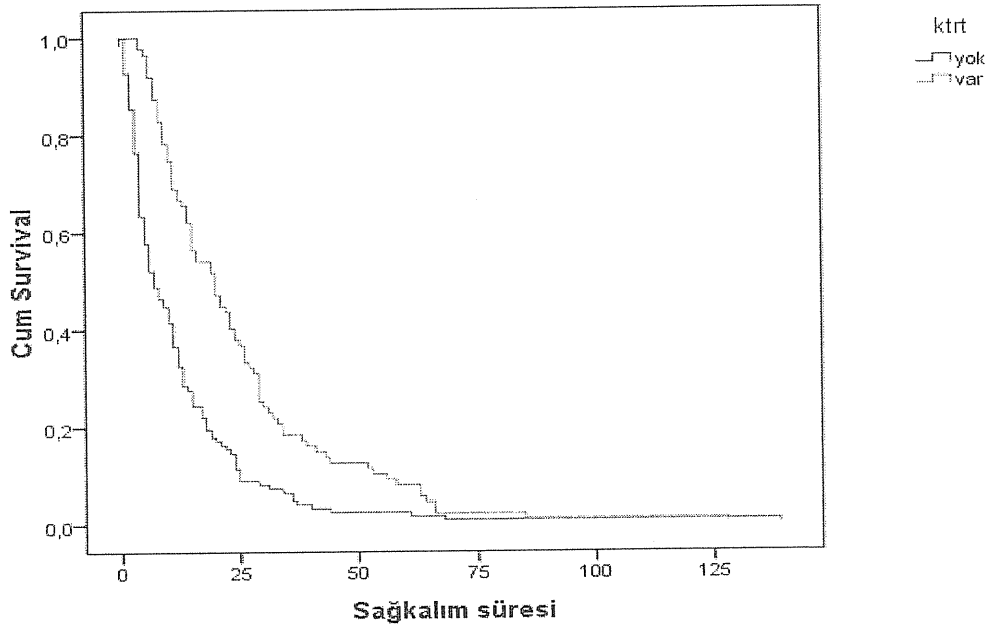
Şekil 4.3. Cerrahi Sınırın Sağkalıma Etkisi

Survival Functions



Şekil 4.4. KT'nin Sağkalıma Etkisi

Survival Functions



Şekil 4.5. KTRT'nin Sağkalıma Etkisi

Tablo 4.19. Hastalarda metastatik lenf nodu sayısına sağkalım süresi

Metastatik Lenf nodu	Sağkalım Median			P
	Median	Min	Max	
0	17	6	28	0,330
1-2	15	7	23	
3-4	19	10	28	
5-10	12	8	16	
≥11	11	8	14	

Metastatik lenf nodu sayısına göre sağkalım süreleri değerlendirildiğinde; sağkalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

Mide kanseri tüm dünyada 4. en sık görülen malignensi olup tüm kanser ölümlerinin en sık 2. nedeni olarak gösterilmektedir (2, 3). Erken evrede teşhis çok önemlidir. İleri evre tümörlerde 5 yıllık sağkalım oranı %15-25 iken, erken evrede teşhis edildiğinde bu oran %90-100'lere ulaşmaktadır. Mide kanserleri yaşla birlikte görülme insidansı da artmakta, 60'lı yaşlarda pik yapmaktadır. Türkiye'de yapılan çalışmalarda ortalama tanı yaşı 56 bulunmuştur. Mide kanserine erkeklerde daha çok rastlanır ve erkek kadın oranı 2/1'dir. Türkiye'de mide kanseri insidansı erkeklerde 9,6/100,000, kadınlarda 5,7/100,000'dir (4).

Erkeklerde mide kanseri görülme sıklığı kadınlardan daha fazladır (162). Çalışmamızda sözü geçen veri ile uyumlu olarak 210 olgunun %71,4'ü erkek, %28,6' sı kadın cinsiyette ve erkek/kadın oranı 2,4 olarak saptandı.

Mide kanseri daha çok ileri yaş gruplarını etkilemektedir. Ancak son yıllarda bu kanserin insidansı özellikle 40 yaşından genç hastalarda dramatik olarak artmıştır. Görülme sıklığı 50 yaşından sonra artmakta ve 60-70 yaşları arasında en yüksek seviyeye ulaşmaktadır. Doğu Anadolu Bölgesinde mide kanseri çoğunlukla 50-70 yaş arasında görülür (162) . Mide kanserinin 30 yaşından önce görülme sıklığı oldukça nadirdir (163). Çalışmamızda olguların 40'ı (% 19,0) ≤49 yaş, 71'i (% 33,8) 60-69 yaş aralığında olup mide kanserinin yaşa göre dağılımı açısından literatüre uyumlu olarak saptanmıştır.

Mide kanserinde genetik faktörlerin rolü ilk olarak kan grubu ve kronik gastrit arasındaki ilişkinin gösterilmesi ile belirlenmiştir. A kan grubuna sahip hastalar mide kanseri açısından diğer kan grubuna sahip bireylere göre daha yüksek risk taşıdıkları belirtilmiştir (164). Bizim çalışmamızda da mide kanserinin kan grubuna göre sıklık dağılımı en fazla A Rh (+) kangrubunda (81 olgu %38,6) gözlenmiş olup literatüre uyumlu olarak saptanmıştır.

Akbudak ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada gastrik kanserlerin en sık karaciğere (%55) metastaz yaptıkları saptanmıştır (165). Kamer ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da benzer olarak en sık metastaz yeri karaciğer (%50) olarak rapor edilmiştir (166). Çalışmamızda benzer olarak

en sık metastaz yerinin karaciğer (tek başına %13,8) ikinci en sık yer olarak periton (tek başına %7,1) olarak saptadık.

Kato ve arkadaşlarının yaptıkları geniş seri çalışmada antrum tutulumu % 71 olarak saptanmıştır (167). Çalışmamızda mide kanserinin en sık tutulum yerinin % 44,3 ile distal, % 21,4 proksimal, % 17,1 korpus, % 10,0 proksimal+korpus, % 7,1 korpus+distal tutulumlu olduğu görülmüştür.

Bir kısım araştırmacılar sigaranın mide kanserini arttırdığını ve bunun doza bağlı olduğunu, bir kısım araştırmacılar dozla ilgisi olmadığını belirtirken yine bazı araştırmacılar da sigara ile mide kanseri arasında ilişki olmadığını belirtmektedirler (164,168). Alkol tüketimi ile mide kanseri arasında direkt bir ilişki gösterilememiştir (34). Japonya'da yapılan bazı çalışmalarda ağır alkol içiciliğinin mide kanseri gelişmesi açısından risk olduğu gösterilmiştir. Yine Japonyada yapılan bir çalışmada alkol tüketiminin atrofik gastriti ilerleterek mide kanserine zemin hazırladığı gösterilmiştir (35). Çalışmamızda mide kanserli olguların %44,3'ü sigara veya alkol kullanmıyordu. Olguların %49,5'i sigara, %1,9 u alkol, %4,3'ü ise hem sigara hem alkol kullanıyorlardı.

Genellikle mide kanserlerinin tanısı geç dönemde konur. Lezyonlar geç döneme ilerleyene kadar belirgin septom vermezler. Japonya'da mide kanserlerinin %40 kadarı erken safhada tanı alırken, Avrupa'da bu oran %15 civarındadır (103). Çalışmamızda hastaların çoğu ilerlemiş evrede olup hastaların %68,1'i evre 3 veya 4 te tanı almışlardır.

Küratif cerrahiye rağmen mide kanseri hastalarında sıklıkla nüks oluşabilir. Nüks gelişiminde etkili olan klinik ve patolojik faktörlerin belirlenmesiyle daha etkili tedavi protokolleri belirlenebilir. Dittmar ve arkadaşlarının 272 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada daha genç yaşta mide kanserli hastalarda lokal nüks oranının daha sık olduğunu belirtmişlerdir ve tutulum yerine göre rekküenste anlamlı bir fark saptamamışlardır (169). Çalışmamızda 70 yaş üstü hastalarda daha düşük nüks oranı istatistiksel gözlenmiş olup (p: 0,028) tutulum yerine göre nüks oranında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır (p: 0,703).

Haziran 1992-Mart 2009 yılları arasında Hanyang Üniv. Tıp Fak. Cerrahi Departmanı tarafından kürativ gastrektomi uygulanan 1,795 hastanın 311'inde rekürrens (metastaz veya nüks) görülmüş olup az differansiye tip, lenfoid invazyon, perinöral invazyon ve vasküler invazyon olan ve operasyon esnasında daha az lenf nodu çıkarılan hastalarda rekürrens oranının daha fazla olduğu görülmüştür (170). Çalışmamızda lokal nüks göz önüne alındığında lenfoid invazyonu olanda (p:0,488), vasküler invazyonu olanda (p:0,281), perinöral invazyonu olanda (p:0,092), istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak yeni metastazlar göz önüne alındığında vasküler invazyon olanda (p:0,029), perinöral invazyon olanda (p:0,015) istatistiksel anlamlı fark bulunmuş olup, lenfoid invazyonda (p:0,261) istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Bunun nedeni yeterli sayıda hastaya ulaşamamış olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Mac Donald ve ark.'larının ABD'de yaptıkları bir çalışmada cerrahi sonrası adjuvan KT ve RT uygulanan hastalarda 3 yıllık hastalısız sağkalıma (sırasıyla 48% vs. 31%) ve 3 yıllık genel sağkalıma (srasıyla 50% vs. 41%) fayda sağladıkları görülmüştür (171). Çalışmamızda cerrahi sonrası KT ve RT uygulanan hastalarda nüks oranında ve sağkalımda istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır (KT için sırasıyla p: 0,009 ve p: 0,001, RT için sırasıyla p: 0,045 ve p: 0,001).

Zhang ve arkadaşları tarafından yapılan 2613 hasta popülasyonlu çalışmasında ileri evre, 3.bölge (antrum) üstü yerleşim, palyatif rezeksiyon, az differansiyonlu olguların sağkalımlarının daha düşük olduğu saptanmıştır (172). Patel ve arkadaşlarının 773 hasta popülasyonlu çalışmasında tümör lokalizasyonu ve cinsiyetin sağkalıma etkisi olmadığı, az differansiye tümörlerin iyi ve orta differansiye tümörlere göre sağkalımda azalma saptandığı belirtilmiştir (173). Rohatgi ve arkadaşlarının ocak 1985 ve mayıs 1998 yılları arasında yaptıkları çalışmada ise az differansiye tümörlerin iyi ve orta differansiye tümörlere göre sağkalımlarının uzun olduğu primer tümör lokalizasyonunun sağkalıma etkisi olmadığını belirtmişlerdir (174). Seshadri ve arkadaşlarının 417 hastayı kapsayan çalışmasında tümör boyutu artışının genel sağkalımı azalttığını göstermiştir (175). Çalışmamızda

olguların tutulum yerlerine göre sağkalım süreleri değerlendirildiğinde; tutulum yeri Proksimal+korpus ve Korpus+distal olan yani 3.bölgenin yukarısında ve geniş çaplı tümör yerleşimi olan olguların sağkalım oranı daha düşük bulundu ($p<0,001$). İleri evre olgularda sağkalım istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p: 0,001$). Çalışmamızda hastalık grade'inin sağkalıma etkisinde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p:0,230$). Çalışmamızın retrospektif olması ve göreceli olarak olgu sayısının azlığı böyle bir sonucun ortaya çıkmasına neden olmuş olabilir.

Bazı çalışmalarda genç yaş kötü prognostik faktör olarak belirtilmiştir (176). Pek çok çalışmada da yaşın kötü prognostik faktör olmadığı saptanmıştır (177). Genç hastalarda ileri evre tümörlerin görülmesinin en muhtemel sebebi, tümör davranışının agresif olmasından çok bu yaş grubunda kanser tanısının akla getirilmemesi ve tanının gecikmesidir. Çalışmamızda yaşın sağkalıma etkisinde istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p: 0,069$).

Tümör yerleşimi ne olursa olsun genel görüş R0 rezeksiyon ve geniş lenf bezi diseksiyonu ile olabildiğince çok lenf nodu elde etmek yönündedir. Tümörün invazyon derinliği, lenf nodu metastazı varlığı, çıkartılan lenf nodu sayısı ve uzak metastaz varlığı prognozu belirlemede en önemli faktörlerdir (178). Siewert ve arkadaşları Alman Mide Kanseri Çalışması'ında küratif gastrektomi yapılan 1654 hastanın 10 yıllık sonuçlarının analizinde lenf nodu durumu, invazyon derinliği, postoperatif komplikasyon gelişimi, uzak metastaz varlığı ve tümör çapının prognozla ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır (179). Çalışmamızda lenf nodu çıkarılmasının sağkalımı olumlu yönde arttırdığı görülmektedir ($p:0,001$). Ancak metastatik lenf nodu sayısının sağkalıma etkisinde istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p:0,330$). Çalışmamızın retrospektif olması, uygulanan cerrahi tekniğin standardizasyonunun belirgin olmaması böyle bir sonucun ortaya çıkmasına neden olmuş olabilir.

Nagata ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada tümör boyutu ile cerrahi sınırın güçlü bir korelasyon gösterdiği ve mikroskopik pozitif cerrahi sınırların sağkalıma olumsuz yönde etki ettiğini belirtmişlerdir (180).

Çalışmamızda da cerrahi sınıra göre sağkalım süreleri değerlendirildiğinde; cerrahi olmayanların ve cerrahi sınırı R1 olan olguların sağkalım oranı daha düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Cerrahi sınırı R2 olanlarının sayısının azlığı nedeniyle istatistiksel değerlendirilme yapılamadı.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tümörün erkeklerde görülme sıklığı kadınlardan daha fazlaydı 210 olgunun %71,4'ü erkek, %28,6' sı kadın cinsiyette erkek/kadın oranı 2,4/1 literatür ile uyumlu olarak saptandı. Literatüre uygun olarak cinsiyetin sağkalıma etkisinde istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı (p: 0,401).

Olguların 40'ı (% 19,0) ≤49 yaş, 51'i (% 24,3) 50-59 yaş, 71'i (% 33,8) 60-69 yaş, 48'i (% 22,9) ≥70 yaş dağılımında idi. 70 yaş üstü hastalarda düşük nüks oranında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır (p: 0,028).

Tümör yerleşim yerlerine göre değerlendirildiğinde %44,3' ünün distal (antrum), %17,1'inin korpus, %21,4'ünün proksimal (kardia+fundus), %7,1'inin distal ve korpus, %10'unun proksimal+korpus yerleşimli olduğu görüldü. Buna göre literatüre uygun olarak tümör en sık distalde saptandı. Tutulum yerine göre nüks oranında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır (p: 0,703); tutulum yeri Proksimal+korpus ve Korpus+distal olan yani 3.bölgenin yukarısında ve geniş çaplı tümör yerleşimi olan olguların sağkalım oranı daha düşük bulundu (p<0,01).

Yeni metastazlar göz önüne alındığında vasküler invazyon olanda (p:0,029), perinöral invazyon olanda (p:0,015) istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur.

Cerrahi sonrası KT ve RT uygulanan hastalarda literatüre uygun olarak nüks oranında ve sağkalımda istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır (KT için sırasıyla p: 0,009 ve p: 0,001, RT için sırasıyla p: 0,045 ve p: 0,001).

Çıkarılan lenf nodu sayısı literatüre uygun olarak sağkalımı olumlu yönde arttırmaktadır (p:0,001).

Literatüre uygun olarak cerrahi sınıra göre sağkalım süreleri değerlendirildiğinde; cerrahi olmayanların ve Cerrahi sınırı R1 olan olguların sağkalım oranı daha düşük bulundu (p<0,01).

Ülkemizin mide kanseri hakkında bilinçlendirilmesi oldukça önem taşımaktadır. Bu sayede hastaların hem daha erken dönemde başvurmaları hem de tedavilerinin daha etkili ve daha düşük maliyetli olması sağlanacaktır.

Erken evrede yakalanan mide kanseri olgularında sağkalım oranının yüksek olduğu unutulmamalı ve başvuran hastalarda şikayet, muayene bulgusu, laboratuvar değerlerine göre hekimi mide kanseri yönünden kuşkulandıracak herhangi bir durumda mutlaka ileri tetkik yapılması gerekmektedir.

Özellikle genç hastalarda akla gelmemesi ve tanının geç konması nedeniyle mide kanseri agresif seyretmekte olup 40 yaş altı hastalarda uygun semptom ve bulgu veriyorsa mide kanseri akılda bulundurulması gerekli ve uygun hastalarda tarama yapılması önerilmektedir.

Lenf nodu çıkarılmasının mide kanserli hastalarda sağkalıma olumlu yönde etkisi olduğundan cerrahi sırasında mümkün olduğunca lenf nodu çıkarılması, yine sağkalıma olumlu etkisi nedeniyle tümör rezeksiyonunun cerrahi sınır intakt olacak yapılması uygundur.

Mide kanserinde küratif tedavi cerrahidir. İleri evre mide kanserli hastalarda postoperatif dönemde KT ve RT'nin nüks ve sağkalıma olumlu etkileri nedeniyle hastalar bu konu hakkında bilgilendirilmeli ve hastalık evresine uygun mevcut tedavi modülaliteleri konusunda yöreklendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Thomas A, Murray T et al. Cancer statistics, CA Cancer J Clin. 2002; 52(1) : 23–47.
2. Shah MA, Kelsen DP. Gastric cancer: A primer on the epidemiology and biology of the disease and an overview of the medical management of advanced disease. J.atl Compr Canc Netw. 2010; 8: 437-47.
3. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. World J Gastroenterol. 2006; 12: 354-62.
4. Karaoguz H, İçli H. Cancer problem in Türkiye. J Ankara Med School. 1993; 15: 547–558.
5. Macdonald JS, Steele G, Gunderson LL. Cancer principles and practice of oncology, In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer of the stomach. Philadelphia: JB Lippincott Co.1989; 765-99.
6. Maehara Y, Moriguchi S, Sakaguchi Y, et al. Adjuvant chemotherapy enhances long- term survival of patients with advanced gastric cancer following curative resection. J Surg Oncol. 1990; 45: 169-72.
7. Haskell CM, Selch MT, Ramming KP. Stomach. In: Haskell CM, ed. Cancer treatment. Philadelphia: WB Saunders Company. 1990; 217-29.
8. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: Defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. J Clin Oncol. 2006; 24: 2137-2150.
9. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al: Globalcancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin. 2005; 55: 74-108.

10. Toshihiko Doi, Kei Muro, Narikazu Boku et al. Multicenter Phase II Study of Everolimus in Patients With Previously Treated Metastatic Gastric Cancer Presented at the 2009 American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancers Symposium, San Francisco. 5-7 Jan 2009.
11. Garcia M, Jemal A, Ward EM et al. Global Cancer Facts & Figures 2007. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2007
12. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2009. Atlanta: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@nho/documents/document/500809webpdf.pdf>
13. Akdogan RA, Aslan M. Mide Tümörleri. İç: Özden A, Sahin B, Yılmaz U, editör. Gastroenteroloji. Ankara: Türk Gastroenteroloji Vakfı; 2002. s. 107–112, 66
14. Göksel S. Mide Kanserinde etyoloji, Patogenez ve Patoloji. İç: Topuz E, Akyan NF, editör. Sindirim Sistemi kanserleri. İstanbul: İstanbul Onkoloji enstitüsü yayınları; 1998. s. 181–216.
15. Türkdöğän MK. Doğu Anadolu Bölgesinde üst gastrointestinal kanserle- rinde beslenme ve çevre ile ilgili risk faktörleri. Hepato gastroenteroloji sempozyumu 2003.
16. Wong BC, Lam SK, Wong WM. Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: A randomized controlled trial. JAMA; 2004; 291: 187-194.
17. Rocco A, Nardone G. Diet, H pylori infection and gastric cancer: Evidence and controversies. World J Gastroenterol. 2007; 13 (21): 2901-2912.
18. De Stefani E, Correa P, Boffetta P et al. Dietary patterns and risk of gastric cancer: a case-control study in Uruguay. Gastric Cancer. 2004; 7: 211-220.
19. Lochhead P, El Omar EM. Gastric cancer. Br Med Bull. 2008; 85: 87-100.

20. Catalano V, Labianca R, Beretta GD et al. Gastric cancer. *Crit Rev Oncol hematol.* 2005; 54: 209-241.
21. Liu C, Russell RM. Nutrition and gastric cancer risk: An update. *Nutr Rev.* May 2008; 66(5): 237-249.
22. Pelucchi C, Tramacere I, Bertuccio P et al. Dietary intake of selected micronutrients and gastric cancer risk: An Italian case-control study. *Ann Oncol.* Jan 2009; 20(1): 160-165.
23. Binici DN, Koca T, Dursun H. Dietary Habits, Demographical, and Socio-economical Risk Factors of the Newly Diagnosed Gastric Cancers in the Eastern Anatolia Region of Turkey: An Endemic Upper Gastrointestinal Cancer Region. *Dig Dis Sci.* 18 Dec 2008.
24. Devesa SS, Bot WJ, Fraumeni JF. Changing patterns in the incidence oesophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer.* 1998; 83: 2049-53.
25. Chen JY, Lu WW. Analysis of years follow up Information of malignant tumor in industrial system of Guangzhou. *AD Zheng* Nov 2002; 21 (11): 1254 - 8.
26. Kuipers EJ, Gracia-Casanova M, Pena AS et al. Helicobacter pylori serology in patients with gastric carcinoma. *Scand J Gastroentrol.* 1993; (2): 433-37.
27. Landis SH, Murray T, Bolden S et al. Cancer statistics, 1999. *Cancer J Clin.* 1999; 49: 78-80.
28. Munoz N, Coirea P, Cuello C et al. Histologic types gastric cancer in high and low risk areas. *Int J Cancer.* 1968; 3: 809 - 818.
29. Powell J, McConkey CC. Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastric cardia and adjacent sites. *Br J Cancer.* 1990; 62: 440-443.
30. Ruiz B, Correa P, Foniham ETH et al. Antral atrophy, Helicobacter Pylori colonization and gastric pH. *Am J Clin Pathol.* 1996; 105: 96-101.

31. Steevens J, Schouten LJ, Goldbohm RA et al. Alcohol consumption, cigarette smoking and risk of subtypes of oesophageal and gastric cancer: A prospective cohort study. *Gut*. Jan 2010; 59 (1) : 39-48.
32. Gonzalez CA, Pera G, Agudo A et al. Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer*. Nov 20 2003;107 (4): 629-34.
33. Levi S, Beardshail K, Haddad G et al. C. Pylori and duodenal ulcers: The Gastin link. *Lancet*. 1989; 1: 1167-68.
34. Barstad B, Sorensen TI, Tjonneland A et al. Intake of wine, beer and spirits and risk of gastric cancer. *Eur J Cancer Prev*. 2005; 14: 239-243.
35. Yokoyama A, Yokoyama T, Omori T et al. Helicobacter pylori, chronic atrophic gastritis, inactive aldehyde dehydrogenase-2, macrocytosis and multiple upper aerodigestive tract cancers and the risk for gastric cancer in alcoholic Japanese men. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2007; 22: 210–217.
36. Thompson DE, Mabuchi K, Ron E et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: solid tumors. 1958–1987. *Radiat Res*. 1994; 137: 17–67.
37. Etoh T, Kanai Y, Ushijima S et al. Increased DNA methyltransferase 1 (DNMT1) protein expression correlates significantly with poorer tumor differentiation and frequent DNA hypermethylation of multiple CpG islands in gastric cancers. *Am J Pathol*. 2004; 164: 689-699.
38. Kusano M, Toyota M, Suzuki H et al. Genetic, epigenetic, and clinicopathologic features of gastric carcinomas with the CpG island methylator phenotype and an association with Epstein-Barr virus. *Cancer*. 2006; 106:1467-1479.
39. Chandanos E, Lagergren J. Oestrogen and the enigmatic male predominance of gastric cancer. *Eur J Cancer*. Nov 2008; 44 (16) : 2397-2403.

40. Chan AOO, Wong BCY. (2007) Epidemiology of gastric cancer, Up to date, (http://patients.uptodate.com/topic.asp?file=gi_dis/37848 [13.06.2007])
41. Caldas C, Carneiro F, Lynch HT et al. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. *J Med Genet.* 1999; 36: 873-880.
42. Becker KF, Atkinson MJ, Reich U et al. E-cadherin gene mutations provide clues to diffuse type gastric carcinomas. *Cancer Res.* 1994; 54: 3845-3852.
43. Blair V, Martin I, Shaw D et al. Hereditary diffuse gastric cancer: diagnosis and management. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006; 4 : 262-275.
44. Lee JH, Han SU, Cho H et al. A novel germ line juxtamembrane Met mutation in human gastric cancer. *Oncogene.* 2000; 19: 4947-53.
45. Graziano F, Humar B, Guilford P. The role of the E-cadherin gene (CDH1) in diffuse gastric cancer susceptibility: From the laboratory to clinical practice. *Annals of Oncology.* 2003; 14: 1705–1713.
46. El Rifai W, Powell SM. Molecular biology of gastric cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2002; 12: 128–140.
47. Pharoah PD, Guilford P, Caldas C. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology.* 2001; 121: 1348–1353.
48. Graham DY, Schwartz JT, Cain GD et al. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. *Gastroenterology.* 1982; 82: 228–233.
49. Huntsman DG, Carneiro F, Lewis FR et al. Early gastric cancer in young, asymptomatic carriers of germ-line E-cadherin mutations. *N Engl J Med.* 2001; 344: 1904–1909.

50. Giarelli E. Prophylactic gastrectomy for CDH1 mutation carriers. *Clin J Oncol Nurs*. 2002; 6: 161–162.
51. Thyse T, Burchard GD, Nilius M et al. Genomewide linkage analysis identifies polymorphism in the human interferon-gamma receptor affecting *Helicobacter pylori* infection. *Am J Hum Genet*. 2003; 72: 448.
52. Varley JM . Germline TP53 mutations and Li-Fraumeni syndrome. *Hum. Mutat*. March 2003; 21(3): 313–20.
53. Umar A, Boland CR, Terdiman JP et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst*. 2004 Feb 18; 96(4): 261-268.
54. Zhang J, Ahmad S, Mao Y. BubR1 and APC/EB1 cooperate to maintain metaphase chromosome alignment. *J Cell Biol*. 27 Aug 2007; 178 (5): 773-84.
55. Will OC, Hansmann A, Phillips RK et al. Adrenal incidentaloma in familial adenomatous polyposis: a long-term follow-up study and schema for management. *Dis Colon Rectum*. Sep 2009; 52 (9): 1637-44.
56. Brosens LA, van Hattem WA, Jansen M et al. Gastrointestinal polyposis syndromes. *Curr Mol Med*. Feb 2007; 7 (1): 29-46.
57. Spigelman AD, Murday V, Phillips RK. Cancer and the Peutz-Jeghers syndrome. *Gut*. Nov 1989; 30 (11): 1588-90.
58. Davidson NO. Genetic testing in colorectal cancer: Who, when, how and why. *Keio J Med*. Mar 2007; 56 (1): 14-20.
59. Rosner M, Hanneder M, Siegel N et al . The mTOR pathway and its role in human genetic diseases. *Mutat Res*. Sep-Oct 2008; 659 (3): 284-92.
60. Webb PM, Forman D. *Helicobacter pylori* as a risk factor for cancer. *Baillieres Clin Gastroenterol*. 1995; 9: 563–82.

61. Danesh J. Helicobacter pylori infection and gastric cancer: systematic review of the epidemiological studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999; 13: 851-856.
62. Asaka M, Tekeda H, Sugiyama T et al. What role does Helicobacter pylori play in gastric cancer? *Gastroenterology.* 1997; 113: 56-60.
63. Bagatur NY: H. Pylori eradikasyonunun MALT üzerine etkisinin değerlendirilmesi İ. Ü. Ç. T. F iç hastalıkları ABD Gastroenteroloji bilim dalı yan dal uzmanlık tezi 1997.
64. Correa P. Human Gastric Carcinogenesis: A multistep and Multifactorial Process, First American Cancer society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Research.* 1992; 52: 6735-40.
65. Chiba T, Marusawa H, Seno H et al. Mechanism for gastric cancer development by Helicobacter pylori infection. *J Gastroenterol Hepatol.* Aug 2008; 23 (8 Pt 1): 1175-1181.
66. Mbulaiteye SM, Hisada M, El-Omar EM. Helicobacter Pylori associated global gastric cancer burden. *Front Biosci.* 1 Jan 2009; 14: 1490-1504.
67. McNamara D, El-Omar E. Helicobacter pylori infection and the pathogenesis of gastric cancer: A paradigm for host-bacterial interactions. *Dig Liver Dis.* Jul 2008; 40 (7): 504-9.
68. Hatakeyama M. Helicobacter pylori and gastric carcinogenesis. *J Gastroenterol.* 2009; 44 (4): 239-248.
69. Lopez VY, Ponce LS, Castillo RG et al. High diversity of vacA and cagA Helicobacter pylori genotypes in patients with and without gastric cancer. *PLoS ONE.* 2008; 3 (12): e3849.
70. Plummer M, van Doorn LJ, Franceschi S, Kleter B, Canzian F, Vivas J, Lopez G, Colin D, Munoz N, Kato I. Helicobacter pylori cytotoxin-associated genotype and gastric precancerous lesions. *J Natl Cancer Inst.* 5 Sep 2007; 99 (17): 1328-1334.

71. Venerito M, Kuester D, Wex T et al. The long-term effect of *Helicobacter pylori* eradication on COX-1/2, 5-LOX and leukotriene receptors in patients with a risk gastritis phenotype--a link to gastric carcinogenesis. *Cancer Lett.* 8 Nov 2008; 270 (2): 218-228.
72. Tanko MN, Manasseh AN, Mandong BM et al. Relation between *Helicobacter pylori*, inflammatory (neutrophil) activity, chronic gastritis, gastric atrophy and intestinal metaplasia. *Niger J Clin Pract.* Sep 2008; 11 (3): 270-274.
73. Wu AH, Yang D, Pike MC. A meta analysis of soyfoods and risk of stomach cancer: The problem of potential confounders. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000; 9: 1051-1058.
74. Graham S, Haughey B, Marshall J et al. Diet in epidemiology of gastric cancer. *Nutr. Cancer.* 1990;13: 19-34.
75. Fukase K, Kato M, Kikuchi S et al. 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.* 2 Aug 2008; 372 (9636): 392-7.
76. Ito M, Takata S, Tatsugami M et al. Clinical prevention of gastric cancer by *Helicobacter pylori* eradication therapy: A systematic review. *J Gastroenterol.* 2009; 44 (5): 365-371.
77. De Vries AC, Kuipers EJ. Review article: *Helicobacter pylori* eradication for the prevention of gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther.* Dec 2007; 26 Suppl 2: 25-35.
78. Cheung TK, Wong BC. Treatment of *Helicobacter pylori* and prevention of gastric cancer. *J Dig Dis.* Feb 2008; 9 (1): 8-13.
79. Leja M, Dumitrascu DL. Should we screen for *Helicobacter pylori* to prevent gastric cancer? *Dig Dis.* 2007; 25 (3): 218-21.

80. Xie F, O'Reilly D, Ferrusi IL, et al. Illustrating economic evaluation of diagnostic technologies: Comparing Helicobacter pylori screening strategies in prevention of gastric cancer in Canada. *J Am Coll Radiol*. May 2009; 6 (5): 317-323.
81. Kokkola A, Sipponen P, Arkkila P et al. Does the eradication of Helicobacter pylori delay the diagnosis of gastric cancer? *Scand J Gastroenterol*. 2008; 43 (12): 1456-1460.
82. Talley NJ. Is it time to screen and treat H pylori to prevent gastric cancer? *Lancet*. Aug 2008; 2;372 (9636): 350-352.
83. Romero-Gallo J, Harris EJ, Krishna U et al. Effect of Helicobacter pylori eradication on gastric carcinogenesis. *Lab Invest*. Mar 2008; 88 (3): 328-336.
84. Ersoy G: Mide karsinomlarında Epstein-Barr virüs varlığının in situ hibridizasyon yöntemi ile araştırılması; p53 ve EBV ekspresyonlarının histopatolojik özelliklerle ilişkisi. İÜ Cerrahpasa Tıp Fakültesi Patoloji ABD tezi Sayfa 24, 1999.
85. Correa P. Clinical implications of recent development in gastric cancer pathology and epidemiology. *Semin Oncol*.1985; 12: 2-10.
86. Keighley MRB, Youngs D, Poxon V et al. Intra-gastric N-nitrosation is unlikely to be responsible for gastric cancer developing after operations for duodenal ulcer. *Gut*.1984; 25: 238-45.
87. Semba S, Yokozaki H, Yamamoto S et al: Microsatellite instability, In: Scharah GJ, Sobola GM, Sanderson M et al: Gastric juice ascorbic acid effects of disease and implication for gastric carcinogenesis. *Am J Clin Nutr*.1991; 53(suppl 1): 2875-2939.
88. Kelley JR, Duggan JM. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *Journal of Clinical Epidemiology*.2003; 56: 1-9.
89. Demirer T, Icli F, Uzunalimoglu Ö et al. Diet and stomach cancer incidence: A case-control study in Turkey. *Cancer*. 1990; 65: 2344–2348.

90. Göksel S, Filizel F, Aksoy F. Menetrier Hastalığı. *Türk Patoloji Dergisi*.1991; 7: 39-41.
91. Türkdoğan KM, Dağoglu G, Akman N et al. Dietary benzo(a)pyrene and 1, 2-benzanthracene levels in an endemic upper gastrointestinal (oesophageal and gastric) cancer region of Turkey. *J Nutr Environ Med*. 2003; 13: 103–108.
92. Türkdoğan KM, Testereci H, Akman N, et al. Dietary nitrate and nitrite levels in an endemic upper gastrointestinal (esophageal and gastric) cancer region of Turkey. *Turk J Gastroenterol*. 2003; 14: 50–53.
93. Mulholland MW. Gastric Neoplasms. In: Mulholland MW, Lillemoe KD, Doherty GM, Maier RV, Upchurch GR, editors. *Greenfield's Surgery*, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2006; s 743-755.
94. Tersmette AC, Offerhaus GJ, Tersmette KW et al. Meta-analysis of the risk of gastric stump cancer: Detection of high risk patient subsets for stomach cancer after remote partial gastrectomy for benign conditions. *Cancer Res*.1990; 50: 6486-9.
95. Roger D and Parakrama C. Gastric Neoplasms, In: Parakrama Chandrasoma, editor. *Gastrointestinal Pathology 1 st ed*. Appliton and Lange, 1999; Chapter 5: 105-144.
96. Bedossa P, Lemigre G, Martin ED. Histochemical study of mucosubstance in carcinoma of the gastric remnant. *Cancer*. 1987; 60: 2224-7.
97. Meister H, Holubarch CH, Hafercamp O, et al. Gastritis, intestinal metaplasia and dysplasia versus benign ulcer in stomach and duodenum and gastric carcinoma: A histographical study. *Pathol Res Praet*. 1979; 164: 259-269.
98. Antonioli DA. Precursors of gastric carcinoma: A critical review with a brief description of early gastric cancer. *Hum Pathol*. 1994; 25: 994-1005.

99. Peek R, Miller GG, Tham KT et al. Heightened inflammatory response and cytokine expression in vivo to CagA +Helicobacter pylori strains. *Lab Invest.* 1995; 71: 1237-41.
100. Houben GMP, Stockbrugger RW: Bacteria in etiopathogenesis of gastric cancer. A review. *Scand J Gastroenterol.* 1995; suppl 212: 13-18
101. Parsonnett J, Friedman GD, Vandessteen DP et al. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 1127.
102. Wanebo H, Kennedz B, Chmiel J et al. Cancer of the stomach: a patient care study by American College of Surgeons. *Ann Surg.* 1993;218,5: 583-592.
103. Hohenberger P, Gretschel S. Gastric cancer. *Lancet.* 2003; 362: 305-315.
104. Ho SB, Tumors of the Stomach and Small Intestine, Current Diagnosis and Treatment. *Gastroenterology.* 2003; 2. th edn: 389-406.
105. Luk GD. Tumors of the Stomach, Gastrointestinal and Liver disease. Pathophysiology, Diagnosis, Treatment. 1998; 733-757.
106. Boland CR, Scheiman JM. Tumors of the Stomach, Textbook of gastroenterology. Lippincott, 1995; 2nd edn: 1494-1523.
107. Longo WE, Zucher KA, Zdon MJ et al. Detection of Early Gastric Cancer in an Agressive Endoscopy unit. *Am Surg.* 1989; 55: 100-104.
108. Inoue H. Treatment of esophageal and gastric tumors. *Endoscopy.* 2001; 33: 119-125.
109. Byrne DJ, Browning MC, Cuschieri A. CA 72-4:A new tumor marker for gastric cancer. *Br J Surg.* 1990; 77: 1010-3.
110. Sano T, Okuyama T, Kobori O et al. Early Gastric Cancer Endoscopic Diagnosis of Depth of Invasion, *Digestive Disease and Sciences,* 1990; 35: 1340-1344.

111. Feig BW, Berger DH, Fuhrman GM. Anderson Surgical Oncology Handbook, In: The M. D. editor. . Texas: Lippincott Williams & Wilkins, 2006; 4th ed, s: 205-36.
112. Al RWB, Abdalla EK, Ahmed SA et al. M.D. Anderson Hand Book of Surgical Oncology Gastric cancer, In: Feig BW, Berger DH, Fuhrman GM, editors. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2006. s 205-240.
113. Harrison JD, Fielding JW. Prognostic Factors for Gastric Cancer influencing Clinical Practice. *World J Surg.* 1995;19: 496-500.
114. Roder JD, Böttcher K, Siewert JR, et al. Prognostic factors in gastric carcinoma. *Cancer*, 72: 2089-97, 1993
115. Teruo E, Yasuo T, Motoo Y et al. Gastric Cancer in Young Patients. *American College of Surgeons.*1999; 188: 22-26.
116. Miller BA, Ries LAG, Hankey BF et al. *Cancer Statistics Review.* National Cancer Institute. 1992; 23: 1-9.
117. Maehara Y, Watanabe A, Kakeji Y. Prognosis for surgically treated gastric cancer patients is poorer for women than men in all patients under age. *Br J Cancer.* 1992; 65: 417-420.
118. Brown LM, Swanson CA, Gridley G et al. Adenocarcinoma of the esophagus: role of obesity and diet. *J Natl Cancer Inst.*1999; 4: 85-92.
119. 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.
120. Hyung W, Noh S, Shin D et al. Adverse Effect of Perioperative Transfusion on Patients With Stage III and IV Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2002; 9: 5-12.
121. David N. Lewin and Klaus J. Lewin. *Modern Surgical Pathology*, In: Weidner N, Cote RJ, Suster S, Weiss LM, editors, *Malignant Adenocarcinoma Stomach.* 1 th ed.Saunders: 2003. s 672-680.

122. Otsuji E, Yamaguchi T, Sawai K et al. Regional Lymph Node Metastasis as Predictor of Peritoneal Carcinomatosis in Patients With Borrmann Type IV Gastric Carcinoma. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94: 434-7.
123. Adachi Y, Oshiro T, Mori M et al. Tumor Size as a Simple Prognostic Indicator for Gastric Carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 1997; 4: 137-140.
124. 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: 2015-2021.
125. Piso P, Werner U, Lang H et al. Proximal Versus Distal Gastric Carcinoma. What are the Differences? *Ann Surg Oncol.* 2000; 7: 520-25.
126. Pacelli F, Papa V, Caprino P et al. Proximal Compared With Distal Gastric Cancer: Multivariate Analysis of Prognostic Factors. *Am Surg.* 2001; 67: 697-703.
127. Samson PS, Escovidal LA, Yrastorza S et al. Re-study of Gastric Cancer: Analysis of Outcome. *World J Surg.* 2002; 26: 428-33.
128. Maehara Y, Oshiro T, Baba H et al. Lymphatic invasion and potential for tumor growth and metastasis in patients with gastric cancer. *Surgery.* 1995; 117: 380-5.
129. Salvon HIC, Cady B, Nikulasson S et al. Shifting proportions of gastric adenocarcinomas. *Arch Surg.* 1994; 129: 381-9.
130. Kikuyama S, Orikasa H, Oyama R et al. A unique early gastric tubular adenocarcinoma arising from a pre-existent carcinoid tumor in a patient with a more than 20-year history of type A gastritis: an immunohistochemical and ultrastructural study. *J Submicrosc Cytol Pathol.* 2002; 34: 109-14.
131. Kim JP, Lee JH, Kim SJ et al. Clinicopathologic characteristics and prognostic factors in 10783 patients with gastric cancer. *Gastric Cancer.* 1998; 1: 125-33.

132. Moritani S, Sugihara H, Kushima R et al. Different roles of p53 between Epstein Barr virus positive and negative gastric carcinomas of matched histology. *Virchows Arch.* 2002; 440: 367-75.
133. Allgayer H, Heiss M, Schildberg W. Prognostic Factors in Gastric Cancer. *Br J Surg.*1997; 84: 1651-60.
134. Cuschieri A, Fayers P, Fielding J, et al. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomized trial. *Lancet.*1996; 347: 995-9.
135. 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.
136. Stemmermann G, Heffelfinger SC, Noffsinger A, et al: The molecular biology of esophageal and gastric cancer and their precursors: oncogenes, tumor suppressor genes and growth factors. *Hum Pathol.* 1994; 25: 968-81.
137. Wu MS, Shun CTT, Wang HP et al. Genetic alterations in gastric cancer: Relation to histological subtypes, tumor stage and H. Pylori infection. *Gastroenterology.* 1997; 112: 1457-1465.
138. Hibi K, Mitomi H, Kotzumi W, Tanabe S, Saigenji K, Okayasu I: Enhanced cellular proliferation and p53 accumulation in gastric mucosa chronically infected with H Pylori. *Am J Clin Pathol.*1997; 108: 26-34.
139. Sasano H, Date F, Imatani A et al. Double immunostaining for c-erb-B2 and p53 in human stomach cancer. *Hum Pathol.*1993; 25: 584-589.
140. Kakeji Y, Korenaga D, Tsujitani S et al: Predictive value of Ki-67 and Argyrophilic nucleolar organizer region staining for lymph node metastasis in gastric cancer *Cancer Research.*1991; 51: 3503-3506.

141. Igarashi H, Takahashi S, Ishivama N et al. Is *Helicobacter pylori* a causal agent in gastric Carcinoma? (abstract). *Irish J Med Sci.* 1992; 161 (Suppl 10): 69.
142. Tsujimoto Y, Finger LR, Yunis J. Cloning of the chromosome breakpoint of neoplastic B cells with the t(14;18) chromosome translocation. *Science* 1984, 226: 1097- 1099.
143. Lauwers GY, Scott GV, Hendricks J et al. Immunohistochemical evidence of aberrant bcl-2 protein expression in gastric epithelial displasia. *Cancer.* 1994; 73: 2900- 2904.
144. Pan Z, Van der Hulst RWM, Tytgat GNJ et al. Relation between Vac A subtypes, cytotoxin activity and disease in *Helicobacter Pylori* infected patients from the Netherlands. *The Am J Gastroenterol.* 1999; 94(6), 1517-1521.
145. Guilford P. E-cadherin down regulation in cancer: fuel on the fire. *Mol Med Today.* 1999; 4, 172-177.
146. Terres AM, Pajares JM, Ahern S et al. H. Pylori infection is associated with down regulation of E-cadherin, a molecule involved in epithelial cell adhesion and proliferation control. *J Clin Pathol.* 1998; 5, 410-412.
147. Kajitani T. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. Part I. Clinical classification. *Jpn J Surg.* 1981; 11: 127.
148. Sayek İ. *Temel Cerrahi*, 1.baskı. Ankara: Güneş Kitabevi. 1991; 705-713.
149. John CL, Peter PL *Gastric Cancer: Diagnosis and Treatment Options.* *Am Fam Physician.* 2004; 69 (5): 1133-1140.
150. Leichman L, Silberman H, Leichman CG et al. Preoperative systemic chemotherapy followed by adjuvant postoperative intraperitoneal therapy for gastric cancer: University of Southern California pilot program. *J Clin Oncol.* 1992; 10: 1933-1942.

151. Ajani JA, Mayer RJ, Ota DM et al. Preoperative ve postoporetive combination chemotherapy for potentially resectable gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 1993; 85: 1839-1844.
152. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, et al. Subtotal versus gastrectomy for gastric cancer: Five year survival rates in a multicenter randomized italian trial. Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. *Ann Surg.*1999; 230: 170-178.
153. Ito H, Clancy TE, Osteen RT et al. What is the optimal surgical approach? *J Am Coll Surg.* 2004; 199: 880-886.
154. Yu W, Choi GS, Chung HY. Randomized clinical trial of splenectomy versus splenic preservation in patients with proximal gastric cancer. *Br J Surg.* 2006; 93: 559-563.
155. Katijani T. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. Part I. Clinical classification. *Jpn J Surg.* 1981; 11: 127-139.
156. Bonenkamp JJ, Hermas J, Sasako M et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med.* 1999; 340: 908-914.
157. Hull MJ, Mino-Kenudson M, Nishioka NS et al. Endoscopic mucosal resection. An improved diagnostic procedure for early gastroesophageal epithelial neoplasm. *Am J Surg Pathol.* 2006; 30: 114-118.
158. Valentini V, Celini F, Minsky BD et al. Survival after radiotherapy in gastric cancer: Systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2009; 92: 176-183.
159. Sahin M et al. Our experience of gastrectomy for gastric cancer. *Bidder Tıp Bilimleri Dergisi.* 2010; 2(1) : 20-26.
160. Mansfield PF, Lowy AM, Feig BW et al. Preoperative chemoradiation for potentially resectable gastric cancer. *J Of Clin Oncol.* 2004; 22(14) : 2774-2780.

161. Abraham J, Allegra CJ, Gulley J. Bethesda handbook of clinical oncology. Second edition, 2009; 5: 78-89
162. Tuncer I. The distribution of gastrointestinal cancers in region of lake van. *Klin Gastroenterohepatoloji*. 2003; 14: 161-166.
163. Aesun S, Jeongseon K, Sohee P. Gastric Cancer Epidemiology in Korea *J Gastric Cancer*. September 2011; 11(3): 135–140.
164. Cecilia M. Fenoglio P, *Gastrointestinal Pathology An Atlas and Text Third Edition*. 2008; 135–269.
165. Akbudak HI, Metastatik Mide Kanserde Sisplatin, Epirubisin ve Urasil Tegafur Kemoterapisinin Etkinliğinin Retrospektif Değerlendirilmesi. *Erciyes Tıp Dergisi*. 2010; 32: 19-22.
166. Kamer A. Outcomes of surgical therapy and prognostic factors in spontaneous gastric tumor perforation. *Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery*. 2009;15(6): 571-578.
167. Kato Y, Kitagawa T, Nakamura K et al. Changes in the histologic types of gastric carcinoma in Japan. *Cancer*.1981; 48: 2084-7.
168. Jon RK, John MDC. Gastric cancer epidemiology and risk factors, *Journal of Clinical Epidemiology*, 2003; 56: 1–9.
169. Dittmar Y, Rauchfuss F, Götz M, Scheuerlein H et al. impact of Clinical and Pathohistological Characteristics on the Incidence of Recurrence and Survival in Elderly Patients with Gastric Cancer *World J Surg*. 29 Dec.2011; 36: 338-345.
170. Ji Yoon Choi, Tae Kyung Ha, and Sung Joon Kwon et al. Clinicopathologic Characteristics of Gastric Cancer Patients according to the Timing of the Recurrence after Curative Surgery *J Gastric Cancer*. 2011 March; 11(1): 46–54.

171. Macdonald JS, Smalley SR, 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: 725–730.
172. Zhang XF, Huang CM, Lu HS, et al. Surgical treatment and prognosis of gastric cancer in 2,613 patients. *World J Gastroenterol.* 1 Dec 2004; 10 (23): 3405-8.
173. Patel PR, Yao JC, Hess K et al. Effect of timing of metastasis/disease recurrence and histologic differentiation on survival of patients with advanced gastric cancer. *Cancer.* 15 Nov 2007;110 (10): 2186-90.
174. Rohatgi PR, Yao JC, Hess K et al. Outcome of gastric cancer patients after successful gastrectomy: Influence of the type of recurrence and histology on survival *Cancer.* 1Dec 2006; 107(11): 2576-80.
175. Seshadri RA, Jayanand SB, Ranganathan R. Prognostic factors in patients with node-negative gastric cancer: an Indian experience. *World J Surg Oncol.* May 2011; 10; 9: 48-53.
176. Santiago JMR, Muroz E, Marti M, et al. Metastatic lymph node ratio as a prognostic factor in gastric cancer. *EJSO,* 2005; 31: 59-66.
177. Persiani R, D'ugo D, Rausei S et al . Prognostic indicators in locally advanced gastric cancer treated with preoperative chemotherapy and D2 gastrectomy. *J Surg Oncol.* 2005; 89: 227-36.
178. Asoglu O, Karanlik H, Parlak M et al. Metastatic Lymph node ratio is anIndependent Prognostic factor in Gastric Cancer, *Hepatogastroenterology.* 2009; 56 (91-92), 908-913.
179. Siewert JR, Böttcher K, Stein JH et al. Relevant prognostic factors in gastric cancer ten years result of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg.*1998; 228: 449-461.
180. Nagata T, Ichikawa D, Komatsu S et al. Prognostic impact of microscopic positive margin in gastric cancer patients. *J Surg Oncol.* Nov 2011; 1: 104(6): 592-7.

