

**T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**METASTATİK MİDE KANSERİ TANISI ALMIŞ
HASTALARDA SAĞKALIM SÜRESİ ÜZERİNE
ETKİ EDEN FAKTÖRLER**

UZMANLIK TEZİ

Dr. ÖZNUR YAĞMURKAYA

ARALIK-2017

**T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**METASTATİK MİDE KANSERİ TANISI ALMIŞ
HASTALARDA SAĞKALIM SÜRESİ ÜZERİNE
ETKİ EDEN FAKTÖRLER**

UZMANLIK TEZİ

Dr. ÖZNUR YAĞMURKAYA

DANIŞMAN

DOÇ. DR. İLHAN HACİBEKİROĞLU

ARALIK-2017

TEZ ONAYI

‘METASTATİK MİDE KANSERİ TANISI ALMIŞ HASTALARDA SAĞKALIM SÜRESİ ÜZERİNE ETKİ EDEN FAKTÖRLER’ isimli tez konusu Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından 03/08/2016 tarih ve 71522473/050.01.04/146 sayılı oturumda görüşülen karar ile etik kurallara uygun görüldü.

Dr. Öznur YAĞMURKAYA
24.12.2017/ İmza

BEYAN

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay olarak hazırlanmıştır (Tarih: 03/08/2016, Sayı: 71522473/050.01.04/146). Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih:

21/12/2017

Öznur YAĞMURKAYA

İmza

TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitim sürem boyunca bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Ali TAMER, Prof. Dr. İhsan USLAN, Prof. Dr. Hakan CİNEMRE, Prof. Dr. Erkan PARLAK, Doç. Dr. Savaş SİPAHİ, Doç. Dr.Ceyhun VARIM'a; tezimin her aşamasında emeği geçen sayın Doç. Dr. İlhan HACİBEKİROĞLU ve Doç. Dr.Cemil BİLİR'e, uzmanlık eğitimim boyunca her zaman birlikte çalışmaktan mutlu olduğum asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personeline, eğitim hayatım boyunca ve bu tez sürecinde yanımda olan canım annem ve babama, desteğini ve sevgisini hep yanımda hissettiğim sevgili eşim Orhan YAĞMURKAYA' ya teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla
Dr. Öznur YAĞMURKAYA

İÇİNDEKİLER

ONAY	i
BEYAN	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMAVE SİMGELER	vi
ŞEKİLLER	viii
TABLolar	ix
ÖZET	x
SUMMARY	xii
1.GİRİŞVEAMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.Midenin Embriyolojisi	3
2.2. Midenin Anatomisi	3
2.2.1. Midenin Bölümleri	4
2.2.2. Midenin Damarları ve Lenfatik Drenajı	4
2.2.2.1 Arterleri	4
2.2.2.2 Venleri	5
2.2.2.3. Lenfatikleri	6
2.2.3. Midenin Duvar Yapısı	8
2.3. Mide Kanserinin Tarihçesi	8
2.4. Epidemiyoloji ve İnsidans	10
2.5. Mide Kanserinde Risk Faktörleri	12
2.5.1. Çevresel Faktörler	14
2.5.2. Genetik Faktörler	18
2.5.3. Prekürsör Faktörler	20
2.6. Mide Kanserinde Tanı Ve Görüntüleme	22
2.7. Tarama	24
2.8. Klinik Bulgular	25
2.9. Mide Kanserinde Evreleme	26
2.9.1. TNM Evreleme Sistemi	27

2.9.2. Japon Evreleme Sistemi	29
2.9.3. Siewert Evreleme Sistemi	32
2.10. Mide Tümörlerinin Sınıflandırılması	32
2.11. Erken Ve İleri Mide Kanserleri	37
2.12. Mide Tümörlerinde Diferansiyasyon	37
2.13. Mide Kanserlerinin Yayılım Şekilleri	38
2.14. Mideye Metastaz Yapan Tümörler	39
2.15. Mide Kanserinde Tedavi	39
2.15.1. Cerrahi Tedavi	40
2.15.2. Neoadjuvan Tedavi	43
2.15.3. Adjuvan Tedavi	45
2.15.4. Metastatik Hastalıkta Tedavi	48
2.16. Prognostik Faktörler	48
2.16.1. Hastaya Ait Faktörler	49
2.16.2. Tümör İle İlişkili Faktörler	50
2.16.3. Tedavi İle İlişkili Faktörler	51
3. GEREÇ VE YÖNTEM	53
4. BULGULAR	55
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	67
KAYNAKÇA	75

KISALTMALAR

AJCC	: Amerikan Kanser Ortak Komitesi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CEA	: Karsinoembriyonik Antijen
EBV	: Epstein-Barr Virüs
ECF	: Epirubisin, Sisplatin ve 5-Florourasil
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
ELF	: Etoposit, Lökoverin ve 5-Florourasil
EUS	: Endoskopik Ultrasonografi
FAMTX	: 5-Florourasil, Doksorubisin ve Metotreksat
FAP	: Familial Adenomatöz Polipozis
GCF	: Granulocyte Stimulating Factor
GÖR	: Gastroözofageal Reflü
GSK	: Genel Sağlıkım
HP	: Helicobacter Pylori
HNPCC	: Herediter Non-Polipozis Kolorektal Kanser
İPKT	: İntraperitoneal Kemoterapi
KRT	: Kemoradyoterapi
KT	: Kemoterapi
MMK	: Metastatik Mide Kanseri
NNC	: N-nitrozo Bileşikleri
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PSK	: Progresyonsuz Sağlıkım

RT	: Radyoterapi
RECIST	: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
UIAC	: Uluslararası Kansere Karşı Birlik
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
5-FU	: 5-Florourasil

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Midenin Arterleri5
Şekil 2.2. Midenin Venleri6
Şekil 2.3.T evresinin Şematik Gösterimi27
Şekil 2.4. Mide Kanserinde Tedavi Yaklaşımı40
Şekil 4.1. ECOG PS' nin PSK ve GSK Verileri İçin Kaplan Meier Grafikleri.....	58
Şekil 4.2. Kilo Kaybına Göre, PSK ve GSK Verileri İçin Kaplan Meier Grafikleri.....	59
Şekil 4.3. Metastatik Organ Sayısına Göre, PSK ve GSK Verileri İçin Kaplan Meier Grafikleri60
Şekil 4.4. Periton Tutulumuna Göre, PSK ve GSK İçin Kaplan Meier Grafikleri.....	61
Şekil 4.5. Metastatik Aşamada Palyatif Gastrektomiye Göre, PSK ve GSK İçin Kaplan Meier Grafikleri61
Şekil 4.6. Kemoterapi Sonrası Genel Yanıt Oranlarına Göre, PSK ve GSK İçin Kaplan Meier Grafikleri62

TABLULAR

Tablo 2.1. Mide Kanseri Risk Faktörleri	13
Tablo 2.2. Ailevi Mide Karsinomu Sendromları ve Tanı Kriterleri	19
Tablo 2.3. Mide Kanserinde Semptomlar	26
Tablo 2.4. TNM Evreleme Sistemi	28
Tablo 2.5. Mide Kanserinde Japon Evreleme Sistemi	30
Tablo 2.6. Mide Kanserinde WHO Sınıflandırması	34
Tablo 2.7. NCCN Tarafından Önerilen Perioperatif KT Rejimleri.....	44
Tablo 4.1. Hastaların Demografik ve Histopatolojik Özelliklerine Göre Dağılımı (1).....	56
Tablo 4.2. Hastaların Demografik ve Histopatolojik Özelliklerine Göre Dağılımı (2).....	57
Tablo 4.3. Demografik ve Histopatolojik Özelliklerin PSK ve GSK Üzerine Etkilerinin Karşılaştırmalı Değerlendirilmesi (1)	63
Tablo 4.4. Demografik ve Histopatolojik Özelliklerin PSK ve GSK Üzerine Etkilerinin Karşılaştırmalı Değerlendirilmesi (2)	64
Tablo 4.5. İkili ve Üçlü Kombinasyon KT Rejimleri Sonrası Gelişen Toksisitelerin Karşılaştırmalı Değerlendirilmesi	66

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Mide kanseri, tüm dünyada kansere bağlı ölümlerin en önemli nedenlerinden birisidir. Metastatik mide kanseri hastaları gerek demografik özellikleri, gerek ise de tümör yerleşimi, histopatolojik karakteri ve tedaviye yanıt açısından heterojen bir grubu oluşturmaktadır. Çalışmada metastatik mide kanseri tanısı alan hastalarda progresyonsuz ve genel sağkalıma etki eden faktörleri değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmada 2010-2017 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda takip edilen 18 yaş üzeri, histolojik olarak doğrulanmış mide adenokarsinom tanısı almış, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) 2 veya daha düşük, en az bir ölçülebilir metastatik lezyonu olan, yeterli hematolojik, hepatik ve renal fonksiyonlara sahip, periferik nöropati anamnezi olmayan 199 hastanın tedavi ve takip verileri hasta dosyalarından elde edilerek retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmada, cinsiyet, yaş, ECOG performans değerleri, kilo kaybı öyküsü, palyatif total gastrektomi öyküsü gibi demografik verilerin, tümörün histopatolojik özellikleri, primer tümör lokalizasyonu, tutulan organ sayısı gibi prognostik faktörlerin ve uygulanan kombinasyon KT rejimlerinin ve rejimler ile ilişkili gözlenen grade 3-4 toksisitelerin, medyan progresyonsuz sağkalım ve medyan genel sağkalım üzerine etkileri istatistiksel olarak değerlendirildi.

BULGULAR: Bu hastalardan 142 (%71,4) 'si erkek, 57 (%28,6) ' si kadındı. Hastaların 77 (%38,7) ' sine ikili kombinasyon KT rejimi, 122 (%61,3) ' sine üçlü kombinasyon KT rejimi uygulandı. ECOG PS 0-1 olan, grade iyi-orta olan, periton tutulumu olmayan, palyatif gastrektomi yapılan ve Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) kriterlerine göre yanıt alınan hastaların medyan progresyonsuz sağkalım süreleri istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha uzun

olarak saptandı. ECOG PS 0-1, kilo kaybı olmayan, tek organ tutulumu olan, periton tutulumu olmayan ve RECIST kriterlerine göre yanıt alınan hastaların medyan genel sağkalım süreleri de istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha uzun saptandı. Üçlü kombinasyon kemoterapi alan grupta febril nötropeni ve grade 3-4 bulantı insidansı istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha fazla görüldü.

SONUÇ: Çalışmamızda sağkalım süresi üzerine etkili olan ECOG PS, kilo kaybı, tutulan organ türü ve sayısı gibi birçok faktör saptandı. Prognostif ve prediktif faktörlerin belirlenmesi ile gereksiz tedavilerin oluşturabileceği maliyet artışı ve tedavi ile ilişkili morbidite ve mortalite önlenirken, tedavilere yanıt verebileceği öngörülen hasta alt grupları belirlenebilmektedir. Çalışmamız, her metastatik mide kanseri (MMK) tanısı alan hastaya aynı tedaviyi uygulamaktansa prognostik faktörler temelinde bireyselleştirilmiş yaklaşımların önemini vurgulamak açısından dikkate değer niteliktedir.

Anahtar kelimeler: Metastatik mide kanseri, progresyonsuz sağkalım, ortalama sağkalım, kemoterapi, toksisite

SUMMARY

INTRODUCTION AND PURPOSE: Gastric cancer is one of the most important causes of cancer-related deaths in world. Metastatic gastric cancer (MGC) patients constitute a heterogeneous group in terms of their demographic characteristics, as well as tumor location, histopathologic character and treatment response. We aimed to evaluate the factors affecting overall survival without progression in patients who are determined metastatic gastric cancer in this study.

MATERIALS AND METHODS: In this study the patients followed up in Sakarya University Training and Research Hospital Medical Oncology Degree between 2011-2017, treatment and follow-up data of 199 patients older than 18 years old, ECOG PS 2 or less, at least one measurable metastatic lesion with a histologically confirmed gastric adenocarcinoma diagnosis with normal hepatic, hematological and renal functions without peripheral neuropathy anamnesis were retrospectively evaluated from patient files. Demographic data such as gender, age, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS), weight loss story, palliative total gastrectomy story, prognostic factors such as tumor histopathologic features, primary tumor localization, number of organs involved, and grades 3-4 associated with the applied combination CT regimens and regimens toxicities, median progression-free survival and median overall survival were assessed statistically in the study.

RESULTS: 142 (71.4%) patients in this research were male and 57 (28.6%) patients were female. 77 (38.7%) patients were treated with a double combination of CT regimen and 122 (61.3%) with a triple combination CT regimen. Patients whose median progression-free survival times and ECOG PS of 0-1, grade good-moderate, no peritoneal involvement, palliative gastrectomy, and responded to Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) criteria were determined statistically

significantly longer. Patients whose median overall survival times ECOG PS 0-1, no weight loss, single organ involvement, no peritoneal involvement, and responded to RECIST criteria were also found statistically significantly higher.

In triple combination chemotherapy group, it was seen that the incidence of febril neutropenia and grade 3-4 nausea was statistically significantly higher.

CONCLUSION : In our study, many factors such as ECOG PS, weight loss, type and number of organs affected were found to be effective on survival. Determination of prognostic and predictive factors can prevent the cost increase and treatment-related morbidity and mortality and also caused by unnecessary treatments, and the patient subgroups predicted to be able to respond to treatments can be determined. Our study is remarkable in terms of emphasizing the importance of individualized approaches based on prognostic factors in performing the same treatment for a patient who is diagnosed with any metastatic gastric cancer.

Keywords: Metastatic gastric cancer, progression free survival, mean survival, chemotherapy, toxicity

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde kanser, kişisel, toplumsal ve ekonomik kayıplara yol açan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Mide kanseri ise tüm dünyada sık görülen ve toplum sağlığını tehdit eden önemli hastalıklar arasında yer almaktadır. Gelişmiş batı ülkelerinde insidansı ve mortalitesi azalmış olmakla birlikte, hala tüm dünyada görülme sıklığı açısından 4. sırada, kansere bağlı ölümlerde ise 2. sıradadır (Nagini 2012, Hu et al. 2012). Ülkemizde kansere bağlı ölümlerde erkeklerde 2. kadınlarda ise 3. sırada yer almaktadır (Yalçın 2009).

Özellikle ilerleyen yaş ile birlikte insidansı artan mide kanseri, Japonya gibi toplum taramaları sık ve düzenli yapılan ülkelerde erken evrede teşhis edilebilse de, batı ülkeleri ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde ise toplum taramalarının az ve yetersiz olması nedeniyle genellikle ileri evrelerde tanı almaktadır (Yalçın 2009).

Etiyolojisinde genetik yatkınlıktan çevresel maruziyetlere, prekürsör mide lezyonlarından diyet kadar birçok faktör bulunan mide kanserinde, tek küratif tedavi seçeneği erken evre hastalıkta uygulanan cerrahi müdahaledir. Yapılan çalışmalarda 5 yıllık sağkalım oranı ortalama erken evre tümörlerde % 80' lerde, locoregional tümörlerde % 50-60' larda iken evre IV hastalıkta bu oran sadece % 5' dir (Roder 1993). Dünya da geniş kabul görmüş standart bir tedavisi bulunmayan metastatik mide kanserinde (MMK) yeni nesil ilaçlar ve tedavi modaliteleri geliştirilmeye çalışılmaktadır.

MMK tedavisinde günümüzde kombinasyon kemoterapi (KT) rejimleri, palyatif girişimsel tedaviler, palyatif radyoterapi (RT) kullanılmaktadır. Bu tür tedavileri uygularken, her hastaya aynı tedavi seçeneklerini önermektense yaş, kilo kaybı,

performans durumu, tümörün histopatolojik özellikleri ve anatomik yerleşimi gibi prognostik ve prediktif faktörleri gözönüne alarak, bireyselleştirilmiş tedavi seçeneklerinin uygulanması, hastalara uygulanacak gereksiz tedaviler ile oluşabilecek zaman, maliyet kaybı önlenebileceği gibi, hastaların gereksiz yere tedaviye sekonder gelişen ve bazen ölümlerle bile sonuçlanan toksisitelere maruz kalması önlenebilecektir.

Bizde bu amaçla MMK tanısı almış hastalarda prognostik faktörlerin progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım süresi üzerine etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. MİDENİN EMBRİYOLOJİSİ

Midenin embriyojenik gelişimi, pre-enteronun distal parçasından 4. haftanın ortalarında, küçük bir dilatasyonu olarak başlar. Bu yapı kısa sürede ventrodorsale doğru genişler. Bunu izleyen 2 hafta boyunca primitif midenin dorsal kenarı ventral kenarından daha hızlı büyüyerek *curvatura ventriculi majoru* oluşturur. Mide gelişip büyürken uzun eksenini etrafında, saat yönünde 90 derecelik bir dönüş yapar. Midenin ventral kenarı (*curvatura minor*) sağa, dorsal kenarı (*curvatura major*) sola geçer. Rotasyondan önce midenin kranial ve kauda uçları orta hattadır. Gelişmesi ve rotasyonu boyunca midenin kranial bölgesi sola ve biraz aşağıya, kaudal bölgesi ise sağa ve yukarıya hareket eder. Rotasyondan sonra midenin uzun eksenini, gövdenin uzun eksenini enine keserek son durumunu alır (Williams et al. 1995, Larsen 1993, Moore KL and Persaud 1998).

2.2. MİDENİN ANATOMİSİ

2.2.1. Midenin Bölümleri

Mide özofagus ile duodenum arasında bulunan proksimal ve distalde sfinkterler bulunan içi boş bir organ olup kardiya, fundus, korpus, antrum ve pilor olmak üzere beş bölgeye ayrılır. Proksimal kısmı oluşturan kardiya ile özofagus komşuluk halindedir. Ondan sonra genişleyen ve diafragma komşu olan mide bölümü fundus olup, midenin proksimal kısmını oluşturur. Özofagogastrik bileşkeden geçirilen horizontal çizginin alt kısmında midenin korpusu başlayıp küçük korpus kısmını oluşturur. Visseral periton mide üzerinde iki yaprağa ayrılır. Ön yaprak abdominal özofagusu, kardiayı ve mide ön yüzünü, arka yaprak ise midenin arka yüzünü örter. Kardianın ve abdominal özofagusun arka kısmı ise peritonsuzdur (Skansadalakis 2000).

2.2.2. Midenin Damarları ve Lenfatik Drenajı

2.2.2.1. Arterleri: Mide kanlanması çok iyi bir organ olup ana kaynağı çölyak trunkus olan 4 farklı damardan beslenmektedir. Bu damarsal yapılar bir ağ şeklinde tüm mideyi beslerler ve submukozal alanda yaygın anastomoz yaparlar (Netter's Surgical Anatomy and Approaches 2017). Bu damarlardan herhangi biri tek başına tüm mideyi besleyebilmektedir, bu da cerrahi sonrasında anastomoz ve kalan midenin neden nekroza uğramadığını açıklamaktadır.

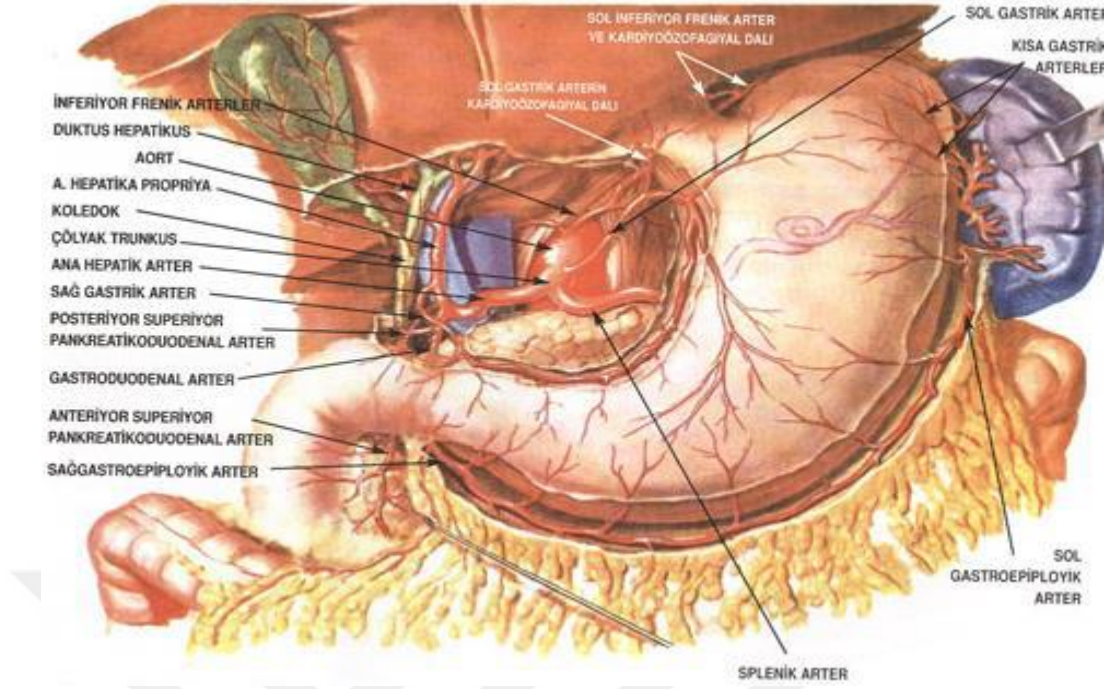
2.2.2.1.1. Sol gastrik: Çölyak trunkusun ana dallarından biridir. Midenin en büyük arteri olup küçük kurvatur boyunca ilerler ve sağ gastrik arterle anastomoz yapar.

2.2.2.1.2. Sağ gastrik: Common hepatic arterin ilk dalıdır. Bu da küçük kurvatur tarafını besler ve sol gastrik arterle birleşir.

2.2.2.1.3. Sağ gastroepiploik: Gastroduodenal arter, common hepatic arterin dalı olan gastroduodenal arterden ayrılır. Sağ gastroepiploik arter pilor ve antrum boyunca dallanarak ilerler ve sol gastroepiploik arterle birleşir. Midenin büyük kurvatur tarafını beslerler.

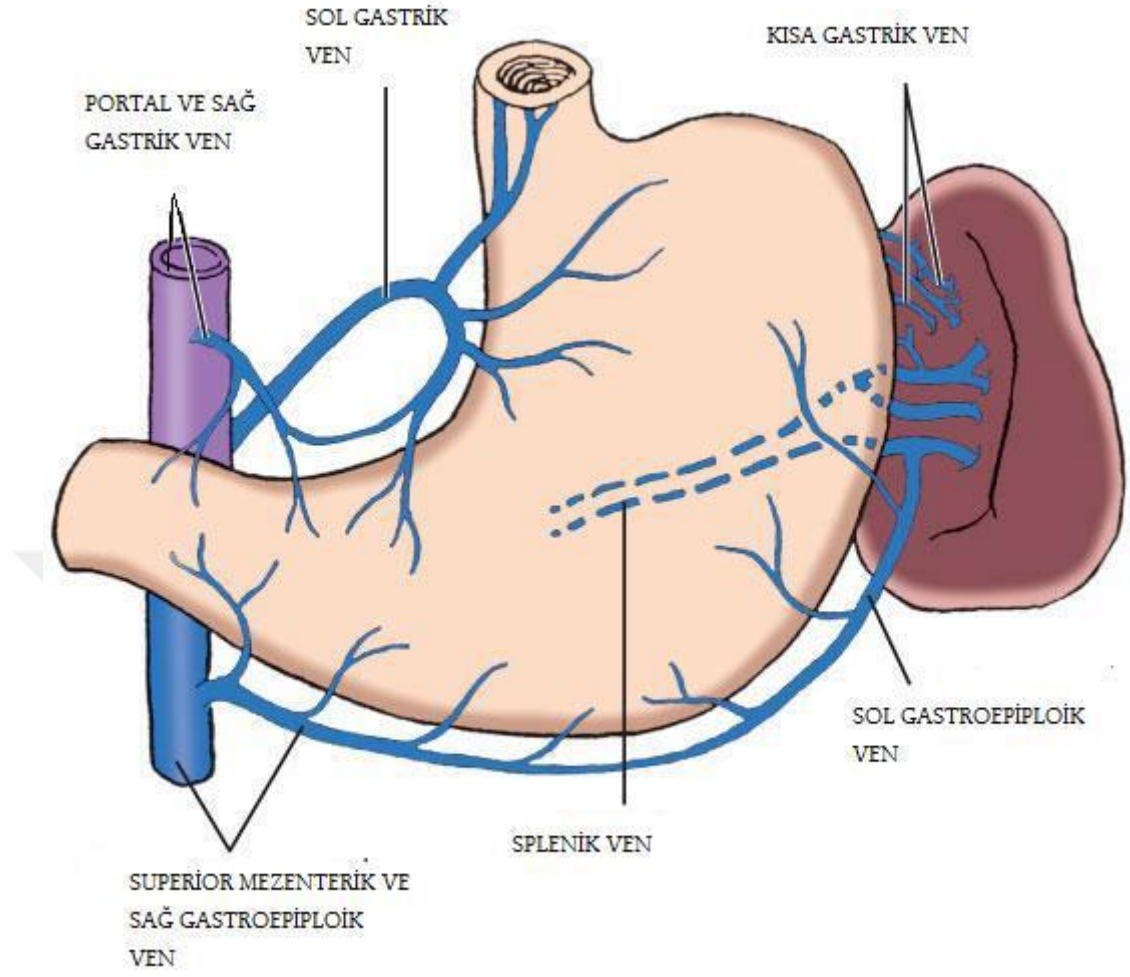
2.2.2.1.4. Sol gastroepiploik: Splenik arterin dalıdır. Pankreas kuyruğunun önünden, büyük kurvatura döner. Sağ gastroepiploik arterle birleşir ve birlikte midenin büyük kurvatur tarafını beslerler.

2.2.2.1.5. Kısa gastrik: Splenik arterin son kısmından çıkıp fundusun büyük kurvatur tarafını ve kardiayı beslerler.



Şekil 2.1. Midenin Arterleri (Netter's Surgical Anatomy and Approaches 2017)

2.2.2.2. Venleri: Venler genellikle midenin arterlerine benzer dağılım gösterirler. Sağ ve sol gastrik ven, portal vene, sağ gastroepiploik ven süperior mezenterik vene, sol gastroepiploik ven ise splenik vene dökülür (Netter's Surgical Anatomy and Approaches 2017).



Şekil 2.2. Midenin Venleri (Netter's Surgical Anatomy and Approaches 2017)

2.2.2.3. Lenfatikleri: Mide yaygın bir lenfatik akım drenajına sahiptir. Kardiya ve korpusun medyal yarısının lenfatikleri sol gastrik arter çevresinde bulunan lenf bezlerine, antrum ve pilorun küçük kurvatur kısmının lenfatikleri sağ gastrik arter çevresindeki lenf bezlerine, korpusun alt dış yarısının lenfatikleri sağ gastroepiploik lenf bezlerine, korpusun üst kısmı ve fundusun lenf drenajı sol gastroepiploik lenf bezlerine olmaktadır. Bu dört grup lenf bezlerinin akımı sonuçta çölyak lenf bezlerinde toplanır. Bununla birlikte mide yaygın bir submukozal lenf ağına sahip olması sebebiyle midenin herhangi bir yerindeki bulunan kanser, hem mide duvarında tümörün daha uzağına direkt yayılabilir hem de midenin herhangi bir bölgesindeki lenf bezine metastaz yapabilir. Bu sebepten dolayı; mide kanserinin küratif bir lenf bezi diseksiyonunun yapılabilmesi için, lenf bezleri bölgeleri sınıflandırılmış ve tarif edilmiştir.

2.2.2.3.1. Perigastrik lenf bezleri: Perigastrik lenf bezleri N1 grubu olarak adlandırılmaktadır. Bunlar Japon literatürüne göre 1' den 6' ya kadar olan lenf bezleridir.

2.2.2.3.1.1. Sağ parakardial lenf bezleri (1. istasyon): Kardianın sağ tarafındaki lenf bezleridir. Sol gastrik arterin kardioözofagiyal dalının çıkış yerinden özofagiyal hiatusa kadar olan bölgede bulunurlar.

2.2.2.3.1.2. Sol parakardial lenf bezleri (2. istasyon): Kardianın sol tarafında bulunan ve inferior frenik arterin kardioözofagiyal dalı etrafında yerleşen lenf bezleridir.

2.2.2.3.1.3. Küçük kurvatur lenf bezleri (3. istasyon): Küçük kurvaturda bulunan, sol gastrik arterin mideye giden dalları ile sağ gastrik arterin mideye giden dalları çevresindeki lenf bezleridir.

2.2.2.3.1.4. Büyük kurvatur lenf bezleri (4. istasyon): Kısa gastrik damarlar, sol gastroepiploik arter ve sağ gastroepiploik arterin pilorik dalının distalinde kalan bölgede yerleşik lenf bezleridir.

2.2.2.3.1.5. Suprapiloric lenf bezleri (5. istasyon): Sağ gastrik arterin kökündeki ve mideye giden birinci dalı çevresindeki lenf bezleridir.

2.2.2.3.1.6. İnfrapiloric lenf bezleri (6. istasyon): Pilonun büyük kurvatur tarafında sağ gastroepiploik arterin kökündeki ve pilorik dalı çevresindeki lenf bezleridir.

2.2.2.3.2. Perivasküler lenf bezleri: Perivasküler lenf bezleri N2 grubu lenf bezleri olarak adlandırılmaktadır. Bunlar 7' den 11' e kadar olan lenf bezleridir.

2.2.2.3.2.1. Sol gastrik arter lenf bezleri (7. istasyon): Sol gastrik arterin kökü ile kardioözofagiyal ve distal dallarını verdiği yer arasında olan lenf bezleridir.

2.2.2.3.2.2. Hepatik arter lenf bezleri (8. istasyon): Ana hepatik arterin çıkış yeri ile gastroduodenal dalını verdiği yer arasında kalan lenf bezleridir.

2.2.2.3.2.3. Çölyak lenf bezleri (9. istasyon): Çölyak trunkusun üzerindeki tüm lenf bezleridir.

2.2.2.3.2.4. Splenik hilus lenf bezleri (10. istasyon): Dalak hilusunda ki lenf bezleridir.

2.2.2.3.2.5. Splenik arter lenf bezleri (11. istasyon): Splenik arter çevresindeki lenf bezleridir. Pankreas kuyruğunun sonuna kadar olan lenf bezleri bu gruba dâhildir.

2.2.2.3.3. Midenin diğer lenf bezleri: Perivasküler lenf bezlerinden daha ilerdeki lenf bezleridir. 12, 13, 14, 15 ve 16 no' lu lenf bezlerini kapsar.

2.2.2.3.3.1. Hepatoduodenal ligament lenf bezleri (12. istasyon): Hepatoduodenal ligament içinde bulunan lenf bezleridir. Ligamentin solunda ve hepatik arterin sağ gastrik arteri verdiği kısmın yukarısında kalan lenf bezleri 12a, ligamentin sağ tarafı ve koledokun arkasında kalan lenf bezleri 12b ve portal venin arkasında kalan lenf bezleri 12p olarak adlandırılmaktadır.

2.2.2.3.3.2. Retropankreatik lenf bezleri (13. istasyon): Pankreas başının arka yüzünde, üst ve alt pankreatikoduodenal arterler çevresindeki lenf bezleridir.

2.2.2.3.3.3. Mezenterik kök lenf bezleri (14. istasyon): Mezenterik ven çevresindeki ve süperior mezenterik arter kökü çevresindeki lenf bezleridir.

2.2.2.3.3.4. Middle kolik arter lenf bezleri (15. istasyon): Transvers mezokolon içindeki lenf bezleridir. Bu lenf bezlerini çıkarmak için transvers kolon rezeksiyonu gerekir.

2.2.2.3.3.5. Paraaortik lenf bezleri (16. istasyon): Paraaortik lenf bezleri abdominal aortun çevresinde ve yukarıda aortik hiatus, sağ tarafta vena kava, sol tarafta spermatik (ovaryian) ven ve en altta aortik bifürkasyon arasında kalan bölgede yerleşik lenf bezleridir. Hiatus çevresindeki paraaortik lenf bezleri (16a1), çölyak arter ile sol renal ven arasındaki paraaortik lenf bezleri (16a2), sol renal ven ile inferior mezenterik arter arasındaki paraaortik lenf bezleri (16b1) ve inferior mezenterik arter ile aortik bifürkasyon arasındaki paraaortik lenf bezleri (16b2) olarak adlandırılmaktadır.

2.2.3. Midenin Duvar Yapısı

Midenin duvar yapısı tümör hastalarında evreleme ve ortalama yaşam süresi hakkında bizi önemli bilgiler vermektedir. Dört tabakadan oluşan bu yapıda, içten dışa doğru mukoza, submukoza, muskularis propriaya ve seroza bulunur.

2.3. MİDE KANSERİNİN TARİHÇESİ

Mide kanserinin tarihçesi M.Ö. 1600 yıllara, Ebers yazıtlarına kadar uzanmasına rağmen lümeni geniş bir organ olması ve semptomlarının ileri evreye ulaşmaya kadar fark edilememesi sebebiyle mide kanserindeki tanı, tedavisinde bilimsel

ilerlemeler gecikmiştir. Mide kanseri ile ilgili diğer bir tanımlamaya da M.S. 11. yüzyıla ait olan İbn-i Sina tıp ansiklopedisinde rastlanmaktadır (Mihmanlı 2004). Padua Üniversitesi anatomi profesörü Giovanni Battista Morgagni 1761 yılında yaptığı mide kanserli hastaların otopsi sonuçlarını yayınlamıştır.

Mide kanseri ile ilgili ilk ciddi ve kayda değer bilgiler 1835 yılında Dr. Cruveilhier, midenin selim ve habis ülserlerinin tanımlaması ile ortaya çıkmıştır. 1839 yılında Bayle mide tümörleri ile ilgili kitap yayınlayarak olgularda klinik tabloyu tarif etmiş ve yeni bir döneme adım atılmıştır (Mihmanlı 2004).

1879 yılında Fransız cerrah Jules Emile Pean mide kanseri tedavisi için ilk mide rezeksiyonu yapmıştır. Fakat hasta postoperatif beşinci günde ölmüştür. Bu rezeksiyon denemesini takiben 1880 yılında bu sefer Ludwig R. Von Rydgiel ikinci kez mide rezeksiyonu denemiş fakat bu mide kanserli hasta da ameliyat gecesi ölmüştür. İlk başarıyla sonuçlanan mide kanseri ameliyatı 22 Ocak 1881 günü Viyanalı cerrah Theodor Billroth tarafından subtotal rezeksiyon ve gastroduodenostomi yapılarak gerçekleştirilmiştir. Billroth anastomozu daha sonra gastrojejenostomi şeklinde de yaparak 14 yılda 257 vaka sayısına ulaşmış olup, operasyon mortalitesinin %54 olduğu belirtilmiştir (Haberkant 1896).

Billroth' un yaptığı ameliyat teknikleri literatüre geçmiş olup hala birçok merkez tarafından mide kanseri hastalarına uygulanmaya devam etmektedir (Mihmanlı 2004).

Aynı yıllarda Connor tarafından ilk total gastrektomi yapılmış olup hasta operasyon esnasında ölmüştür. İlk başarılı total gastrektomi 15 yıl sonra Zürihli cerrah Kari Schlatter tarafından gerçekleştirildi (Mihmanlı 2004).

Ülkemizde mide kanseri için yapılan gastrektomi ile ilgili ilk sonuçlar M. Kemal Öke (1925) tarafından yayınlamış olup, daha sonra Dr. Burhanettin Toker (1930), Dr. Cafer Kankat (1937), Dr. Kazım İsmail Gürkan (1941), Dr. Bedii Gorbon (1951) kendi gastrektomi vakalarını literatüre sunarak mide cerrahisinin gelişimine katkıda bulunmuşlardır.

Mide kanseri için ilk makroskopik sınıflama Borrmann (1926) tarafından yapılmış olup bu sınıflama halen kullanılmaktadır

1967 yılında Uluslararası Kansere Karşı Birlik (UIAC) tarafından TNM evreleme sistemi kabul edildi. Yaklaşık 30 yıllık kullanımdan sonra 1997 yılında revizyona tabi tutulan TNM evreleme sistemi son olarak 2010 yılında tekrar revize edildi.

Mide kanserinde gelişmeler devam etmekle birlikte 1984 yılında Japon gastroenterolog Tada T1N0 mide kanserine ilk endoskopik mukozal rezeksiyonu uyguladı. Bu işlem cerrahi rezeksiyona eşdeğer sağkalım sağlamıştır (Asencio 1994, Kitano et al. 1994).

Yine son yıllarda erken evre mide kanserlerinde laparoskopik wedge rezeksiyonlar başarıyla uygulanmış olup ileri evre mide kanserlerinde de laparoskopik cerrahi hatta robotik cerrahi uygulanmaya başlamıştır. Bunun yanı sıra gelişen KT ve yeni ilaçlarla da kanser kontrol altına alınmaya çalışılmakta ve surveye uzatılmaya çalışılmaktadır.

2.4. EPİDEMİYOLOJİ VE İNSİDANS

Mide kanseri dünya genelinde sık görülen ve toplum sağlığını tehdit eden önemli hastalıklar arasında yer almaktadır. Mide kanseri 2011 verilerine göre dünya genelinde; akciğer, meme ve kolorektal kanserlerden sonra 4. sırada yer almaktadır. Özellikle bazı bölgelerde belirgin şekilde azalmış olmasına rağmen hala tüm dünyada kansere bağlı ölümlerin %8' ini oluşturmaktadır ve 2. sıradaki yerini korumaktadır (Jemal 2011). Mide kanserinin 5 yıllık sağkalımı, çoğu ülkede % 30 altındadır (Brenner 2009). Mide kanseri erkeklerde kadınlara göre 2 kat daha fazla görülmektedir (Jemal 2011).

Mide kanseri tüm dünyada sık görülmesine rağmen insidansı ve mortalitesi dünyanın farklı coğrafi bölgelerinde, sosyoekonomik duruma ve etnik gruplara bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Mide kanseri insidansı Güneydoğu Asya başta olmak üzere özellikle Japonya ve Doğu Avrupada en yüksektir. Kuzey Amerika ve Afrika en düşük insidans rapor edilen bölgeler olmuştur (Parkin 2005, Jemal 2011). Mide kanseri endüstrileşmiş ülkelerden çok gelişmekte olan ülkelerin problemidir. Mide kanserinin üçte ikisine yakını gelişmekte olan ülkelere rapor edilmektedir (Parkin 2005). Bu dağılıma rağmen son yıllarda ABD' de 25-39 yaş arasında insidans %60 oranında artmış iken Japonya' nın uyguladığı tarama programları ile mortalite

devamlı düşmektedir (Anderson 2010, Graham and Asaka 2010). Mide kanserinin coğrafi dağılımı sadece etnik farklılıklarla açıklanamaz. Mide kanseri insidansı az olan bir bölgeden insidansının çok olduğu bir bölgeye göç eden bireylerde mide kanseri görülme sıklığının bulunduğu bölgeye uyum sağlaması mide kanseri üzerinde çevresel faktörlerin de önemli rol oynadığını gösterilmiştir (Stadtlander and Waterbor 1999, McMichael 1980). Japonya’ da bireylerin batı tarzında yemeyi benimsemesi ile ikinci kuşak Japonlarda mide kanseri görülme sıklığında düşüş rastlanmıştır. Bu gibi çalışma ve araştırmalar çevresel etkenlerin mide kanserinin etyoloji ve patofizyolojisinde etken olduğunu göstermektedir (Kamineneni 1999).

Mide kanseri distal ve proksimal kesimlerden gelişebilmektedir. Yaşlılarda daha çok distal yerleşimli tümörler görülürken, gençlerde proksimal yerleşimli tümörler görülmektedir (Wilkinson et al, 2008). Distal kanserler özellikle diyet ve helicobacter pylori (HP) bağlı daha çok gelişmekte olan ülkelerde, siyahi ırkta ve düşük sosyoekonomik düzeyli gruplarda görülmektedir. Proksimal mide ve özofagogastrik bileşke adenokarsinomları gelişmiş ülkelerde, beyaz ırkta ve yüksek sosyoekonomik düzeyli gruplarda daha sık görülmektedir. Son yıllarda tüm dünyada özellikle Avrupa’ da kardiyaya dışı mide kanserlerinin görülme sıklığında düşüş izlenmektedir. Buna karşın ölüm oranlarında aynı miktarda düşüş gerçekleşmemiştir. Gelişmiş ülkelerde özellikle 21. yüzyılın başlarıyla birlikte kardiyaya ve alt özofagus tümörleri artış göstermektedir. Bu değişimin en olası nedeni olarak da HP eradikasyonu olduğu bildirilmiştir (Wagner et al, 2010). Kardiyaya ve alt özofagus tümörlerinde artış sebebinin obezite ve reflü özofajit olduğu düşünülmektedir (Yalcin 2009).

Türkiye’ deki mide kanseri insidansı yüksek insidansların görüldüğü Doğu ülkeleri ile düşük insidansların görüldüğü Batı ülkeleri arasındadır. Ülkemizde yapılan bir çalışmanın verilerine göre Türkiye’ de ikinci sıklıkta görülen kanser türü olmakla birlikte Sağlık Bakanlığı’ nın kanser istatistiklerine göre; Türkiye’ de en sık görülen beşinci (9.92/100.000) kanser türüdür (Yalcin at al, 2006). Mide kanseri görülme insidanslarına göre erkeklerde 12.9/100.000 ile beşinci sırada, kadınlarda 6.8/100.000 ile beşinci sırada görülen kanser türüdür (Alacalı 2012). Türkiye’ de mide kanserinden mortalite kadınlarda 2.5/100.000, erkeklerde ise 4.3/100.000’ tür (Şengelen 2002). Bu oranlarla birlikte mide kanseri, kansere bağlı ölümlerde

ülkemizde erkeklerde 2. kadınlarda ise 3. sırada yer almaktadır (Yalcin 2009). Türkiye’ de mide kanseri tanı yaşı ortalaması 56’ dır. Mide kanseri, iç anadolu, kuzeydoğu ve doğuda diğer bölgelere oranla daha sık görülmektedir. Birçok çalışmada bu farklılığın sebebi olarak diyet öne çıkmıştır. Ayrıca HP gastriti ve intestinal metaplazi oranı doğu bölgelerimizde batı bölgelerimize göre daha yüksek bulunmuştur (Yalcın at al, 2006). Türkiye’ de mide kardiyaya tümörleri tüm mide kanserlerinin %15’ ten azını oluşturmaktadır. Erken mide kanseri tüm mide kanserleri içerisinde %2,6- %3,6 oranındadır ve Japonya (%46-%50), Britanya (%18) ve Kore (%16,4) dâhil diğer dünya ülkeleriyle karşılaştırıldığında Türkiye’ de saptanma imkânı düşüktür (Yalcin 2009).

2.5. MİDE KANSERİNDE RİSK FAKTÖRLERİ

Lauren’in (1965) diffüz ve intestinal mide adenokarsinomlarını tanımlaması ile mide kanserinin etiyojisi ve oluşum mekanizmaları daha iyi anlaşılmasına başlanmıştır. Dünya genelinde daha sık olan, yaşlı popülasyonda, erkeklerde daha sık gözlenen intestinal varyantın etiyojisinde çevresel faktörlerin rol aldığı düşünülmektedir. Daha az görülen diffüz tip ise kadınlarda daha sık olup, genç yaşta ve mide proksimalinde daha sık görülür ve prekanseröz bir lezyon temelinde oluşmaz. Ailesel ilişki fazla olan bu varyantın oluşumunda genetik faktörlerin etkili olduğu öngörülmektedir (Aird et al, 1953). Mide kanseri etiyojisindeki risk faktörleri çevresel, genetik ve prekorsör lezyonlar olarak gruplanabilir. (Tablo 2.1)(Crew and Neugut 2006).

Tablo 2.1. Mide Kanseri Risk Faktörleri (Crew and Neugut 2006)

1-ÇEVRESEL FAKTÖRLER	<ul style="list-style-type: none">• Diyet• Mesleki Maruziyet• Sigara• H. Pylori• EBV• Radyasyon• Gastrik Cerrahi Operasyon• Obezite• Gastroözafagial reflü• Alkol
2-GENETİK FAKTÖRLER	<ul style="list-style-type: none">• A Kan Grubu• I. Derece Akrabalarda Bilinen Mide Kanseri Öyküsü• Ailesel Gastrik Kanserler• Herediter Non Polipozis Kolon Kanserleri• Familyal Adenomatöz Polipozis Sendromu• Li-Fraumeni Sendromu• BRCA 1 Ve BRCA 2 Mutasyonları
3- PREKÜRSÖR FAKTÖRLER	<ul style="list-style-type: none">• Adenomatöz gastrik polipler• Pernisiyöz Anemi• Kronik atrofik gastrit• Displaziler• İntestinal metaplazi• Menetrier hastalığı• Barrett özafagus• Hamartomlar• Kronik gastrik ülser

2.5.1. Çevresel Faktörler

2.5.1.1. Diyet: Mide kanseri etiolojisinde diyetin rolünü anlamak için birçok gıda ve insanların diyet alışkanlıkları incelenmiş, kansere neden olan ve koruyucu etkileri olan birçok gıda bulunmuştur.

Dünya genelinde yapılan birçok çalışma ve araştırma sonucunda mide kanseri açısından yüksek riskli olan ülkelerde, bireylerin nişastadan zengin, proteinden fakir beslenme alışkanlıklarının olduğu saptanmıştır. Bu diyet biçimi mide asidini katalize edip nötralizasyonuna engel olup mide mukozasında mekanik hasara neden olmaktadır (Nagini 2012).

Mide kanseri oluşumunda risk faktörü olduğu ispatlanan diğer bir faktör de diyet içinde yüksek miktarda tuz bulunmasıdır. Aşırı tuzlanmış balık, tütülenmiş et, tuzlanmış sebzeler, yiyeceklerle aşırı tuz alımı ile mide kanseri oluşumu yakın ilişkili olduğu, geleneksel olarak hazırlanmış et, balık, turşu ve bizzat tuzun kendisinin mide kanseri gelişme riskini %50-80 oranında arttırdığı çalışmalarda gösterilmiştir (Palli 2000, Ji B et al. 1998). Bunun yanı sıra Charnley ve Tannenbaum'un (1985) hayvanlar üzerinde yaptığı deneyde; tuzun direkt mide mukozasına zarar vererek karsinogeneze duyarlılığı arttırdığı gösterilmiştir. Diyetle alınan yüksek miktardaki tuzun, HP infeksiyonu bulunan bireylerde ve deneysel olarak yapılan hayvan modellerinde; atrofik gastrit gelişme oranını arttırdığı, N-nitrozo bileşikleri (NNC) içeren gıdaların mutajenik etkilerini potansiyelize ettiği ortaya konmuştur (Otani et al, 1998). Yiyecekleri tuzlayarak korumak yerine soğutucularda saklama yöntemlerinin rutin kullanıma girmesi, yıl boyu taze sebze ve meyveye ulaşma olanaklarının artması ve toplumun bilinçlendirilerek diyetteki tuzun azaltılması, mide kanseri riskindeki azalmadan sorumlu etkenler arasında gösterilmektedir (Akbayır 2004).

Yine yapılan çalışmalarda nitrit ve nitrat ürünlerinin mide kanseri etiolojisinde rol aldığı gösterilmiştir. Nitrat; lahanaya, havuç, kereviz, turp, pancar, ıspanak gibi sebzelerin yanı sıra konserve, kurutulmuş tahıl ve gıda koruyucu olan birçok besin ürününde bulunmaktadır. Bu nitrat kaynağı gıdalarda bulunan diyetel nitrat, mide asidi tarafından karsinojenik NNC' ye çevrilmekte böylece mide kanseri riski artmaktadır (Liu and Russell 2008).

Diyetin yanı sıra pişirme yöntemleri de mide kanseri oluşumunda yüksek mide kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir. Izgara, kızartma, fazla ısıtma, kabartma gibi pişirme yöntemleri ve güneşte kurutma, tuzlama, salamura ve tütsüleme gibi yöntemler NNC formasyonunu arttırmaktadır. Bu yolla kanser riskini arttırdığı ortaya konmuştur (Wogan 2004) .

Mide, karaciğer ve böbrek kanseri riskinin arttıran bir diğer kanserojen madde olan aflatoksin; küflenmiş kabuklu yemişlerde, küf mantarlarında, buğdaygiller ve çekirdek tohumlarında bol miktarda bulunmaktadır. Bu kanserojen madde oluşumunu engellemek için gıdaların kuru ve kapalı ortamlarda depolanması gerekmektedir (Akbayır 2004).

Soya; içinde bol miktarda antioksidan bulunan bir gıdadır. Soya içeren gıdalardan fermente olmayanlarının (soya sütü, soya fasulyesi, soya tohumu) mide kanseri gelişimine karşı mukoza koruyucu olduğu, fermente olanlarının (soya sosu, fermente soya fasulyesi) ise içerdiği yüksek miktarda tuz nedeniyle kanser gelişme riskini arttırdığı düşünülmektedir (Wu 2006).

Sebze ve meyve tüketiminin mide kanserine karşı koruyucu etkisi olduğu bilinmektedir. Bu etkiyi sebze ve meyvelerde bol miktarlarda bulunan karotenoidler, C ve E vitaminleri ve polifenollerin antioksidan özelliği ile sağlamaktadır (Akbayır 2004). Yapılan çalışmalarda bol miktarda sebze-meyve tüketenlerde, az tüketenlere oranla mide kanseri riskinde % 30-40' lara varan azalma olduğu ortaya konmuştur (Lunet et al, 2007). Tahıl liflerinin ise özellikle diffüz tip mide kanserlerine karşı güçlü bir koruyucu etkiye sahip olduğu prospektif bir çalışmayla gösterilmiştir (Mendez et al, 2007).

Mide kanseri etiyolojisindeki etkenler için Türkiye'de yapılmış olan bir vaka-kontrol çalışmasında turşu ve peynir gibi tuzlu gıdalar, soslar ve yüksek ısıda pişmiş yemeklerin fazla tüketilmesinin mide kanseri riskini arttırdığı belirtilmiştir (Yassibas 2012).

2.5.1.2. Helicobacter pylori: HP gram (-) mikroaerofilik spiral bir basildir. 1994 yılında HP Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından özellikle intestinal tip olmak üzere mide kanseri gelişimine neden olan karsinojenik bir bakteri olduğunu kabul etmiştir (Neubauer et al 1997). HP, içerdiği üreaz enzimi ile üreden amonyak üretmektedir. Oluşan amonyak da midede hücre çoğalmasını uyarıp ve mutajen etki

oluşturmaktadır. Yine HP oluşturduğu inflamasyon sonucunda mide mukozasına gelen savunma sistemi elemanlarının salgıladıkları serbest oksijen radikallerinin mutasyonuna neden olabilmektedir. Yapılan bir araştırmada 10 yıldan fazla HP pozitif olan bireylerin %5' inde mide kanseri geliştiği gösterilmiştir (Uemura et al, 2001). Mide kardial bölgesi dışındaki gastrik karsinomların kronik inflamasyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Uemura et al. 2001, Eslick et al. 1999).

Mide kanseri ile HP arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için yapılan diğer bir araştırmada, sigara, yaş, cinsiyet, diyet ve diğer birçok faktör ile HP arasında ilişki olduğu, kanser etiyojisinde birlikte rol aldıkları ortaya konmuştur (Naja et al, 2010). Avrupa' daki 11 ülkeyi, ABD' yi ve Japonya' yı da kapsayan uluslararası yapılan ortak bir çalışmada HP bulaşmış nüfus ile eradike edilmiş bir nüfus karşılaştırıldığında HP gastriti olan toplumlarda mide kanseri riski altı kat yüksek bulunmuştur (Lancet 1993). Japonya' da 1526 hasta üzerinde HP ve mide kanseri arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için yapılan diğer bir geniş çaplı araştırmada hastalara yapılan endoskopik biyopsi sonucunda 1246 hastada HP (+) saptanmış tüm hastaların 7.8 yıllık ortalama takiplerinde enfekte olan 36 hastada mide kanseri (yüzde 2.9) geliştiği görülmüştür. HP(-) olan hastalarda ise mide kanseri gelişimi görülmemiştir (Uemura et al, 2001). Türkiye' de yapılmış olan bir çalışmada HP insidansı %81,8 olarak bulunmuştur (Yassibas 2012).

2.5.1.3. Epstein Barr virüsü: Dünyada mide kanseri tanısı konulan bireylerin %5-10 oranında EBV antikoru saptanması dikkat çekmiştir (Iizasa et al, 2012). Levine ve ark. (1995), EBV ile mide adenokarsinomları arasında ilişkiyi araştırmış EBV (+) olan sağlıklı kişilerin (-) olanlara oranla mide kanserine yakalanma riskini 4 kat fazla bulmuşlardır. Mide kanseri olan kişilerde EBV ilişkili birçok gen tanımlanmış olmasına rağmen HP' nin aksine mide karsinogenezindeki rolleri açıklığa kavuşturulamamıştır (Koriyama et al, 2004).

2.5.1.4. Radyasyon maruziyeti: Tedavi amaçlı da olsa radyasyonun kanserojen etkisi olduğu bilinmektedir. Yapılan bir araştırmada Hodgkin hastalığı nedeniyle RT alan insanlarda 12-14 yıl sonra mide kanseri geliştiği bildirilmiştir (Sobin 2002).

2.5.1.5. Sigara: Sigara kullanımının mide kanseri etiyojisinde rol aldığını belirten birçok çalışma mevcut olup, midede prostoglandin sentezini azaltarak mukoza bütünlüğünü bozduğu bilinmektedir (McCready et al, 1985). Sigaranın mukoza

üzerine yaptığı bu etki ile midede gastrik ülser ve intestinal metaplaziye sebep olarak, kanser için prekürsör lezyonları indüklediği bilinmektedir. (Nagini 2012). The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition projesinde yapılan araştırmada sigara ve maruz kalınan tütün miktarının süresi ve dozuna bağlı anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir (Nagini 2012). Toplam 42 çalışmayı içeren bir meta-analiz sonucunda erkeklerde daha fazla olmak üzere riskin 1.53 kat arttığı gösterilmiştir (Fox et al, 1995).

2.5.1.6. Mesleki maruziyet: Mide kanseri insidansı bazı iş ve meslek kollarında yüksek çıkmaktadır. Kömür, petrol, boya sanayi, metal endüstrisi, asbest ile ilgili iş gruplarında çalışanlarda karsinojene maruz kalmaya bağlı olarak çalışmalarda mide kanseri gelişme oranı yüksek çıkmaktadır (Allum et al. 1989, Gürel 1999, Xu et al. 1992). Bunun yanı sıra aşçılık, marangozluk gibi, toz ve yüksek sıcaklığa maruz kalan meslek gruplarında da diffüz tip mide kanseri gelişme riski yapılan çalışmalarda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

2.5.1.7. Geçirilmiş mide cerrahisi: Proton pompa inhibitörlerin kullanıma girmesinden önce benign nedenlerle yapılan mide cerrahisinden 15-20 yıl gibi bir süre sonra mide kanseri açısından artan bir risk mevcuttur. Bu risk cerrahi geçiren grupta beş kat artmaktadır (Mercer et al, 2008). Tersmette ve ark. (1999) yaptığı çalışmada geçirilmiş cerrahinin kanser riskini 1,5-3,0 kat arttırdığını bildiriler. Yine aynı çalışmada Billroth 2 (gastrojejunostomi) prosedürü uygulan hastalarda, Billroth 1 (gastroduodenostomi) prosedürüne göre daha fazla risk taşıdığı görülmüştür. Yapılan araştırmalarda kesin olarak ortaya konulmasa da safranin Billroth 2' de mideye reflüsüne bağlı olarak mide kanseri riskini arttırdığı düşünülmektedir.

2.5.1.8. Alkol: Mide için iritan bir madde olan alkol gastrik kanser için risk faktörü olarak kabul edilmektedir (Nagini 2012). Kore' de Sung ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptığı ve yine ülkemizde Yassıbaş ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptığı çalışmada alkol alımı ile mide kanseri arasında bir ilişki bulunamamış fakat ağır sigara ve alkol içiciliğinin risk faktörü olabileceği belirtilmiştir. Bunun yanı sıra orta düzey alkol alımı ile mide kanseri arasında ilişki olmadığını belirten 2012 yılında yayınlanmış bir meta-analiz mevcuttur (Tramacere et al, 2012).

2.5.1.9. Obezite ve gastroözofageal reflü: Artmış vücut kitle indeksinin (VKI) bazı adenokarsinomların oluşumunda risk faktörü olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur

(Hyung et al, 2002). İsveç' te yapılan bir araştırmada VKI yüksek olan bireylerde artan GÖR sıklığı ve Barrett's özofagusla birlikte proksimal mide yerleşimli kanser riskinin 2-3 kat arttığı saptanmış olup, distal tümör yerleşim oranında bir artış saptanmadığı gösterilmiştir (Crew and Neugh 2006). Yine 9492 mide kanseri vakasını inceleyen bir meta-analizde VKI 25' ten büyük olması ile mide kanseri görülme arasında anlamlı düzeyde artış saptanmış olup artan VKI oranları ile mide kanseri görülme oranlarının doğru orantılı olarak arttığı saptanmıştır (Yang et al, 2009).

2.5.2. Genetik Faktörler

Mide kanseri tanısı konulan olguların yaklaşık %10-20' si ailevi yatkınlık gösterir (Van der Post et al, 2016). Buna karşın, yaklaşık %1-3' ü tanımlanmış genetik tümör predispozisyon sendromları ile açıklanabilir (Van der Post et al. 2015, Oliveira et al. 2015). Li-Fraumeni, Lynch, Peutz-Jeghers, BRCA1 ve BRCA2 germline mutasyonları, MUTYH ilişkili adenomatöz polipozis, familyal adenomatöz polipozis (FAP), Cowden sendromları olan ailelerde, intestinal tip mide kanseri insidansı, genel topluma göre artmış olduğu gösterilmiştir (Van der Post et al. 2015, Setia et al. 2015). Ailevi mide karsinomları konusunda birçok çalışma yapılmaktadır.

A kan grubunda diğer majör kan gruplarına göre % 20 daha fazla mide kanserine rastlandığı saptanmıştır. Bu ilişkinin kan grubu antijeninin direkt kendisi ile değil o antijenlerle ilişkili genler aracılığıyla olduğu düşünülmektedir (Van der Post et al, 2015).

Tablo 2.2. Ailevi mide kansinomu sendromları ve tanı kriterleri(Oliveira et al,2015)

Antite	Tanı Kriterleri, Klinik	Tanı Kriterleri, Genetik	Not
MPPS	<ol style="list-style-type: none">1. Kolonik veya duodenal polipozis olmaksızın mide korpus ve fundusuna sınırlı poliplerin bulunması2. Probandda bu poliplerin sayısının >100 olması VEYA birinci dereceden bir yakınında >30 adet proksimal mide polibi olması3. Bu poliplerin büyük kısmının fundik bez polibi olması (bazılarında displazi de görülür) VEYA ailede displazili fundik bez polibi veya mide kansinomu hikâyesi bulunması4. Otozomal dominant kalıtım	<p>APC geni promoter'ında germline mutasyon, otozomal dominant.</p> <p>APC, MUTYH, CDH1, SMAD4, BMPR1A, STK11, PTEN kodlanan alanlarında mutasyon olmaması.</p>	<p>FAP varyantı.</p> <p>Hastanın uzun süreli PPI kullanımı olmadığından emin olun</p>
AIMK	<ol style="list-style-type: none">1. Biri 50 yaşından önce tanı almış en az iki birinci/ikinci dereceden akrabada intestinal tip mide kanseri VEYA2. Tanı yaşına bakılmaksızın, üç veya daha fazla akrabada intestinal tip mide kanseri tanısı	<p>Bilinmiyor</p>	
HDMK	<ol style="list-style-type: none">1. Ailede yaştan bağımsız olarak biri diffüz iki mide kansinomu bulunması2. 40 yaş öncesi bir diffüz mide kansinomu tanısı3. Ailede /kişide diffüz mide kanseri ve lobüler meme kansinomu hikâyesi (tanılardan biri 50 yaş öncesinde koyulmuş)	<p>CDH1 germline mutasyonları</p> <p>CTNNA1 germline mutasyonları</p> <p>MAP3K6 germline mutasyonları</p>	

MPPS: Midenin proksimal polipozisi sendromu. **AIMK:** Ailevi intestinal tip mide kanseri. **HDMK:** Herediter diffüz mide kanseri. **FAP:** Familial adenomatöz polipozis.

2.5.3. Prekürsör Faktörler

2.5.3.1. Kronik atrofik gastrit: Kronik atrofik gastrit prekanseröz lezyon oluşumunun ilk basamağı olan normal bez yapısının kaybolmasıyla son bulan kronik inflamatuvar sürecinin sonucudur (Correa and Piazzuelo, 2012). Kronik inflamasyona maruz kalan pariyetal ve esas hücrelerin kaybı ile karakterize, diffüz glandüler epitel kaybının görüldüğü bir patolojidir (Yakirevich and Resnick, 2013). En sık sebebi HP enfeksiyonu ve otoimmün gastrittir. Oluşan hücre kaybı sonucu, gastrik salgılanma fonksiyonları azalır lümen içi hipoklorhidri olur. Sonuçta gastrik ph artar. Artan ph sonucunda midede bakteriyel kolonizasyon olmakta ve bakteriyel nitrat redüktaz enzimi nedeni ile genotoksik nitrozaminler ortaya çıkarak uzun vadede kanser riski olmaktadır. Oluşan atrofinin derecesi ve yayılımı bu riski arttırmaktadır.

2.5.3.2. İntestinal metaplazi: Kronik gastrit zemininde uzayan inflamasyon metastatik epitel oluşumuyla sonuçlanır. Metaplazi midede ilk olarak oksintik ve antrum zengin mukozanın birleşme yerinde ortaya çıkar (Yakirevich and Resnick 2013). Buradaki multifokal metaplastik adacıklar birleşme eğilimi gösterir ve proksimal mideye ilerler. Bu ilerleme neticesinde mide asit sekresyonu azalır ve kansere zemin hazırlar. İntestinal metaplazinin demir diamin-alcian blue boyanması ile elde edilen musin alt tiplerine göre tanımlanmış olan Filipe sınıflamasına göre 3 tipi mevcuttur (Yakirevich and Resnick 2013).

- **Tip 1:** Komplet veya ince barsak tipi olarak da bilinen bu tip de Paneth hücreleri, sialomüsin salgılayan goblet hücreleri ve fırçamsı kenar içeren enterositler izlenir. En sık görülen formudur.
- **Tip 2:** İnkomplet veya kolonik tip olarak bilinir. Farklı diferansiyasyon dereceleri gösteren kolumnar tip epitel tipiktir. Absorptif hücrelerden eksik olan bu tip de esas olarak nötral ve asit sialomüsin salgılayan goblet hücreleri görülür.
- **Tip 3:** İntermediate hücrelerden salgılanan asit sulfomisin ile karakterize olup, malignite varlığında etraf mide dokusunda en sık görülen tipdir.

2.5.3.4. Displazi: Mide kanseri için son aşama olan displazi, kronik atrofik gastrit zemininde gelişir ve histopatolojik olarak iyi değerlendirmek gerekmektedir. Endoskopide saptanan lezyonun %30-60' ı ülserasyon, %8-30' u polip , %0-9' u erozyon, %0-8' i plak ve %0-3' ü de skar olarak görülebilmektedir. Hastaların %7-

60' ında da endoskopik görünüm normal olabilir (Di Gregori et al. 1993, Rugge et al. 1995). Endoskopi ile saptanan lezyona evrelendirme ve derecelendirme yapmak gerekmektedir. Histopatolojide büyük, disorganize yerleşimli ve hiperkromatik nükleus ile ayrılan displazik alan, atipinin derecesine göre düşük dereceli displazi ve yüksek dereceli displazi olarak ikiye ayrılabilir (Rugge et al, 1994). Oluşan displazinin derecesine göre %1' den %85' lere kadar ulaşan kanser riski bulunmaktadır (Rugge et al, 1994). Endoskopik ve histopatolojik tanı konulan displazik lezyonlar takiplerde %40-75 oranında kendiliğinden regresyona uğrayarak kaybolmaktadır (Yakirevich and Resnick 2013). Yüksek derecede displazi içeren kalan grupta ise lezyonlar genellikle 2 cm' den büyük olup, basık-düz özellik taşımaktadır. Bu gruptaki lezyonların %25' i 1 yıl içerisinde invaziv neoplaziye dönüşmektedir (Dinis-Ribeiro et al. 2012, Vries et al. 2008). Yüksek derecede displazi saptanan lezyonlara agresif yaklaşım en azından endoskopik mukozal rezeksiyon yapılmalıdır (Dinis-Ribeiro et al, 2012).

2.5.3.5. Mide polipleri: Midede hiperplastik ve adenomatöz olmak üzere iki tip polip görülmektedir. Polipler rutin endoskopi sırasında genellikle rastlantısal olarak saptanırlar. Genellikle asemptomatik olan bu poliplerin çok azı kanama ve mide boşalmasında gecikmeye yol açabilmektedir. Gastrik poliplerin %70-90' ı hiperplastik, %10-20' si ise adenomatöz poliptir (Hirota 2006). Uzun zaman hiperplastik poliplerin neoplastik olmadığı düşünülse de 1,5 cm' den büyük hiperplastik poliplerden de zamanla karsinom gelişebileceği gösterilmiştir (Orlowska et al, 1995). Yapılan çalışmalarda multiple hiperplastik polip saptanan hastalarda endoskopik takip ve boyutu 5 mm' i geçen her polipin komplet eksizyonu önerilmektedir (Ginsberg et al, 1996). Mide adenomatöz polipleri de kolonda olduğu gibi çapı 2 cm geçtiğinde karsinom riski taşır. Eğer polip 2 cm' den büyük ise insitu kanser riski %60' ların üzerine çıkmaktadır (Raphael and Chung 2000).

2.5.3.6. Menetrier hastalığı (Hipertrofik gastropati): Midenin fundus ve korpusunda büyük kurvaturda dev mukozal pililer, azalmış asit sekresyonu, artmış mukus sekresyonu, hipoalbüminemi ile karakterize olan menetrier hastalığı çok nadir görülüp yaklaşık %10-15' inde mide kanseri geliştiği bildirilmiştir (Wolfsen et al, 1993).

2.5.3.7. Pernisiyöz anemi: Pernisiyöz anemi mide mukozasındaki atrofi sonucu intrinsik faktör salgılayan pariyetal hücrelerin hasarlanması sonucu ve intrinsik faktör yetersizliği oluşur. Bu da vitamin B12 eksikliğine yol açar. Pariyetal hücrelerdeki kayıp sonucunda oluşan atrofik gastrit aklorhidriye sebep olmaktadır. Bu da lümeninde anaerobik bakterilerin çoğalmasına yol açar ve bunlar da gıdalardaki nitritleri karsinojenik nitrozo bileşiklere oluşturmak üzere metabolize ederler. Pernisiyöz anemi zeminde intestinal tipte kanser riski 3-5 kat artmıştır (Kokkola et al, 1998). Yapılan diğer bir çalışmada mide karsinomlu olguların %2' sinde pernisiyöz anemi olduğu saptanmıştır (Sjöblom et al, 1993).

2.5.3.8. Kronik peptik ülser: Gastrik ülserler eski çalışmalarda kansere dönüştüğü bildirilmiş olsa da endoskopideki gelişmelerle mevcut gastrik ülserlerin kanser olduğu gösterilmiştir (Hansson et al, 1996). Kronik benign ülserler pratik olarak kanserleşmezler. Kansere bağlı ülserlerin ayırımı için endoskopik biyopsi alınarak histolojik ayırım mutlaka yapılmalıdır. İlk biyopsi negatif olsa bile tedavi sonrası ülser endoskopik olarak tekrar değerlendirilmelidir. Hansson ve ark. (1996), yaptığı çalışmada ülser tanısı alan hastaları uzun zaman takip etmişler ve olguların %1.8' inde gastrik kanser saptamışlardır.

2.6. MİDE KANSERİNDE TANI VE GÖRÜNTÜLEME

2.6.1. Tümör Markerları

Mide kanseri için spesifik bir tümör belirteci yoktur. Benign hastalıklarda yükselen bu tümör belirteçlerinin mide kanseri için tanısal açıdan yararı sınırlıdır. Mide kanserinde sıklıkla kullanılan tümör belirteçleri CEA, CA 19-9, CA 50, CA 72-4 dür. Mide kanserli olguların % 20-60' ında CEA, % 25-50' inde, CA19.9 ve % 35' inde CA 72.4 yükselir (Marrelli et al. 1999, Park et al. 2008). Bu tümör belirteçlerinin tek başına duyarlılığı düşüktür. CEA' nın serum değerleri yüksek olduğunda genelde tümör ileri evrelerde tespit edilmiş olur. CEA yaygın mide kanserinde ve tedavi sonrası hastalığın ilerleyişinde kullanılacak bir belirteç gibi gözükmemektedir. Feig Barry ve ark. (2006) yaptığı çalışmada CEA' nın KT cevap ve nüks tümör saptamada etkinliğini ortaya koymuşlardır.

2.6.2. Endoskopi

Endoskopi mide kanserinde mide mukozasını görüntüleme ve histolojik tanı için biyopsi alma amaçlı kullanılmaktadır (Munoz 1994, Korenaga et al. 1989, Ohta et al.

1987). Tümörün tipi, büyüklüğü, obstrüksiyona yol açıp açmadığı da endoskopik olarak değerlendirilebilmekte ve gerekli olduğunda lazer ablasyon, stentleme, dilatasyon gibi palyatif işlemler yapılabilmektedir. Japonya’ da bütün mide kanserlerinin %35-50’ si erken olarak tanı almakta, endoskopik tarama yöntemlerinin yaygınlaştırılması ile bu seviyelere ulaşılmaktadır. Batı ülkelerinde ise mide kanseri daha ileri evrelerde saptanmaktadır.

2.6.3. Endoskopik Ultrasonografi

Endoskopik ultrasonografi (EUS) preoperatif dönemde tedavi öncesi planlama için evrelemede kullanılan bir araçtır. EUS ile tümörün boyutu, derinliği, etraf dokularla ilişkisi ve çevredeki lenf nodları görüntülenebilmektedir (Kwee 2007). EUS ile 3 mm’ den büyük perigastrik lenf nodları saptanabilmektedir. Amerika’ da yapılan bir çalışmada siberknife stereotaktik radyocerrahi tedavisi yapılacak mediastinal ve intraabdominal tümörleri olan 13 hastaya EUS kılavuzluğunda işaretleme yapılmıştır (Pishvaian et al, 2006). EUS hedefe yönelik spesifik tedavilerin uygulanmasında diğer yöntemlere göre daha az invaziv ve daha etkin olma potansiyeline sahip bir işlem olarak karşımıza çıkmaktadır. Zayıf yönü ise tümör ile fibrotik doku arasında net ayırım yapamamasıdır (Feig Barry et al, 2006).

2.6.4. Baryumlu Grafi

Baryumlu grafi ile gastrointestinal sistemin lümeni değerlendirilmekte, fakat ekstralümenal uzanımı olan lezyonlar hakkında bilgi edinmek çoğunlukla mümkün olamamaktadır (Chapman 2000). Geçmişte dispeptik şikâyetleri olan hastalara baryumlu üst gastrointestinal sistem çalışmaları yapılarak mide kanseri tanısı konmuş olsa da endoskopinin yaygınlaşp hem lezyonun direkt görülebilmesi hem de biyopsi alınabilmesi ilk tercih edilen yöntemin endoskopi olmasına neden olmuştur. Linitis plastikada baryumlu grafide matara mide görüntüsü vardır.

2.6.5. Ultrasonografi

Ultrasonografinin (USG) mide kanseri tanısı ve evrelendirilmesindeki rolü diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha sınırlıdır.

2.6.6. Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı tomografi (BT)’ nin kullanılmasıyla birlikte gastrointestinal yolun lümen, duvar ve komşu ektramural yapıları direkt izlenebilmekte; böylece gastrointestinal yol hastalıklarına geniş bir bakış açısıyla tanımlama

sağlanabilmektedir (Hada et al. 1984, Alacalı 2012). Mide kanseri varlığında evreyi saptamak amacıyla, akciğer ve batını intravenöz kontrast madde ile çekilen trifazik BT ile değerlendirmek gerekmektedir. Yan ve ark. (2009) Çin’ de 790 hasta üzerinden yaptığı çalışmada T evresi için doğruluk oranı %74 (T1 %46, T2 %53, T3 %86 ve T4 %86), N evresi için doğruluk oranı %75 (N0 %76, N1 %69 ve N2 %80) olduğu gözlemlendi. Lenf nodu metastazını saptamada sensitivite %86, spesifite %76, doğruluk oranları %82 olarak bulunmuştur. BT’ nin uzak metastaz ve asit saptanmasında rolü tartışılmaz, özellikle 5 mm’ nin altındaki lenf nodu metastazları ve pankreas invazyonu saptamada etkinliği azdır (Feig Barry et al, 2006).

2.6.7. Manyetik Rezonans

Manyetik Rezonansın mide kanserinde kullanımı sınırlı olup BT incelemesi yapılamayan hamilelerde, iyotlu kontrast maddeye karşı hipersensitivite olan vakalarda kısıtlı bir kullanım alanına sahiptir. Karaciğer metastazını saptamada BT’ e göre daha duyarlıdır.

2.6.8. Pozitron Emisyon Tomografi

Pozitron Emisyon Tomografi (PET) görüntülemesi gastrointestinal kanserlerin değerlendirilmesinde giderek artan bir kullanıma sahiptir. Mide kanserlerinin yaklaşık yarısı FDG negatiftir (Kawamura et al, 2001). Özellikle taşlı yüzük hücreli alt tipinde FDG tutulumu olmamaktadır. MUNICON (The Metabolic Response Evaluation for Individualisation of Neoadjuvant Chemotherapy in Eosophageal and Eosophagogastric adenocarcinoma) grubunun yaptığı çalışmada; cisplatin ve fluorourasil (5-FU) neoadjuvan KT verdikleri hastaların neoadjuvan tedaviye cevaplarını değerlendirme amacı ile 14. gün PET görüntüleme yapılmış, PET’ te yanıt alınan hastalara 3 ay neoadjuvan KT devam edilmiş ve sonrasında cerrahiye yönlendirilmiştir. PET’te yanıt alınamayan hastalar ise neoadjuvan tedavi kesilerek hemen cerrahiye yönlendirilmiştir. PET BT yanıtı hastalarda sağkalım yararı gözlemlenmiştir (HR; 2,13; P <0,15)(Lordick et al, 2007).

2.7. TARAMA

Mide kanseri açısından Japonya gibi yüksek riskli popülasyonlarda kansere erken evrede tanı koyup tam kür sağlamak için tarama programları oluşturulmuştur

(Graham and Asaka 2010). Erken evre mide kanserleri asemptomatik olup, ileri evrelere ulaştığında kanser belirti vermeye başlamaktadır. Mide kanseri insidansı 40 yaşından sonra artmaktadır. Japonya, Kore gibi yüksek riskli bölgelerde, çalışma grupları 40 yaş üstünde tarama önermektedirler. Ama bu yaş topluma ve coğrafi bölgeye göre değişmekte olup her toplumun kendi yaş sınırını belirlemesi gerekmektedir (Graham and Asaka 2010). Japonya’ da yapılan bir çalışmada 50 yaşında olan 4.655 hasta ortalama 7,7 yıl izlemiştir. Yapılan endoskopi sonucunda, HP ve atrofik gastriti olmayan vakalarda mide kanseri görülmemiş olup, HP pozitif olan atrofik gastriti olmayan 2341 hastanın 19’ unda, HP ve atrofik gastrit olan 1316 hastanın 24’ ünde, HP negatif olup ciddi atrofik gastriti olan 31 hastanın 2’ sinde mide kanseri gelişmiştir (Ohataet al, 2004). Bazı özel hasta grupları hakkında tarama ile ilgili öneriler daha standardize edilememiştir. Yaşlı, atrofik gastrit, pernisiyöz anemi, parsiyel gastrektomi öyküsü olan, sporadik gastrik adenomu, FAP veya HNPCC öyküsü olan hastaları sıkı takip etmek gerekmektedir. Ülkemizde mide kanseri en sık 55-57 yaş gruplarında görüldüğü için 45 yaşında tarama yapılması gerekmektedir.

2.8. KLİNİK BULGULAR

Mide kanseri ileri evrelere ulaştığı zaman belirti verdiği için erken evre kanseri saptamak güçtür. Nonspesifik olarak kilo kaybı, iştahsızlık, halsizlik, epigastrik hassasiyet ve ağrı, yemek sonrası dolgunluk hissi, midede yanma hissi, hazımsızlık, bulantı ve kusma benzeri semptomlara rastlanır. Hiçbir semptomu olmayıp tarama ve rastlantısal olarak saptanan (%4-17) hastalar da bulunmaktadır (Kong et al, 2004).

Mide kanserinde semptomlar tümörün yerleşim yeri ve evresine göre değişkenlik göstermektedir. Tanı alan hastaların kliniğe en çok başvuru sebebi karın ağrısı ve kilo kaybıdır. Kilo kaybı hastalarda beslenme sırasında bulantı, kusma ve karın ağrısı gelişmesi sonrası ihtiyacı olan kaloriyi karşılayamaması sonucunda gerçekleşmektedir. Yine proksimal ve ileri evre mide kanserlerinde oluşan disfaji sonucunda hasta oral alamaz ve bu da kilo kaybı ile sonuçlanır. Kilo kaybı fazla olan hastalarda yaşam süresinin kilo kaybı olmayanlara göre daha kısa olduğu da yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur (Maconi et al, 2008).

Mide kanseri hastalarında kanama çok sık gözlenmez. Hastaların %15' i hematemez, %1-12' si ise anemi ile doktora başvurur (Maconi et al, 2008). Fizik muayene bulgusu olarak en sık epigastrik bölgede ele gelen kitle saptanır, bu ileri evre kanser bulgusu olup, kötü prognoz belirtisidir (Wanebo et al, 1993). Yine rektal ya da pelvik fizik muayenede overian kitle (krukenberg's tümör) ya da peritoneal implantlara (Blummer's shelf) bağlı kitleler palpe edilebilir (Gilliland and Gill 1992).

Bunun dışında lenfatik metastaza bağlı olarak, periumblikal nodül (Sister Mary Joseph's nodu), supraklavikular lenf nodu (virchow nodu) ve sol aksiller kitleye (*Irish* nodül) de fizik muayenede rastlanabilir. Yine bunun dışında tümörün lokal invazyon ve sistemik metastazına bağlı olarak tutulan organa ait semptomlar da görülebilmektedir.

Mide kanserinde sık rastlanan semptomlar aşağıda tablo halinde verilmiştir (Tablo 2.3)(Wanebo et al, 1993).

Tablo 2.3. Mide Kanserinde Semptomlar (Wanebo et al, 1993)

SEMPTOM	GÖRÜLME SIKLIĞI (%)
Kilo Kaybı	62
Karın Ağrısı	52
Bulantı-Kusma	34
Disfaji	26
Melana	20
Erken Doyma	18
Ülser Tipi Ağrı	17

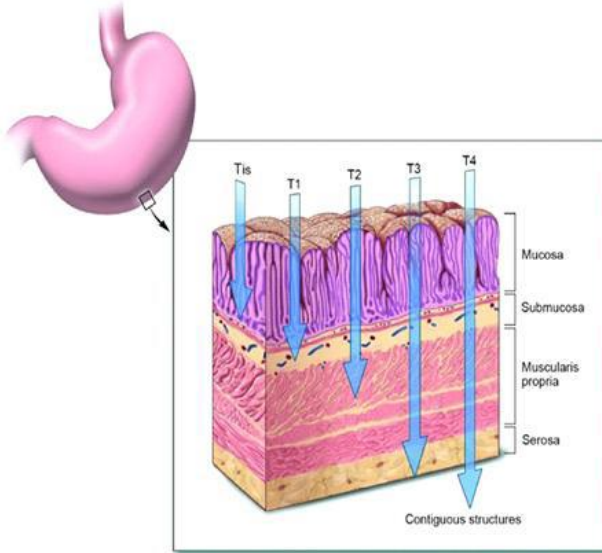
2.9. MİDE KANSERİNDE EVRELEME

Mide kanseri için dünyada üç farklı evrelendirme sistemi kullanılmaktadır. Amerikan Birleşik Kanser Komitesinin (AJCC) TNM evrelemesi, Japonların geliştirdiği evreleme sistemi, bir de gastroözafagial bölge tümörleri için kullanılan Siewert sınıflamaları bulunmaktadır.

2.9.1. TNM Evreleme Sistemi

TNM evreleme sistemi ilk olarak 2002 yılında tüm dünyada kullanılmaya başlanmıştır. 2010 yılında güncelleme yapılan bu evreleme sistemi günümüzde kullanılmaya devam etmektedir. Bu sisteme göre, T; tümör invazyon derinliğini, N; lenf nodu tutulumunu, M; ise metastazı göstermektedir (Sobin 2002).

Son yapılan güncellemeye göre; T1' de tümör lamina propria, muskularis mukoza veya submukozada sınırlı, T2' de tümör muskularis propria invazyonu yapmakta, T3' te visseral peritona ve çevre dokulara invazyon olmadan subserozal bağ dokusunu invaze etmekte, T4a' da seroza, T4b' de ise komşu yapı invazyonu (dalak, kolon, böbrek, pankreas) yapmaktadır (Vincent 2011). T evresinin şematik gösterimi aşağıda mevcuttur (Şekil 2.3). Lenf nodu değerlendirilmesinde ise; N0' da lenf metastazı bulunmaz iken, N1' de 1-2 lenf nodu metastazı, N2' de 3-6 lenf nodu metastazı, N3' te 7 veya daha fazla sayıda tutulmuş lenf nodu metastazı bulunmaktadır. Metastaz değerlendirilmesinde ise; M0' da uzak metastaz yok iken, M1 uzak metastaz bulunur (Sobin and Wittekind 2010). TNM evrelemesine göre yapılan araştırmalarda, tutulan lenf nodu sayısı ile sağkalım arasında ters orantı mevcuttur (Schwarz et al. 2007, Ichikura et al. 2003, Kim et al. 1998). Cerrahi sırasında 15 ve altında lenf nodu çıkarılması yetersiz olarak tanımlanmıştır. (Kattan et al. 2003, Aurello et al. 2007).



Şekil 2.3. T Evresinin Şematik Gösterimi (Vincent 2011)

Tablo 2.4. TNM Evreleme Sistemi (AJCC 2010)

Primer Tümör (T) invazyon derinliği	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis	Karsinoma in situ: Lamina propria invazyonu olmadan intraepitelial tümör Tümörün lamina propria, muskularis mukoza ya da submukoza işgali
T1	T1a Tümörün lamina propria veya muskularis mukoza işgali T1b Tümörün submukoza işgali
T2	Tümör muskularis propria'yı işgal etmiş
T3	Tümörün visseral periton veya komşu yapılara invazyonu olmadan subseröz bağ dokusuna yayılımı Tümör seroza (visseral periton) ya da komşu yapılara invaze
T4	T4a Tümörün seroza (visseral periton) işgali T4b Tümör komşu yapılara invaze
Bölgesel Lenf Düğümleri (N)	
NX	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemez
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	1 ile 2 Bölgesel lenf nodu metastazı
N2	3 ila 6 bölgesel lenf nodu metastazı 7'den fazla bölgesel lenf nodu metastazı
N3	N3a 7-15 bölgesel lenf nodlarına metastaz N3b 16 veya daha fazla bölgesel lenf nodlarına metastaz
Uzak Metastaz (M)	
MX	Uzak metastaz varlığı değerlendirilemiyor
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo 2.4. TNM Evreleme Sistemi (devamı)(AJCC 2010)

		T	N	M
	O	Tis	N0	M0
I	IA	T1	N0	M0
		T2	N0	M0
	IB	T1	N1	M0
		T3	N0	M0
	IIA	T2	N1	M0
		T1	N2	M0
IIB	IIB	T4a	N0	M0
		T3	N1	M0
		T2	N2	M0
		T1	N3	M0
		T4a	N1	M0
		T3	N2	M0
III	IIIA	T2	N3	M0
		T4b	N0	M0
		T4b	N1	M0
	IIIB	T4b	N1	M0
		T4a	N2	M0
		T3	N3	M0
	IIIC	T4b	N2	M0
		T4b	N3	M0
		T4a	N3	M0
IV		Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

2.9.2. Japon Evreleme Sistemi

Mide karsinomu için Japonlar tarafından 1998 yılında kullanıma sunulan bu sınıflama, TNM evrelemesine göre daha ayrıntılı olup, klinik, cerrahi ve patoloji ayrıntılı olarak ele alınarak hazırlanmıştır. Japon evreleme sisteminde de TNM evrelemesine benzer şekilde T tümörün invazyon derinliğini ve çevre dokulara ilişkisini göstermektedir. Japon evreleme sisteminde lenf nodu tutulumu değerlendirilmesinde primer tümörün anatomik konumuna bağlı olarak 16 lenf istasyonu mevcuttur (Sayegh et al, 2004). Üç gruba ayrılan bu lenf nodu istasyonları anatomik olarak tablo 2.5 gösterilmiştir.

Tablo 2.5. Mide Kanserinde Japon Evreleme Sistemi

Grup	İstasyon	Anatomik Lokalizasyon	
0	Lenf nodu tutulumu yok		
1	1	Sağ parakardial	
	2	Sol parakardial	
	3	Küçük kurvatur	
	4	4sa	Kısa gastrik
		4sb	Sol gastroepiploik
		4sd	Sağ gastroepiploik
	5	Suprapiloric	
6	İnfrapiloric		
2	7	Sol gastrik arter	
	8	8a	Anterior common hepatic
		8p	Posterior common hepatic
	9	Çölyak arter	
	10	Splenik hilus	
	11	11p	Proksimal splenik arter
		11d	Distal splenik arter
	12	12a	Sol hepatoduodenal
12bp		Posterior hepatoduodenal	
3	13	Retropankreatik	
	14	14v	Süperior mezenterik ven
		14a	Süperior mezenterik arter
	15	Middle kolik	
	16	Para-aortik lenf nodu grubu	

Tablo 2.5. Japon Evreleme Sistemi (devamı)

Tümör Evresi	
T1	Mukoza ve / veya muskularis mukoza veya submukozada tümör invazyonu
T2	Muskularis propria veya subserosa tümör invazyonu
T3	Serozal tümör penetrasyon
T4	Komşu yapıların tümör invazyonu
TX	Bilinmeyen
Nodal Evreleme	
N0	Lenf nodu metastazı kanıtı yok
N1	Grup 1 lenf nodu metastazı var, ancak grup 2 ve 3'de metastaz yok
N2	Grup 2 lenf nodu metastazı var, ancak grup 3'de metastaz yok
N3	Grup 3'de metastazı var
NX	Bilinmeyen
Karaciğer Metastaz Evrelemesi (H)	
H0	Karaciğer metastazı yok
H1	Karaciğer metastazı var
HX	Bilinmeyen
Peritoneal Metastaz (P)	
P0	Peritoneal metastaz yok
P1	Peritoneal metastaz var
PX	Bilinmeyen
Peritoneal Sitolojik Evreleme (CY)	
CY0	Peritoneal sitoloji benign ya da belirsiz
CY1	Peritoneal sitolojide kanser hücreleri var
CYX	Bilinmeyen
Diğer Sistemik Metastazlar (M)	
M0	Periton, karaciğer ya da sitolojik metastazı dışında başka hiçbir uzak metastaz yok
M1	Periton, karaciğer ya da sitolojik metastazı dışında yaygın uzak metastaz var
MX	Bilinmeyen

2.9.3. Siewert Evreleme Sistemi

Siewert ve Stein özofagogastrik bileşke tümörlerini 3 gruba ayırmıştır.

- **Tip 1:** Distal özofagustan kaynaklanıp, özofagogastrik bileşkeye yayılabilen tümörler.
- **Tip 2:** Kardiya veya özefagogastrik bileşkede ortaya çıkan tümörler.
- **Tip 3:** Mide subkardial bölgesinden kaynaklanıp yukarıya özefagogastrik bileşkeye doğru uzanan tümörler.

Alt özofagustan kaynaklanan tümörlerin lenfatik drenajı yukarıya ve aşağıya doğru olurken, subkardia ve kardiadan kaynaklı tümörlerin drenajı ise aşağıya doğru olmaktadır. Bu sınıflamanın asıl amacı yapılacak cerrahiyi planlayıp lenf nodu diseksiyonunu küratif yapmaktır. Tip 1 tümörlerde özofajektomi yeterli iken, tip 2 ve tip 3 tümörlerde transabdominal gastrektomi yapmak gerekir (Siewert and Stein 1998, Rudiger et al. 2000, Feith et al. 2006).

2.10. MİDE TÜMÖRLERİNİN SINIFLANDIRILMASI

Mide kanserleri tıptaki güncel ilerlemelere paralel olarak klinik, morfolojik, yerleşim ve histopatolojik değerlendirmelerle birlikte zaman içerisinde farklı sınıflandırmalara tabi tutulmuştur.

2.10.1. Borrmann Sınıflaması (1926)

Tümör makroskopik görünümüne göre sınıflandırılmıştır.

- **Tip I :** Polipoid
- **Tip II:** Fungiform-Ülserevejetan
- **Tip III:** Ülsere
- **Tip IV:** İnfiltratif

2.10.2. Stout-Tümör Patolojisi Atlası Sınıflaması (1953)

Tümör makroskopik görünümüne göre sınıflandırılmıştır.

- Ülserovejetan
- Penetran yayılan
- Yüzeysel yayılan
- Linitis plastika
- Özgü olmayan

2.10.3. Lauren Sınıflaması (1965)

Bu sınıflamada tümör histopatolojik özelliklerine göre intestinal, diffüz ve iki gruba uymayan indeterminant grup olmak üzere 3 grup altında sınıflandırılır (Lauren 1965). İntestinal tip iyi diferansiye olup, sıklıkla ülser görünümündedir. Diffüz tip ise kötü diferansiye olup infiltrasyon ve mide duvarında kalınlaşma ile karakterizedir. İntestinal tip erkeklerde, diffüz tip ise genç kadınlarda daha sık görülmektedir (Nagini 2012). Prognozu daha iyi olup daha sık görülen intestinal tip atrofik gastrit zemininde gelişmekte olup çevresel faktörlerden etkilenmektedir. Daha çok çevresel faktörlerle desteklenmiş genetik faktörlerin ön planda olduğu diffüz tipte prognoz kötü olup yaşam beklentisi düşüktür (Abraham 2009).

2.10.4. Ming Sınıflaması (1977)

Tümör büyüme paternine göre sınıflandırılmıştır.

- Ekspansif
- İnfiltratif

2.10.5. Gastrik Kanser İçin Japon Topluluğu (1981)

Tümör histopatolojik özelliklerine göre sınıflandırılmıştır.

- Papiller
- Tübüler
- Az Diferansiye
- Musinöz
- Taşlı Yüzük Hücreli

2.10.6. İnvazyon Derinliğine Göre

- Erken Gastrik Karsinom
- İlerlemiş (Geç) Gastrik Karsinom

2.10.7. Diferansiasyon Derecesine Göre

- İyi Diferansiye
- Orta Derecede Diferansiye
- Az Diferansiye

2.10.8. Tümör Lokalizasyonuna Göre

- Proksimal
- Distal

2.10.9. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Sınıflaması (2000)

Tümör histopatolojik özelliklerine göre sık ve nadir görülen olmak üzere gruplandırılmıştır. Tablo 2.6' de mide kanserinde WHO sınıflaması gösterilmiştir.

Tablo 2.6. Mide Kanserinde WHO Sınıflanması

SIK	NADİR
<ul style="list-style-type: none">• Papiller• Tübüler• Musinöz• Taşlı Yüzük Hücreli	<ul style="list-style-type: none">• Sküamöz Hücreli Kanser• Küçük Hücreli Kanser• Koryokarsinom• İndifferansiye Kanser• Embriyonal Karsinom• Hepatoid Adenokarsinom• Paryetal Bez Karsinom• Lenfoepiteliom-benzeri Karsinom

2.10.9.1. Papiller karsinom: Tümör mikroskopik olarak fibrovasküler bağ doku çevresinde dizilim gösteren silindirik küboidal hücrelerden oluşan parmaklı çıkıntılar şeklinde tanımlanmaktadır. Bu yapı bazen mikropapil, bazen de tübüler yapılarla beraberlik gösterebilir ve bu şekilde adlandırılabilir.

2.10.9.2. Tübüler karsinom: Tümör mikroskopik olarak dilate, dallanan tübüler, asiniler ve solid yapılar şeklinde görülür. Bu yapıya papiller ve berrak hücreler eşlik edebildiği gibi tümör hücrelerinin yapısındaki değişikliklere bağlı olarak (kolumnar, küboidal veya lümen içindeki müsinine bağlı yassılaştırmış şekiller) değişik tiplere de rastlanabilmektedir.

2.10.9.3. Müsinöz karsinom: Tümör mikroskopik olarak değerlendirdiğinde tümör alanının yarısından fazla kısmında müsin görülmektedir. Bu yapı içinde müsin üreten kolumnar hücreler bulunabileceği gibi müsin gölcüğü içinde seyrek hücre gruplarına ve çok az da olsa taşlı yüzük hücrelere de rastlamak mümkündür.

2.10.9.4. Taşlı yüzük hücreli karsinom: Tümör mikroskopik olarak tümörlü dokunun yarısından fazla kısmında intrasitoplazmik müsin içeren, izole ya da gruplar oluşturabilen tümör hücrelerinden meydana gelmektedir. Ama müsin içermeyen tümör hücreleri de görülebilmektedir. Stromal desmoplazi genellikle belirgin olup tümör hücreleri lamina propriayı genişleterek yayılım göstermektedir. Tümör 5 farklı tip hücre yapısı ile karşımıza çıkabilmektedir. Aralarında en tipik olan, içindeki müsin nedeniyle nükleusları bir kenara itilmiş olan, yuvarlak şekilli, taşlı yüzük yapısını andıran hücre şeklindedir. Bu hücre yapısının dışında nükleusları ortada, mitoz içermeyen ya da seyrek mitotik aktivite gösteren histiosit benzeri hücreler, koyu eozinofilik sitoplazmalı, çok az miktarda müsin içeren ya da müsin içermeyen ufak hücreler ya da müsin içermeyen, iri anaplastik hücre yapıları da görülebilmektedir.

2.10.9.5. Adenoskuamöz hücreli karsinom: Adenokarsinom ve skuamöz karsinomu bir arada bulunduran formudur (Levy et al, 1992). Hem adenokarsinom hem de skuamöz hücreli karsinom alanları içeren tümörler olup, iki komponent arasında geçiş olabilir.

2.10.9.6. Skuamöz hücreli karsinom: Özofagogastrik bileşke tümörleri ile karışma ihtimali mevcut olduğundan tümörün yerleşim yeri önemlidir ve özofagus yayılımı gerekmektedir. Skuamöz hücreli karsinom tersiyer sifiliz, koroziv asit alımı ve uzun

sürekli siklofosfamid tedavisine bağlı gelişebilir. Bu tümörlerin skuamöz metaplazi ve ektopik skuamöz epitel zemininde veya indifferansiye mukozal kök hücrelerinden kaynaklandığı bildirilmektedir.

2.10.9.7. Parietal hücreli karsinom: Derin mukozal yerleşimli veya intramural nodül şeklindedir. Müsin ve nöroendokrin granül içermeyen eozinofilik granüler sitoplazmalı hücrelerin solid adalar ve bazen bez yapısı oluşturduğu tümörlerdir. Son yapılan çalışmalarda bu tümörlerde pariyetal hücrelere özgü antikörlerle immün reaktivite gözlenmemesi nedeniyle bu tip tümörlerin pariyetal hücreli karsinomdan ziyade onkositik diferansiyasyon gösteren adenokarsinom oldukları vurgulanmaktadır (Takubo et al, 2002).

2.10.9.8. Medüller karsinom: Lenfoepitelyoma benzeri karsinom veya yoğun lenfoid stromalı az diferansiye karsinom olarak da adlandırılmaktadır. EBV ile ilişkili olup erkeklerde daha sık görülmektedir (Shin et al, 1996). EBV eşlik eden olgularda eşlik etmeyenlere göre p53 mutasyonunun daha az oranda saptanması nedeniyle bu olgularda prognozun daha iyi olduğu vurgulanmaktadır. Histopatolojik incelemede stromada tümör hücrelerini infiltre eden yoğun lenfositik infiltrasyon, dantel ve kordon benzeri yapılar oluşturan oldukça atipik tümör hücreleri izlenir.

2.10.9.9. İndifferansiye karsinom: Herhangi bir yöne farklılaşmanın izlenmediği tümörlerdir. Lauren sınıflamasına göre sınıflandırılmayan grupta yer alır.

2.10.9.10. Hepatoid karsinom: Hücreler hem bez epiteli hem de hepatosit yönünde farklılaşma gösteren mide tümörleridir. Hepatosit yönünde farklılaşma gösteren hücrelerden safra sekresyonu olabilir. Hücrelerin sitoplazmalarında bol miktarda glikojen mevcuttur (Matias-Guiu and Guix 1989).

2.10.9.11. Koryokarsinom: Nadir de olsa adenokarsinom ve koryokarsinomun bir arada olduğu mide tümörleri gözlenebilmektedir. Olguların 1/3'ü pür koryokarsinomlardır. Trofoblastik alanlardan adenokarsinom alanlarına geçiş gözlenebilir. İmmünohistokimyasal olarak β -hCG pozitifdir.

2.10.9.12. Karsinosarkom: Sarkomatoid diferansiyasyon gösteren karsinom olarak da adlandırılır. Oldukça nadir olan bu tümör genellikle yaşlı erkeklerde görülür.

2.10.9.13. Nöroendokrin tümörler: Artan endoskopik tarama yöntemlerindeki gelişmelerin yanı sıra immünohistokimyanın patoloji rutinine girmesi ile birlikte

görülme sıklığı %3-4' teki oranlardan %11-41' lere yükselmiştir (Klöppel et al, 1996).

2.10.9.14. Mide lenfoması: Mide kanserlerinin %5'ini oluştururlar. Adenokarsinomdan sonra midede en çok görülen kanser türüdür. Mideyi diffüz olarak infiltre eder. Bazen üzeri ülserleşmiş polipoid lezyonları da andırır görünümde olabilir. Prognoz genellikle iyidir. Mide ile sınırlı evre I tümörlerde %80 şifa oranı vardır (Liu et al, 2002).

2.11. ERKEN VE İLERİ EVRE MİDE KANSERLERİ

Erken mide kanseri tümörün büyüklüğü ve metastatik lenf nodu sayısına bakılmaksızın mukoza ve/veya submukoza ile sınırlı kanser olarak tanımlanmaktadır (Catalano et al, 2009). Genellikle küçük boyutlardadır. Lenfatik tutulum mukozayı aşmamış tümörlerde %5' in altında, submukozal tutulumda %10-20 arasındadır. Japonya' da mide kanserlerinin %50' sinden fazlasını erken mide kanseri oluştururken bu oran Avrupa'da %10 dur. Erken mide kanserinde 5 yıllık sağkalım %90' lardadır (Hu et al, 2012) .

Tip I ve tip IIa olanlar genelde antrum yerleşimli ve iyi diferansiyedir. Tip IIc ve tip III ise daha sık olarak korpuse yerleşimli olup kötü prognozludur.

2.12. MİDE TÜMÖRLERİNDE DİFERANSİYASYON

Adenokarsinomlar bez yapıların farklılaşma derecesine göre aşağıdaki gibi sınıflandırılmaktadır.

- **Grade X** : Saptanamayan
- **Grade 1** : İyi diferansiye (tümörün %95' i gland dokusundan oluşmaktadır)
- **Grade 2** : Orta diferansiye (tümörün %50-95' i gland dokusundan oluşmaktadır).
- **Grade 3** : Kötü diferansiye (tümörün %49' undan azı gland dokusundan oluşmaktadır)
- **Grade 4** : İndiferansiye

Tübüler karsinomlar genellikle diferansiyasyon açısından derecelendirilmezler ve iyi diferansiye olarak kabul edilirler. Taşlı yüzük hücreli adenokarsinomlar indiferansiye tümörler olarak kabul edilir ve grade 4 olarak değerlendirilirler (Catalano et al, 2009).

2.13. MİDE KANSERLERİNİN YAYILIM ŞEKİLLERİ

Mide kanseri hematojen, lenfojen, peritoneal ve direkt invazyon yolu ile olmak üzere dört farklı şekilde metastaz yapmaktadır.

2.13.1. Direkt Yayılım

Diffüz tip mide tümörleri horizontal olarak proksimalde özafagusu, distalde ise duodenumu invaze edip yayılım gösterebilmektedir. Özofagus ve duodenuma invazyon yüzey mukozası normal olsa bile direkt submukozal, subserozal yolla olabildiği gibi submukozal lenfatikler yoluyla da olabilmektedir. Yine serozayı aşan tümörler direkt olarak pankreas, dalak hilusu, transvers kolon, karaciğer hilusu, omentum, diyafram ve karın duvarına yayılım gösterebilir.

2.13.2. Peritoneal Yayılım

Vertikal olarak büyüyen ve serozaya ulaşan tümör peritoneal yayılım gösterebilmektedir. Bu yayılım asit, omental implant, pelvik cul de sac ve bilateral over tutulumu (Krukenberg tümörü) şeklinde karşımıza çıkabilir. Mevcut asit sıvısının sitolojik incelemesinde de sıklıkla malign hücrelere rastlanmaktadır. Yapılan araştırmalarda diffüz tip kanserlerde periton yayılımı, intestinal tipe oranla daha sık görülmüştür (Marrelli et al, 2002).

2.13.3. Hematojen Yayılım

İntestinal tip mide kanserleri diffüz tip olanlara göre daha çok hematojen yolla yayılım göstermekte olup en sık uzak metastazını da karaciğere (%49) yapmaktadır. Bunun yanı sıra akciğere (%33), overe (%14), kemiğe (%11), nadir olmakla birlikte adrenal bez ve deriye de metastaz yapabilmektedir (Kapan 2001).

2.13.4. Lenfatik Yayılım

Diffüz ve intestinal tip tümörlerin lenf yoluyla metastaz oranları benzerdir. Midenin üst 1/3'ünde yerleşimli tümörler öncelikle sağ parakardiyak ve küçük kurvaturdaki lenf bezi istasyonlarına metastaz yapmakta iken, orta 1/3 yerleşim gösteren tümörler sağ parakardiyak, küçük kurvatur ve infrapilorik lenf bezi istasyonlarına, alt 1/3

yerleşimli tümörler ise küçük kurvatur ve infrapilorik bölgedeki lenf bezi istasyonlarına metastaz yapmaktadırlar. Bunun dışında midede yaygın bir submukuzol ağ bulunmasından dolayı tümörün komşu bulunduğu lenf nodu istasyonu dışında uzak bir lenf nodu bölgesine metastaz olasılığı da bulunmaktadır.

2.14. MİDEYE METASTAZ YAPAN TÜMÖRLER

Gastrointestinal sisteme metastazlar nadir olup ince ve kalın barsaklara nazaran mideye daha çok olmaktadır. Mideye en çok metastaz yapan kanserler ise bronkojenik karsinom, malign melanom ve meme kanseridir. Metastaz yapan bu tümörler makroskopik olarak tümör kitlesinin sıklıkla yarısını kapsayan büyük ülserler, linitis plastika ya da polip şeklinde karşımıza çıkabilmektedir (Moles et al, 2002).

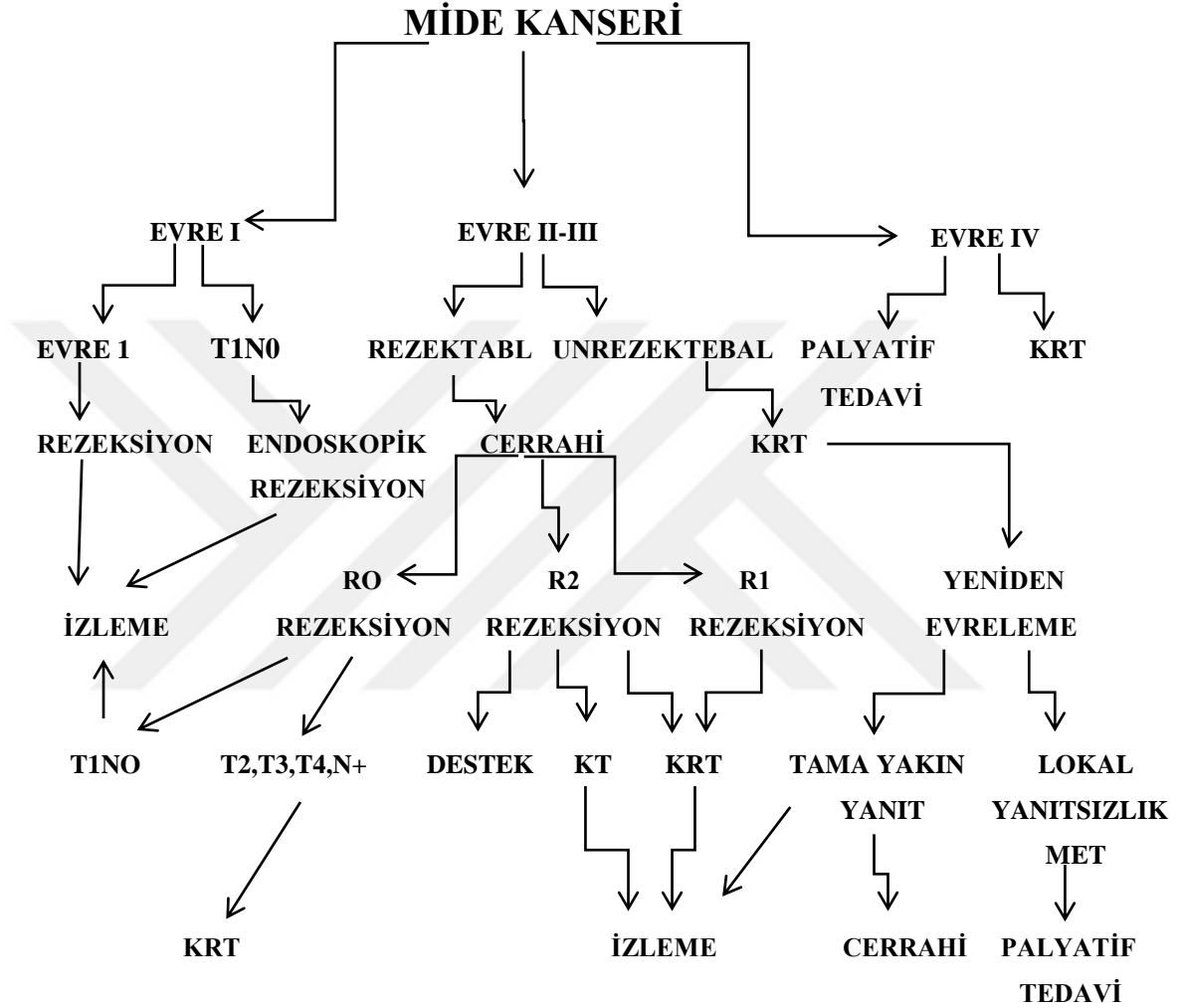
2.15. MİDE KANSERİNDE TEDAVİ

Mide kanseri tedavisinde başarı sağlanabilmesi için en önemli unsur primer tümörün ve bölgesel lenf nodlarının cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Hastalığın yayılımı, operasyonun çeşidi ve hangi hastaya hangi tedavinin daha uygun olduğu değerlendirilmelidir. Hastada en iyi sonucun alınabilmesi için multidisipliner bir tedavi planlanması gerekmektedir. Cerrah, medikal onkolog, radyasyon onkoloğu, gastroenterolog, radyolog ve patoloğun bulunduğu bir ortamda hasta ve tümör değerlendirilip cerrahi, neoadjuvan kemoterapi verilip verilmeyeceği kararlaştırılmalıdır. Yine cerrahi sonrası patoloji sonuçları ve tümörün durumu ile ilgili tekrar değerlendirme yapıp adjuvan tedavi seçenekleri, hangi tedavinin ne zaman yapılacağı konusunda objektif bir yaklaşımda bulunulması gerekmektedir (Gregorio et al, 1992).

Mide kanserinde Tedavi yaklaşımları;

- **Neoadjuvan tedavi:** Neoadjuvan KT, Neoadjuvan RT, Neoadjuvan kemoradyoterapi(KRT), Neoadjuvan immunoterapi
- **Cerrahi yaklaşımlar:** Endoskopik rezeksizyonlar, wedge rezeksizyon, subtotal gastrektomi, total gastrektomi ve lenf nodu diseksiyonları

- **Adjuvan tedavi:** Adjuvan KT, Adjuvan intraperitonel KT (İPKT), Adjuvan RT, Adjuvan KRT, Adjuvan kemoimmünoterapi
- **Metastatik hastalığın tedavisi:** KRT, destek tedavi, tüp enterotomi, pasaj amaçlı cerrahi



Şekil 2.4. Mide kanserinde tedavi algoritması

2.15.1. Cerrahi Tedavi

Hastaya yapılan değerlendirmede ortaya konulan metastatik bir hastalık yok ise, mide tümörlerinin temel tedavi yaklaşımı cerrahi rezeksiyondur. Lenf nodlarının ve invazyon yapmış ise yapışık çevre organların rezeksiyonuyla birlikte 5-6 cm genişlikte makroskopik negatif bir sınır sağlanmalıdır (Brennan et al, 1996). Orta ve distal mide tümörlerinde tedavi yaklaşımları kolay iken özefagogastrik bileşke ya da proksimal mide (Siewert tip II ve III)' de ortaya çıkan adenokarsinomların cerrahi

tedavisi için standart bir operasyon yoktur. Çoğu cerrah proksimal mide ile alt özofagusun transabdominal yaklaşım ile çıkarılmasını savunur. Fakat özofagus cerrahisi konusunda deneyimli olan cerrahlar kombine abdominal ve torasik cerrahi yaklaşımı ile proksimal özofagus ve distal mide arasında bir intratorasik veya servikal anastomoz ile yapılan operasyonu savunurlar. Tüm proksimal mide kanserlerinde total gastrektomi uygulanır. Bu sebeple proksimal mide ve özefagogastrik bileşke tümörlerinin optimal cerrahi prosedürü tartışma konusudur. Proksimal mide kanserinde primer cerrahi tedavi prosedür seçimi öncelikle cerrahın deneyimine ve eğitimine bağlıdır.

Rezeksiyon (R) Tanımları

- **R0 (küratif rezeksiyon)** : Hastalığın makroskopik ve mikroskopik olarak komplet rezeksiyonu
- **R1 (İnkomplet rezeksiyon)** : Mikroskopik olarak rezidüel hastalık kalması
- **R2 (İnkomplet rezeksiyon)** : Mikroskopik ve makroskopik olarak rezidüel hastalık kalması

Lenf disseksiyon(D) Tanımları

- **D0** : N1 grubu lenf bezlerinin tamamının diseke edilmediğini
- **D1** : N1 grubu lenf bezlerinin tamamının diseke edildiğini
- **D2** : N1 ve N2 grubu lenf bezlerinin tamamının diseke edildiğini
- **D3** : N1, N2 ve N3 grubu lenf bezlerinin tamamının diseke edildiğini gösterir.

2.15.1.1. Endoskopik rezeksiyon: Erken evre mide kanserlerinin alt grubunda yapılan mukozal rezeksiyonla lenfadenektomi ve gastrektomi olmadan R0 rezeksiyon yapılabilir. Japonya’ da erken evre mide karsinomunda endoskopik mukozal rezeksiyon sık uygulanmaktadır. Endoskopi rehberliğinde submukozal sıvı enjeksiyonu ile lezyon yükseltip komple mukozal rezeksiyon yapılmaktadır. Japonya’ da yaygınlaşmasına rağmen batı ülkelerinde tanıdaki gecikmeler sebebiyle endoskopik mide rezeksiyonu konusunda çok çalışma bulunmamaktadır. Japanese Gastric Cancer Association kılavuzuna göre endoskopik submukozal rezeksiyon endikasyonları; tümörün iyi diferansiye olması, eleve tip lezyonda 20 mm ve daha altı, deplese tip lezyonda ise 10 mm ve daha altında olması, peptik ülserle ilişkisi olmaması ve mukozaya sınırlı olması olarak belirlenmiştir.

2.15.1.2. Gastrektomi: Mide tümörlerinde rutin olarak gastrektomi önerilmekte ise de yapılan çalışmalarda tüm mide kanserlerine total gastrektomi yapmanın morbiditeyi arttırdığı fakat sağkalımı arttırmadığı belirtilmektedir (Oliveira et al, 1999). R0 rezeksiyon olmak koşuluyla yerleşim yeri ve boyutuna göre distal yerleşimli tümörlerde total gastrektomi ya da subtotal gastrektomi uygulanabilmektedir. Standart subtotal gastrektomilerde, T1 tümörlerde, 1 cm' den daha fazla temiz cerrahi sınır elde etmek koşuluyla, sınırları belirgin T2 ve T3 tümörlerde 3 cm' den daha fazla temiz cerrahi sınır elde etmek koşuluyla, İntermediate veya infiltratif T2 ve T3 tümörlerde ise 5 cm' den daha fazla temiz cerrahi sınır elde etmek koşuluyla subtotal gastrektomi yapılması uygundur (Kodama et al. 1997, Maruyama et al. 1997). Subtotal gastrektomide lenfadenektomi, total gastrektomi gibi radikal olmalıdır. Vagus siniri kesildikten sonra tam olarak lenfatik ve yağlı dokular çıkarılmalıdır. Son zamanlarda uygulanan laparoskopik girişimlerle birlikte açık ve laparoskopik gastrektomiler arasında çıkarılan lenf nodu sayısı ve sağkalım arasında anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır (Yoshikawa et al, 2012). Küratif cerrahiler dışında acil kanamalı ve obstrükte tümörlerde palyatif rezeksiyonlar ve beslenme amaçlı rezeksiyonsuz anastomozlar, enterotomiler ve endoskopik stentler konulabilmektedir (Catalano et al, 2009).

2.15.1.3. Lenfadenektomi: Tüm mide tümörlerinde D2 lenf nodu disseksiyonu gold standarttır (Ott et al. 2011, Maruyama et al. 1996). D1 ve D2 disseksiyon karşılaştırma amaçlı Avrupa' da iki büyük çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalardan British Medical Research Council' de D2 disseksiyon yapılan hastalarda cerrahi mortalite ve komplikasyon daha yüksek bulunmuş ve 5 yıllık sağkalımda anlamlı bir kazanım sağlanamadığı ortaya konulmuştur (Cuschieri et al, 1999). Diğer çalışmada da D2 disseksiyon yapılan grupta postoperatif ölümlerin daha çok olduğu ve hastanede kalış süresinin daha uzun olduğu yine 5 yıllık sağkalım oranlarının benzer olduğu belirtilmiştir (Bonenkamp et al, 1999). D2 disseksiyonun güvenilirliği için cerrahların deneyimi en önemli faktördür (Catalano et al, 2009). İster D1 ister D2 disseksiyon yapılsın yeterli sayıda lenf nodu (≥ 15) çıkarılmasının evreleme açısından faydalı olduğuna dair ortak görüş bulunmaktadır (Printz 2010, Ajani et al, 2013). Bunun yanında çok distal yerleşimli tümörlerde lenf bezi drenajı sebebiyle D2 disseksiyona hepatoduodenal, retroduodenal, sağ paraaortik lenf nodu disseksiyonunun da

eklenilmesi ve fundus ve kardial arka duvar yerleşimli tümörlerinde ekstra peritoneal lenf nodu drenajı nedeniyle paraaortik lenfadenektomi uygulanması önerilmektedir.

2.15.2. Neoadjuvan Tedavi

2.15.2.1. Neoadjuvan kemoterapi: Preoperatif dönemde uygulanan sistemik KT seçili vakalarda uygulanmaktadır. Etkileri konusunda destekleyici ve karşı tarafta olan birçok çalışma bulunmaktadır. Hastalara ameliyat öncesi verilen bu KT, tümörlerde hacim olarak küçülme sağlamakla birlikte, cerrahi olarak rezektabilite şansını yükseltmektedir. Mikrometastazların azaltılmasını sağlayan bu uygulamada ameliyat esnasında tümör hücrelerinin peritonea kontaminasyonu sonucu oluşacak nükleer de azalmaktadır. Lokal ileri olan mide tümörlerinde uygulanan neoadjuvan KT, tümörün boyutunun küçülmesine ve evre düşmesini sağlamak ve cerrahiye izin vermekte bu da hastalısız sağkalımı ve genel sağkalımı (GSK) uzatabilecek en iyi strateji olarak görülmektedir (D'Ugo et al, 2009). Bazı güçlü KT yanıtı veren hastalarda rezeksiyon sınırlarının kaybolması cerrahi ve hasta açısından dezavantaj sağlamaktadır. Yapılan çalışmalarda neoadjuvan kemoterapinin kemoteropatik ilaçlara dirençli klon oluşumuna sebep olduğu da ortaya konmuştur (Alexander et al. 1995, Persiani et al. 2008) Hartgrink ve ark. (2004) yaptığı bir çalışmada operabl mide kanseri olan hastalara ameliyat öncesi dönemde 4 kür 5-FU, doksorubisin ve metotreksat (FAMTX) verilmiş ve neoadjuvan almayan grupla karşılaştırma yapılmış ve neoadjuvan almadan cerrahi uygulanan grupta GSK daha uzun bulunmuştur. MAGIC çalışmasında perioperatif KT olarak epirubisin, sisplatin ve 5-FU (ECF) alıp da cerrahi yapılan grupla sadece cerrahi yapılan grup karşılaştırılmış, perioperatif olarak ECF alan grupta tümör boyutu ve evresi azalmış progresyonsuz sağkalım (PSK) ve GSK artmıştır. (Cunningham et al, 2006). Faz 2 çalışmalarda rezektabl mide kanseri olan hastalarda preoperatif KT ile R0 rezeksiyonun % 72-87 oranında arttırılabileceği de göstermiştir (Ajani et al. 1999, Alexander et al. 1995). 2013 yılında REGATE çalışmasında 9965 hasta değerlendirilmiş ve sadece %2 hastaya neoadjuvan uygulandığı görülmüştür (Ter-Ovanesov et al, 2003). UIAC perioperatif KT rejimleri konusunda önerileri tablo 2.7' de gösterilmiştir.

Tablo 2.7. NCCN Tarafından Önerilen Perioperatif KT Rejimleri (Ajani et al,2013)

Perioperatif Kemoterapi (3 siklus preoperatif ve 3 siklus postoperatif)	Epirubisin + Sisplatin + 5-FU
	Epirubisin + Oksaliplatin + Fluorourasil
	Epirubisin + Sisplatin+ Kapesitabin
	Epirubisin + Oksaliplatin + Kapesitabin
	Fluorourasil + Sisplatin

2.15.2.2. Neoadjuvan radyoterapi: Neoadjuvan RT özellikle lokal ileri, unrezektabl tümörlerde evre küçültmek ve tümörü operable seviyeye getirmek amaçlı uygulanmaktadır. Bu konuda birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen tüm vakalara uygulanan kabul görmüş bir tedavi değildir. Zhang ve ark. (2011) yaptığı çalışmada neoadjuvan RT sonrası cerrahi yapılan hasta grubu ile direkt cerrahi yapılan grup karşılaştırılmış ve 5 yıllık hastaliksız sağkalım neoadjuvan RT alan grupta daha uzun bulunmuştur. Skoropad ve ark. (2002) yapmış olduğu diğer bir çalışmada ise neoadjuvan RT nin postoperatif morbidite ve mortaliteyi değiştirmedigi, ama hastaliksız sağkalıma da anlamlı bir etkisi olmadığı bulunmuştur. Neoadjuvan RT güvenli ve iyi tolere edilebilmektedir. Ama postoperatif mortalite ve morbidite değerlendirmesi ve lokal nüks ve hastaliksız sağkalım için değerlendirme yapabilmek amaçlı randomize çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.15.2.3. Neoadjuvan kemoradyoterapi (KRT): Tek başına neoadjuvan KT ve RT verileceği gibi kombine bir şekilde neoadjuvan KRT verip evre düşürülmesi, mikrometastaz, lokal nüksün kontrolü, cerrahi ve hastaliksız sağkalımı arttırmak amacıyla seçili vakalarda kullanılabilir. Diğer neoadjuvan tedavi grupları gibi bu konuda da kabul görmüş bir yaklaşım yoktur. Amerika’ da yapılan bir çalışmada preoperatif 5FU ve 45 Gy RT uygulanmıştır. Hastaların % 11 'inde tam, % 41 'inde kısmi yanıt alınmış, ancak % 20' sinde ise uzak metastaz geliştiği için cerrahi için şanslarını kaybetmişlerdir (Mansfield et al, 2000). Reed ve ark. (2008) yaptığı diğer bir çalışmada preoperatif dönemde KRT uygulanan olgularda 3 yıl içinde lokorejyonel nüks oranı tedavi almayan gruba göre anlamlı olarak düşük

bulunmuştur. Özellikle operable evrede olan daha yüksek sayıda hasta gruplarında randomize çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.15.2.4. İntraperitoneal Kemoterapi: Mide kanseri için R0 rezeksiyon uygulanan hastaların önemli bir kısmında peritoneal karsinomatozis gelişir ve bu hastaların sağkalımı ortalama 3-6 aydır (Sugarbaker et al, 2003). Sık görülen ve mortal seyreden bu durum primer mide kanseri rezeksiyonu sonrası intraperitoneal tedavi çalışmalarını arttırmıştır. Bunun yanı sıra İPKT ile peritoneal yüzeye verilen toplam ilaç miktarı maksimize edilerek sistemik sirkülasyon minimize edilir.

İPKT 4 farklı şekilde verilmekte;

- Hipertermik İPKT
- Normotermik İPKT
- Erken İPKT
- Geç Postoperatif İPKT

İPKT için en sık kullanılan ajanlar mitomisin-C sisplatin ve fluorourasildir. Yapılmış bir meta-analizde hipertermik İPKT yalnız veya erken postoperatif İPKT ile birlikte verilmesinin genel sağkalımı arttırdığı ortaya konmuştur. İPKT uygulanan hastalarda intraabdominal apse ve nötropeni riski artmıştır (Catalano et al, 2009). İlacın ameliyatta mı, erken mi, geç mi verileceği, hipertermi -normotermi mi kullanılacağı, dozu, hangi ilacın kullanılacağı konusunda kesin bir tedavi şekli olmayıp, uygulanan metotlar daha deneysel düzeyde ve son dönem hastalar üzerinde uygulanmaktadır. Daha sistematik kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.15.3. Adjuvan Tedavi

2.15.3.1. Adjuvan kemoterapi: Mide kanserinde son yıllarda hastaların bilinçlenmesiyle birlikte, tümörün erken saptanması, daha çok hastaya küratif cerrahi uygulanması ve postoperatif sağkalım oranlarındaki artışa rağmen çoğu hastada sadece cerrahi yine yeterli olmamakta ve adjuvan tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır (Ajani et al. 2013, Catalano et al. 2009). İleri evre mide kanserlerinde ise prognozun uzatılması lokal ve sistemik metastazları önlemek için adjuvan KT ihtiyaç

duyulmaktadır. Cerrahi sonrası lokal nüks sıklıkla operasyon lojunda ya da yakın lenf nodlarında olmaktadır. Bunun yanında anastomoz hattında, subtotal gastrektomi yapılmışsa kalan mide dokusunda ya da duodenal güdükte de nüks görülmektedir (Wisbeek et al, 1986).

Mide kanserinde evre arttıkça adjuvan KT, RT veya KRT uygulama sıklığı da artmaktadır. Yapılan çalışmalarda uygulan KT rejimine bakılmaksızın, KT'nin sağkalım üzerine olumlu etkileri olduğu tespit edilmiştir (Yagi et al, 2003). Adjuvan KT uygulanmasında en büyük engel ileri yaş hasta gruplarıdır.

Mari ve ark. (2000) cerrahi ile cerrahi sonrası adjuvan KT yapılan klinik çalışmaların sistematik bir derlemesini yapmış ve bunun sonucunda KT' nin ölüm riskini %18 düşürdüğünü göstermiştir. Hermans ve ark. (1993) aynı şekilde klinik çalışmaları derlemiş adjuvan tedavinin sağkalımı geliştirmediği sonucuna varılmıştır. İki farklı analizde adjuvan KT için anlamlı bir sağkalım ileri sürülmüştür (Earle and Maroun 1993, Hermans et al. 1993)

Mide kanseri tedavisinde standart bir KT rejimi bulunmamaktadır. Rejimlerde en sık kullanılan ajan 5-FU' dir. Tek ajan olarak da uygulanabildiği gibi, FAM (fluorourasil, doksorubisin, metotraksat), ELF (etoposit, lökoverin, fluorourasil) ve ECF kombine rejimlerinin önemli bir parçası olarak da kullanılabilir. Mide kanseri tedavisi için birçok ajan üzerinde çalışmalar devam etmekte ise de en güvenilir ve etkili ilaç olarak fluorourasil öne çıkmaktadır. İrinotekan, gemitabin, oksoliplatin ve taksoterden oluşan yeni ajanlar tedavide umut olmaktadır (Thuss-Patience et al. 2011, Ueda et al. 2012).

Türkiye' de adjuvan tedavi geniş ölçüde kabul görmüş ve kullanılmaktadır (Yalçın 2009). REGATE çalışmasının Türkiye kolunun verilerine göre adjuvan tedavi alanların %66.7' sine KRT verilmiştir. En sık olarak 5-FU ve sisplatin KT ajanları kullanılmıştır (Bang et al, 2013).

2.15.3.2. Adjuvan radyoterapi: Adjuvan RT verilmesindeki ana amaç lokal nüksü önleyerek sağkalımı uzatmak ve tümörü küçülmektir. Postoperatif tek başına kullanımı sınırlı olsa da adjuvan KT tolere edemeyen hasta gruplarında tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. Krishnan' ın mide kanserli hastalar üzerinde yaptığı otopsi incelemelerinde izole lokorejyonel nüks %21 olarak belirlenirken, hastalığın herhangi bir şekilde nüks ettiği olguların otopsilerinde ise lokorejyonel

hastalık bulguları %57-88 pozitif bulunmuştur (Krishnan et al, 2009). Genellikle KT ile kombine olarak uygulanır. Bunun dışında nüks vakalarda kanama, ağrı, obstrüksiyon gibi semptomların palyasyonunda %50-75' lere varan oranlarda gerileme sağlayarak fayda vermektedir (Kim et al, 1994).

Adjuvan RT ile sadece cerrahi uygulanan hastaların karşılaştırıldığı iki randomize çalışma mevcuttur. Her iki çalışma da, adjuvan RT' nin surveye herhangi bir ilave katkı sağlamadığı bildirilmiştir (Hallisey et al, 1994). Kramling ve ark.(1996) yaptığı diğer bir çalışmada yine cerrahi ile beraber adjuvan RT karşılaştırılmış bu çalışmada da anlamlı farklılık saptanmamıştır. Başka bir retrospektif çalışmada, adjuvan RT uygulanan olgularda özellikle ileri evre olguların sağkalım açısından fayda gördüğü ortaya konmuştur (Coburn et al, 2008).

2.15.3.3. Adjuvan kemoradroterapi: KT ile RT birlikte kullanımı mide kanseri tedavisinde son yıllarda giderek artan bir şekilde kullanıma girmiştir. RT' nin operasyon lojundaki nüklere karşı etkinliği KT' nin ise sistemik metastazlara karşı faydaları bulunmaktadır. Aynı zamanda verilen tedavi ile KT ve RT' nin etkilerinin potansiyalize olduğu görülmüştür. Radyasyonun hücredeki hedefi DNA sarmalı olup, etkisini çift sarmal yapısını kırarak meydana getirmektedir. Tümör hücresi bu etkiyi DNA tamiri yaparak dengelemeye çalışmaktadır. DNA tamirini inhibe eden ilaçlar bu nedenle radyasyonun etkisinde potansiyalizasyona sebep olmaktadır. RT ile en sık kombine edilen sitotoksik ajan 5-FU' dur (Safran et al, 2000).

Yapılan bir çalışmada sadece cerrahi yapılan hastalarla adjuvan KRT alan grup karşılaştırılmış ortalama hastalısız sağkalım ve GSK ortalaması adjuvan KRT alan grupta daha uzun olduğu ortaya çıkmıştır. Yine 3 yıllık sağkalım oranı KRT grubunda %50 iken sadece cerrahi yapılan grupta %41 bulunmuştur. (Macdonald et al, 2001). Yapılan başka bir meta-analizde RT ve KT birlikte uygulandığında 5 yıllık mortaliteyi azalttığı, KRT grubunda ortalama 5 yıllık takipten sonra tek başına cerrahiye kıyasla 5 yıllık GSK oranında iyileşme ve relapsız sağkalım oranında artma olduğu görülmüştür. INT0116 çalışmasında sadece cerrahi uygulan grup ile cerrahi sonrası KRT uygulan gruplar karşılaştırılmıştır. 5 yıllık GSK oranında iyileşme ve relapsız sağkalım oranında artma olduğu görülmüştür. Hastalarda tedaviye bağlı toksisite geliştiği, hastaların KRT tedavisini % 65 tamamlayabildiği, ama her şeye

rağmen bu toksisitenin kabul edilebilir olduğu sonucuna varmışlardır (Macdonald et al, 2001).

Sonuç olarak, KRT' nin mide kanserli hastalarda postoperatif dönemde adjuvan amaçla kullanımında kabul edilmiş tam bir görüş birliğı bulunmamaktadır ve ilgili çalışmalar devam etmektedir. Özellikle lokal nüks gelişme olasılığı yüksek olan lokal ileri evre mide kanserinde adjuvan KRT önerilmektedir (Kurokawa et al, 2008).

2.15.4. Metastatik Hastalıkta (EVRE IV M1) Tedavi

Günümüzde olan tüm gelişmelere rağmen mide kanseri tanısı konulan hastaların evreleme amaçlı yapılan değerlendirmeleri sonucu çoğunun metastatik ve ileri evre olduğu görülmektedir. Evre IV hastalar için beş yıllık sağkalım sansı yok denecek kadar azdır. Bu şartlar altında ileri evre mide kanserinde palyatif tedavi önemli bir öncelik haline gelmiştir. Palyatif tedavinin ana amacı sağkalımı uzatmak olmayıp, hastanın şikâyetlerini en aza indirmek ve yaşam kalitesini bozmadan en az morbiditeye neden olan tedaviyi uygulamaktır. Obstrüksiyon nedeni ile beslenememe ve kanama gibi semptom ve şikâyetleri engelleyerek hastanın yaşam kalitesine ve dolaylı olarak da sağkalım üzerine olumlu etkiler görülmektedir. Uygulanan KT sonrası bu semptomlarda iyileşme görülmektedir (Catalano et al, 2009).

Evre IV mide kanserli hastalarda palyatif KT kullanımı için komorbid hastalığı olmayan, ECOG performansı 0-2 arasında olan ve peritoneal karsinomatozis olmayan sınırlı sayıdaki hasta grubuna uygulanma konusunda görüş birliğı oluşmuştur. Bu grubun dışındaki hastalarda destek tedavi verilmesi önerilmektedir.

Mide kanserinde birçok kemoteropatik ajan araştırılmıştır ve birçok KT kombinasyonu kullanılmıştır (Catalano et al, 2009). Mide kanserinde 5-FU, mitomisin C, antrasiklinler (doksorubisin, epirubisin), sisplatin taksanlar, paklitaksel, dosetaksel ve etoposid gibi birçok ajan kullanılmış ve %6-30 oranında cevap alındığı bildirilmiştir (Hill and Cunningham 1998).

2.16. PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Mide kanserli hastaların yaşam sürelerine etki eden birçok faktör bulunmaktadır. Hasta kaynaklı faktörler olabildiği gibi tümör ile ilişkili faktörler de sağkalıma etki etmektedir. Hastaya uygulanan tedavinin de sağkalıma etki ettiğini eklersek hastaların yaşam süreleri üzerine etki eden birçok faktör olduğunu görmekteyiz. Sağkalımı değiştirmede etki edebildiğimiz tedavi kısmındaki gelişmelere rağmen, geç tanı (Evre III ve evre IV) konulması sağkalımdaki beklenen düzeye ulaşmamıza engel olmuştur (Kahrilas et al. 1983, Fuchs and Mayer 1995).

Mide kanserinde prognostik faktörler üç grupta toplanmaktadır.

- Hasta ile ilişkili faktörler
- Tümör ile ilişkili faktörler
- Tedavi ile ilişkili faktörler

2.16.1. Hastaya Ait Faktörler

2.16.1.1. Cinsiyet: Daha çok erkeklerde görülen mide kanseri üzerine yapılan çalışmalarda kadınlarda sağkalımın daha iyi olduğunu gösteren veriler yayınlanmış olsa da net bir tanımlanmış veya kabul edilmiş bir etki gösterilmemiştir (Miller et al, 1992). Kim ve ark.(2008) yaptığı diğer bir çalışmada mide kanserli genç kadınların prognozu daha kötü seyrettiği bildirilmiştir.

2.16.1.2. Yaş: Mide kanseri için yapılan çalışmalarda genellikle 60 yaş üzeri daha sık görüldüğü ortaya konulmuştur (Sanchez-Bueno et al, 1998). Cinsiyette olduğu gibi yaşta da kabul edilmiş bir ortak görüş bulunmasa da yapılan bazı çalışmalarda gençlerde geç tanı ve tümör tipinin indifferansiye olmasından kaynaklandığı bildirilmiştir (Lo et al, 1999). Farklı bir çalışmada da ileri yaşla birlikte komorbid hastalıkların artmasının sağkalım üzerine olumsuz etkilerinin olduğu savunulmuştur (Moriguchi et al. 1993, Damhuis and Tilanus 1995). Teruo Eguchi ve ark. (1999) yayınladığı çalışmada yaşın sağkalımı etkilemediği sonucuna varmışlardır. Bu çalışmayı destekleyen birçok çalışma bulunmaktadır.

2.16.1.3. Albümin: Ocana ve ark. (2007) farklı evredeki mide kanserli hastalar üzerinde yaptığı bir çalışmada TNM evrelemesine göre evre 1 tümörlerde albümin

seviyeleri yüksek olduğunu tespit etmiş ve yüksek albüminin prognoza olumlu etkisi olabileceği belirtilmiştir.

2.16.1.4. Kan transfüzyonu: Hyung ve ark. (2002) 1710 hasta üzerinde retrospektif olarak yaptıkları çalışmalarında, fazla sayıda kan transfüzyonu yapılan hastalarda, transfüzyonun kötü prognoz ve rekürensiz bağımsız risk faktörü olduğunu rapor etmişlerdir.

2.16.2. Tümör İle İlişkili Faktörler

2.16.2.1. Tümör lokalizasyonu: Yapılan çalışmalarda proksimal mide kanserleri, distalde yerleşenlere göre daha ileri yaşlarda görülmektedir. Bu hastalara uygulanacak cerrahide daha geniş rezeksiyonlar gerekmektedir ve bu da sağkalımı olumsuz etkilemektedir (Kajiyama et al. 2015, Pacelli et al. 2001). Bunun yanı sıra proksimal mide kanserlerinde görülen invazyon ve çölyak bölge lenf istasyonlarına daha hızlı yayılım evre yükseltmekte ve sağkalımı azaltmaktadır (Talamonti et al, 2003).

2.16.2.2. Tümör büyüklüğü: Bu konuda yapılmış birçok çalışma olup prognoza etkisi tartışmalıdır. Tümör çapının büyüklüğüne bağlı olarak artan lenfatik ve vasküler invazyonun kötü prognoza sebep olduğu gösterilmiştir (Yokota et al. 2002, Adachi et al. 1997).

2.16.2.3. Makroskopik tip: Otsuji ve ark. (1999) tarafından yapılan çalışmada peritoneal metastaza ülserovejetan mide kanserlerinde daha sık rastlanıldığı, bunun da sağkalımı olumsuz etkilediği bildirilmiştir.

2.16.2.4. Histolojik tip ve diferansiyasyon derecesi: Lauren sınıflamasına göre intestinal tip tümörler, diffüz tipe göre daha iyi prognoza sahiptirler. Bunu yanı sıra iyi diferansiye tümörlerin, az diferansiye tümörlere göre prognozları daha iyidir (Lauren 1965). Histolojik tipin de sağkalım üzerinde önemli etkisi bulunmaktadır.

1.16.2.5. Tümörün evresi: Prognostik faktörler açısından en önemli faktörlerden biridir. Hastaya yapılacak tedavinin planlanması ve uygulanması aşamasında en büyük etken durumundadır. Yapılan 5 yıllık sağkalım oranı ortalama evre IA' da % 90, evre IB' de % 80, evre II' de % 65, evre IIIA' da % 50, evre IIIB' de % 30 ve evre IV de % 5'dir (Roder et al, 1993). Park ve ark. (2006) yapmış olduğu çalışmada

uzun sağkalımı olan grupla kısa sağkalımı olan grup arasındaki en anlamlı değişken patolojik T ve patolojik N olarak gösterilmiştir.

2.16.2.6. Perinöral invazyon: Yapılan bir çalışmada perinöral invazyon olan küratif cerrahi yapılan hastalarda, hızlı ilerleyen ve ileri evre hasta grupları ile birlikteliği olduğu ve bunun da kötü prognoz göstergesi olduğu çıkarımına ulaşılmıştır (Merchan et al, 2009). Tanaka ve ark. (1997) yaptığı diğer bir çalışmada serozal invazyonu olmayan tümör gruplarında perinöral invazyon kötü prognoz göstergesi olarak bildirilmiştir.

2.16.2.7. Lenf nodu metastazı: AJCC’de mide kanserinin yeterli evrelenebilmesi amacıyla en az 15 lenf nodunun çıkarılması gerektiği bildirilmiş ve lenf nodu sayısının önemi vurgulanmıştır (Hermanek et al, 1995). Lenf nodu tutulumu prognoz üzerinde çok etkilidir. 5 yıllık sağkalım lenf nodu negatif olgularda %50 iken, lenf nodu pozitif olgularda %10’ a düşmektedir (Shen et al, 1999). Birçok araştırmada sadece lenf nodu metastazının varlığına değil saptanan metastatik lenf nodu sayısının da önemine dikkat çekmeye başlamışlardır (Bando et al, 2002). Lenf nodu tutulumu açısından önemli bir prognostik faktör de metastatik lenf nodu sayısının toplam çıkarılan lenf nodu sayısına oranıdır (Asoglu et al, 2009). Bu oran metastatik lenf nodu oranı olarak belirtilmektedir. Yapılan sağkalım analizlerinde metastatik lenf nodu oranı bağımsız bir faktör olarak sağkalımda etkili bulunmuştur (Yu et al, 2008).

2.16.3. Tedavi İle İlişkili Faktörler

2.16.3.1. Cerrahi: Mide kanserlerinde tek küratif yaklaşım cerrahidir. Yapılan cerrahinin tipi R0 rezeksiyon mu yapıldı yoksa R1-R2 rezeksiyon mu yapıldı, lenf nodu disseksiyonu yapılıp yapılmadığı, çıkarılan lenf nodu sayısının sağkalım üzerine etkinliği tartışmasızdır. R0 rezeksiyon yapılan vakalarda ortalama yaşam süresi 35 ile 75 ay arasında değişirken, nonküratif rezeksiyonlarda (R1-R2) ortalama yaşam süresi 7-11 ay arasındadır. Palyatif gastroenterostomi yapılan hastalarda ise 3-5 ay olarak saptanmıştır (Bozetti et al. 2003, Allgayer et al. 1997).

Uygulanan lenfadenektomi ile sağkalım arasında da yakından ilişki bulunmaktadır. Japonya’ da WU ve ark. (2006) yaptığı çalışmada D1 ve D3 disseksiyon yapılan hasta gruplarını karşılaştırmış ve D3 grubunda sağkalımın daha uzun olduğu tespit etmişlerdir. İngiltere’ de yapılan bir çalışmada D1 ve D2 grubu ameliyat yapılan

hasta grupları karşılaştırılmış D2 disseksiyonun 5 yıllık sağkalıma faydası olmadığı sonucuna varmışlardır (Cuschieri et al, 1999). Almanya’ da yapılan ve 15 yıllık takip sonuçları açıklanan diğer bir çalışmada D2 disseksiyon uygulananlarda lokal nüksün daha az görüldüğü sonucuna varmışlardır (Songun et al, 2010). Yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde D2 disseksiyon uygun ve deneyimli ellerde tüm mide kanseri hastalarına uygulanmaya başlanmıştır.

2.16.3.2. Neoadjuvan tedaviler: Son yıllardaki neoadjuvan KT uygulamaları ile tümörün sistemik metastazlarında kontrolün sağlandığı, böylece sağkalım sürelerinde uzama olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu konuda dünyada kabul görmüş en önemli çalışmalardan biri MAGIC çalışmasıdır. Bu çalışmada neoadjuvan KT alan hastalarda preoperatif dönemde evre düşüşü gözlenmesi yanı sıra R0 rezeksiyon oranları da artmış olarak bulunmuştur. PSK ve GSK’ da önemli derecede iyileşme olduğu görülmüştür (Cunningham et al, 2006).

2.16.3.3. Adjuvan tedaviler: 556 hasta ile yapılan INT-0116 çalışmasında; birinci grupta sadece cerrahi olan 275 hasta kaydı ile cerrahi sonrası KRT uygulanan 281 hasta karşılaştırılmış hastaliksız sağkalım cerrahi uygulanan grupta %31 iken, cerrahi sonrası KRT olan grupta %48 olarak bulunmuştur. Cerrahi sonrası KRT’ nin sağkalımı arttırdığı sonucuna varılmıştır (Macdonald et al, 2001).

2.16.3.4. Genetik ve biyolojik prognostik faktörler: Uçar ve ark. (2008) 95 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada CEA, CA19-9, CA 72-4 ve AFP düzeylerinin mide kanserinde prognoz ile ilişkisi araştırılmış ve yapılan multivaryant analizde sadece CA 72-4 bağımsız kötü prognostik faktör olduğu saptanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada, Ocak 2010- Ekim 2017 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda takip ve tedavisi yapılmış, metastatik mide kanseri tanısı ile en az bir basamak sistemik kombinasyon kemoterapisi uygulanmış olan 199 hastanın dosyası retrospektif olarak değerlendirildi.

18 yaş üzeri, histolojik olarak doğrulanmış mide adenokarsinom, ECOG PS 2 veya daha düşük, en az bir ölçülebilir metastatik lezyonu olan, yeterli hematolojik, hepatik ve renal fonksiyonlara sahip, periferik nöropati anamnezi olmayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Daha önce adjuvan KT almış ve takiplerinde rekürrens/ metastaz saptanan mide kanseri hastaları da çalışmaya dahil edildi. Demografik, tıbbi ve toksisite verileri hasta dosyalarından elde edildi.

Hastaların cinsiyet, yaş, kilo kaybı (son 6 ayda ağırlığının %10' dan fazlasını kaybetme) öyküleri, uygulanan KT rejimleri, palyatif gastrektomi öyküleri, tanı esnasında metastatik olarak tutulan organ ve sayısı, tümörün histopatolojik subtipleri (Lauren sınıflaması), grade, KT sonrası yaşanan toksisiteleri kaydedildi. Tümörün lokalizasyonuna göre hastalar, kardial, fundus gastroözofageal bileşke tümörleri proksimal yerleşim ve korpus, antrum, pilor tümörleri ise distal yerleşim olarak kabul edildi.

Performans statusu, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) skalasına göre yapıldı. Hastalar ECOG PS 0-1 ve 2 olmak üzere iki kola ayrıldı.

Tümör yanıtları RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) Version 11.1' e göre değerlendirildi.

Toksisite, National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0' a göre değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz: GSK; KT başlangıcından ölüm ya da son değerlendirmeye kadar geçen süre olarak hesaplandı. PSK; hastalık stabilizasyonunun sağlandığı,

tedavi başlangıcından progresyona kadar geçen süre olarak hesaplandı. İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 20. Versiyon programı kullanıldı. Veriler frekans (yüzde), sayı ve ortalama±standart sapma olarak gösterildi. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenlerde gruplar arası farklılıkların karşılaştırılmasında Student-t test ve ANOVA testi, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenlerin gruplar arası farklılıklarının karşılaştırılmasında ise Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis testi kullanıldı. Genel ve progresyonsuz sağkalım sonuçlarının değerlendirilmesi için Kaplan-Meier yaşam analizi kullanıldı. Nitel değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare analizi kullanıldı. $P<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından 03.08.2016 tarih ve 71522473/050.01.04/146 sayılı oturumda görüşülen karar ile etik kural onayı alındı.

4. BULGULAR

Çalışmada metastatik mide kanseri (MMK) tanısı almış toplam 199 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Bu hastaların medyan yaşı 56 idi (27-85). Çalışmamızda 65 yaş üstü 64 (%32,2), 65 yaş altı 135 (%67,8) hasta vardı. Bu hastalardan 142 (%71,4)' si erkek, 57 (%28,6)' si kadındı. Hastaların 77 (%38,7)' sine ikili kombinasyon KT rejimi, 122 (%61,3) 'sine üçlü kombinasyon KT rejimi uygulandı. Tedavi süresi boyunca doz redüksiyonu yapılan hasta sayısı 90 (%45,2), doz ertelenmesi yapılmayan hasta sayısı 57 (%28,6) idi. Tedavi süresince primer-seconder GCF (granulocyte stimulating factor) profilaksi yapılan hasta sayısı 93 (%46,7) idi. Tedavi süresince 16 (%8) hastanın KT'si toksisite ya da tolere edememeleri nedeniyle durduruldu. İstatistiksel analiz aşamasında, çalışmaya katılan hastaların 21 (%10,5)' i hayatta olup, 178 (%89,5)' i exitus olmuştur. Hastalara ait demografik, klinik ve patolojik bilgiler tablo 4.1' de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların Demografik ve Histopatolojik Özelliklerine Göre Dağılımı (1)

	sayı	%
Yaş		
≥65	64	32,2
<65	135	67,8
Cinsiyet		
Erkek	142	71,4
Kadın	57	28,6
ECOG PS		
0-1	122	61,3
2	77	38,7
Kilo Kaybı		
Var	34	17,1
Yok	165	82,9
Tümör subtipi (Lauren sınıflaması)		
Diffüz	31	15,6
İntestinal	23	11,6
Bilinmeyen	145	72,8
Tümörün Lokalizasyonu		
Kardia	58	29,1
Korpus	73	36,7
Antrum	55	27,6
Diffüz	13	6,5
Tümörün Histopatolojik Diferansiyasyonu(Grade)		
İyi-orta	66	33,2
Az	112	56,3
Bilinmeyen	21	10,5

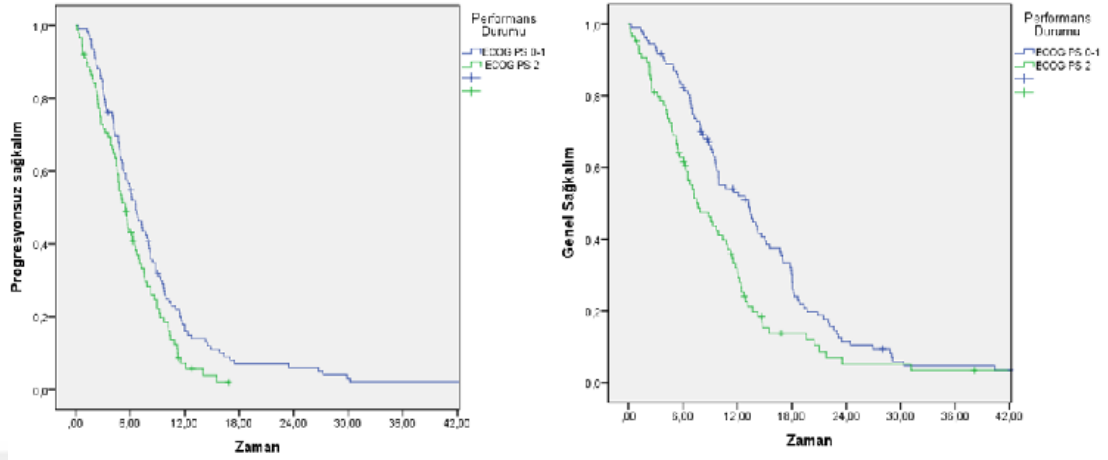
Tablo 4.2. Hastaların Demografik ve Histopatolojik Özelliklerine Göre Dağılımı (2)

	Sayı	%
Metastatik Aşamada Palyatif Gastrektomi		
Var	17	8,5
Yok	182	91,5
Metastatik Organ Sayısı		
Bir	83	41,7
İki ve fazlası	116	58,3
Periton Tutulumu		
Var	122	61,3
Yok	77	38,7
Asit		
Var	158	79,4
Yok	41	20,6
Karaciğer Metastazı		
Var	86	43,2
Yok	113	56,8
Akciğer Metastazı		
Var	159	79,9
Yok	40	20,1
Sistemik KT Doz Redüksiyonu		
Var	90	45,2
Yok	109	54,8
KT Kombinasyonu		
İkili	77	38,7
Üçlü	122	61,3
GCF Proflaxisi (Primer-secondar)		
Var	93	46,7
Yok	57	28,6

İkili kombinasyon KT rejimi alan hastalarda median progresyonsuz sağkalım (mPSK) 6,2 ay, median genel sağkalım (mGSK) 8,2 ay iken, üçlü kombinasyon KT alan hastalarda mPSK 5,4 ay, mGSK 9,5 ay olarak saptandı. İkili kombinasyon KT alan hastalar ile üçlü kombinasyon KT alan hastaların mPSK ($p=0,95$) ve mGSK ($p=0,65$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

ECOG PS 0-1 olan hastalarda mPSK 6,5 ay, mGSK 10,6 ay iken ECOG PS 2 olan hastalarda mPSK 5,1 ay, mGSK 6,5 ay olarak saptandı. ECOG PS 0-1 olan hastaların

mPSK ve mGSK değerleri, ECOG PS 2 olan hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek saptandı. ($p=0,004, p=0,001$). (Şekil 4.1.)

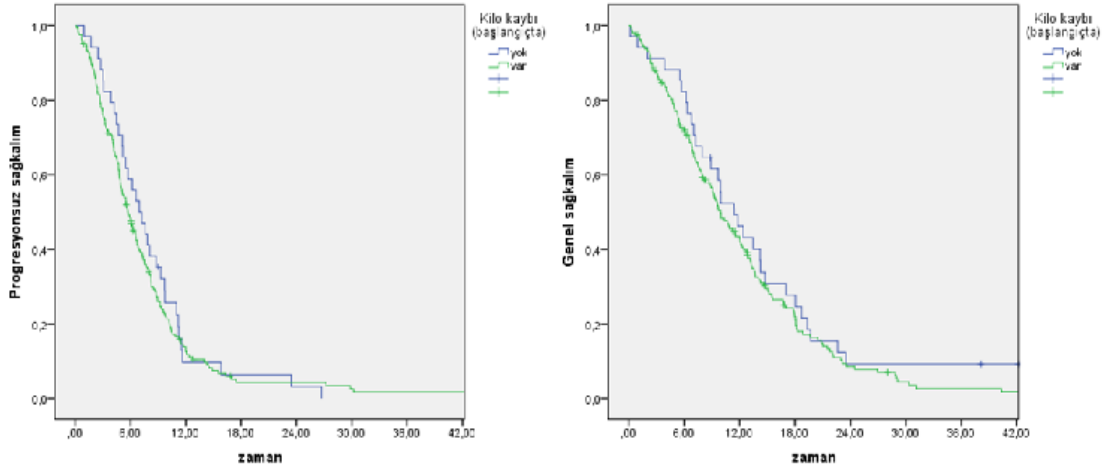


Şekil 4.1. ECOG PS' nin PSK ve GSK Verileri İçin Kaplan Meier Grafikleri

Lauren sınıflamasına göre tümör subtipi bilinen 54 hastanın 31(%57)' i diffüz ve 23(%43)' ü intestinal tipti. Diffüz tip olan hastalarda mPSK 6,5 ay, intestinal tip olan hastalarda mPSK 10,5 ay olarak saptandı. Diffüz tip olan hastalarda mGSK 10,3 ay, intestinal tip olan hastalarda mGSK 14,1 ay olarak saptandı. İki grubun mPSK ($p=0,2$) ve mGSK ($p=0,07$) değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tümörün lokalizasyonuna göre proksimal yerleşimli olan hastalarda mPSK 6,7 ay, distal yerleşimli olan hastalarda mPSK 7,4 ay olarak saptandı. Proksimal yerleşimli olan hastalarda mGSK 11 ay, distal yerleşimli olan hastalarda mGSK 11,3 ay olarak saptandı. İki grubun mPSK ($p=0,5$) ve mGSK ($p=0,75$) değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tanı aşamasında kilo kaybı olan hastalarda mPSK 5,5 ay, mGSK 8,9 ay; tanı aşamasında kilo kaybı olmayan hastalarda mPSK 7,1 ay, mGSK 10,7 ay olarak saptandı. İki grup arasında mPSK değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmasa da ($p:0,4$), kilo kaybı olmayan hastaların mGSK değerleri kilo kaybı olan hastaların mGSK değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı decede yüksek saptandı. ($P:0,035$). (Şekil 4.2).

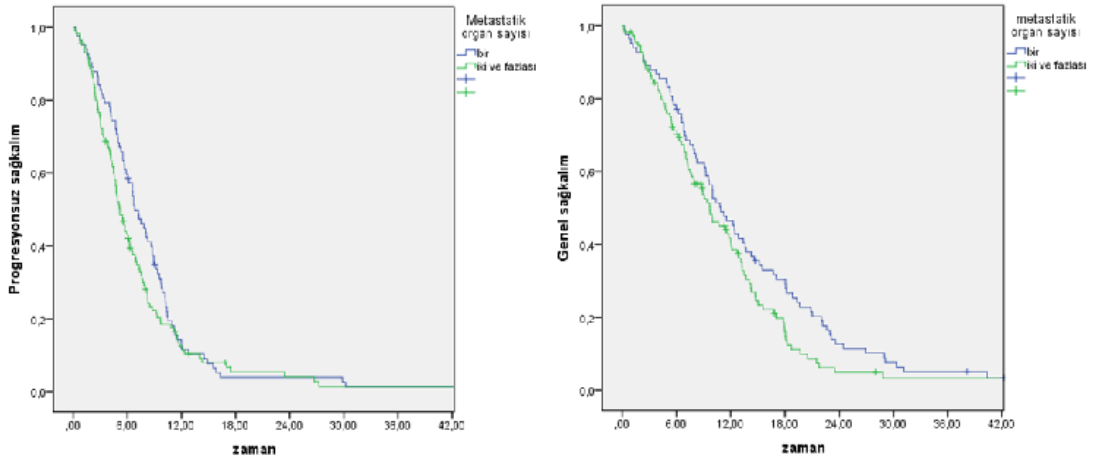


Şekil 4.2. Kilo Kaybına Göre, PSK ve GSK Verileri İçin Kaplan Meier Grafikleri

Tümörün grade bakımından değerlendirme yapıldığında, grade iyi olan grupta hasta sayısı yetersiz olduğu için istatistiksel anlamda karşılaştırma yapılamamış olup, grade orta ve kötü grupta mPSK’ da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmış olup, mGSK’ da anlamlı bir fark saptanmadı. ($p=0,05$, $p=0,11$)

Adjuvan KT sonrası nüks eden hastaların mPSK 5,4 ay mGSK 8,7 ay iken, de-novo metastatik olan hastaların mPSK 6,2 ay ve mGSK 9,6 ay olarak saptandı. İki grubun mPSK ($p=0,38$) ve mGSK ($p=0,48$) değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Metastatik organ sayısı 1 olan hastaların mPSK 6,7 ay mGSK 10,6 ay iken, multi organ tutulumu olan hastaların mPSK 5,1 ay, mGSK 7,9 ay olarak saptandı. İki grup arasında mPSK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamasına rağmen ($p=0,16$), tek organ tutulumu olan hastalarda mGSK değerleri multi organ tutulumu olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı decede yüksek saptandı ($p=0,018$) (Şekil 4.3).



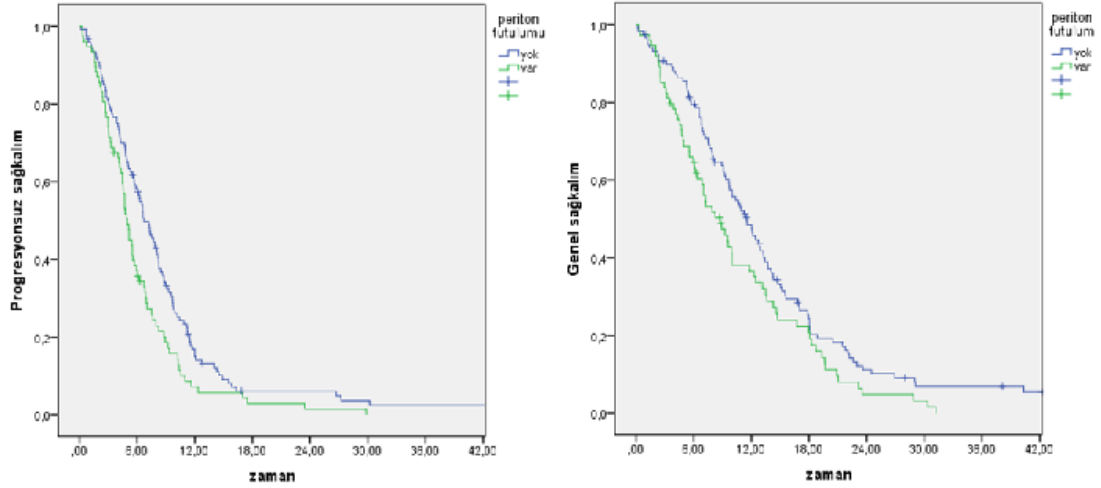
Şekil 4.3. Metastatik Organ Sayısına Göre, PSK ve GSK Verileri İçin Kaplan Meier Grafikleri

Karaciğer metastazı olan hastaların mPSK 6,1 ay, mGSK 10,6, karaciğer metastazı olmayan hastaların mPSK 5,5 ay, mGSK 7,2 ay olarak saptandı. İki grubun mPSK ($p=0,56$) ve mGSK ($p=0,36$) değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Akciğer metastazı olan hastaların mPSK 5,1 ay, mGSK 7, akciğer metastazı olmayan hastaların mPSK: 6,1 ay, mGSK 9,5 ay olarak saptandı. İki grubun mPSK ($p=0,11$) ve mGSK ($p=0,89$) değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Kemik metastazı olan hastaların mPSK 5,7 ay, mGSK 9,3, kemik metastazı olmayan hastaların mPSK 5,8 ay, mGSK 9,4 ay olarak saptandı. İki grubun mPSK ($p=0,85$) ve mGSK ($p=0,81$) değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

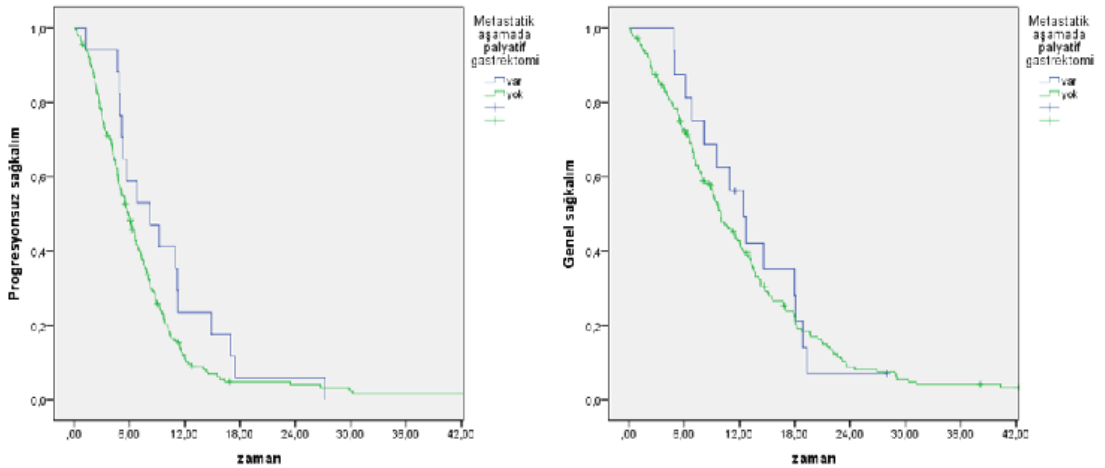
Periton tutulumu olan hastaların mPSK 4,9 ay, periton tutulumu olmayan hastaların mPSK 6,5 ay olarak saptandı. ($p=0,03$). Periton tutulumu olan hastalarda mGSK 7,2 ay, periton tutulumu olmayan hastalarda mGSK 10,5 ay olarak saptandı. ($p=0,03$). Periton tutulumu olmayan hastaların mPSK ve mGSK değerleri, periton tutulumu olan hastaların mPSK ve mGSK değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı.(Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Periton Tutulumuna Göre, PSK ve GSK İçin Kaplan Meier Grafikleri

Batın içi asidi olan hastaların mPSK 5,7 ay, mGSK 7,5, akciğer metastazı olmayan hastaların mPSK 5,8 ay, mGSK 9,7 ay olarak saptandı. İki grubun mPSK ($p=0,7$) ve mGSK ($p=0,2$) değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

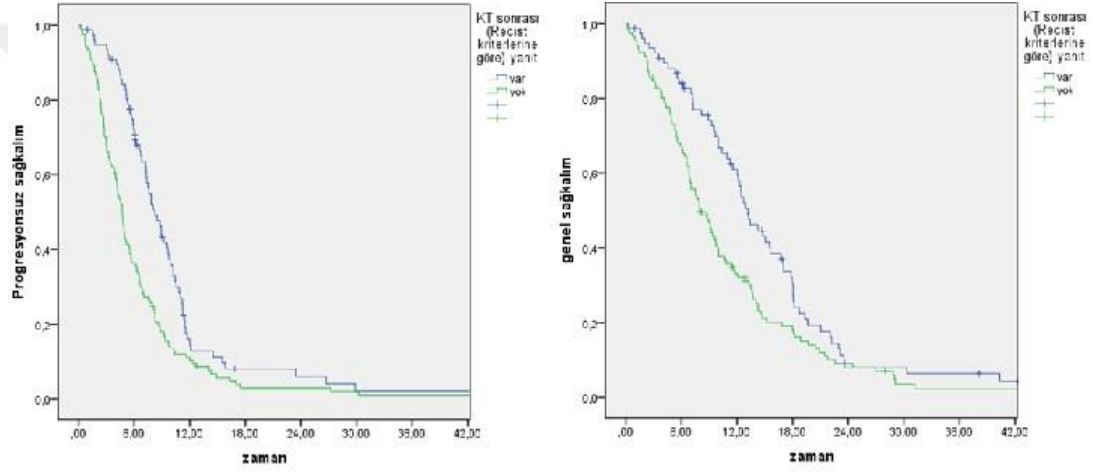
Metastatik aşamada palyatif gastrektomi yapılan hastalarda mPSK 8,2 ay, mGSK 11,5 ay, metastatik aşamada palyatif gastrektomi yapılmayan hastalarda mPSK 5,6 ay, mGSK 9 ay olarak saptandı. İki grup arasında mGSK değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmasa da ($p:0,3$), palyatif gastrektomi yapılan hastaların mPSK değerleri palyatif gastrektomi yapılmayan hastaların mPSK değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı. ($P:0,02$)



Şekil 4.5. Metastatik Aşamada Palyatif Gastrektomiye Göre, PSK ve GSK İçin Kaplan Meier Grafikleri

Tedavi aşamasında doz redüksiyonu yapılan hastaların mPSK 5,5 ay, mGSK 7,5 ay, doz redüksiyonu yapılmayan hastaların mPSK 6,2 ay, mGSK 5,9 ay olarak saptandı. İki grubun mPSK ($p=0,48$) ve mGSK ($p=0,4$) değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

KT sonrası Recist kriterlerine göre yanıt alınan hastaların mPSK 7,5 ay, mGSK 12,5 ay, yanıt alınamayan hastaların mPSK 4,7 ay, mGSK 7,7 ay olarak saptandı. Recist kriterlerine göre yanıt alınan hastaların mPSK ve mGSK değerleri, yanıt alınamayan hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek saptandı. ($p=0,004, p=0,004$). (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. Kemoterapi Sonrası Genel Yanıt Oranlarına Göre, PSK ve GSK İçin Kaplan Meier Grafikleri

Tablo 4.3. Demografik ve Histopatolojik Özelliklerin PSK ve GSK Üzerine Etkilerinin Karşılaştırmalı Değerlendirilmesi (1)

	PSK (ay)	<i>p- value</i>	GSK (ay)	<i>p- value</i>
Yaş				
≥65	5,6	0,55	9,1	0,073
<65	6,1		10,8	
ECOG PS				
0-1	6,5	0,004	10,6	0,001
2	5,1		6,5	
Kilo Kaybı				
Var	5,5	0,4	8,9	0,035
Yok	7,1		10,7	
Tümör subtipi (Lauren sınıflaması)				
Diffüz	6,5	0,2	10,3	0,07
İntestinal	10,5		14,1	
Tümörün Lokalizasyonu				
Proksimal	6,7	0,5	11	0,75
Distal	7,4		11,3	
Tümörün Histopatolojik Diferansiyasyonu(Grade)				
İyi-orta	6,2	0,06	12,8	0,10
Az	5,7		9,2	
Metastatik Aşamada Palyatif Gastrektomi				
Var	8,2	0,02	11,5	0,3
Yok	5,6		9	
Metastatik Organ Sayısı				
Bir	6,7	0,16	10,6	0,018
İki ve fazlası	5,1		7,9	

Tablo 4.4. Demografik ve Histopatolojik Özelliklerin PSK ve GSK Üzerine Etkilerinin Karşılaştırmalı Değerlendirilmesi (2)

	PSK (ay)	<i>p- value</i>	GSK (ay)	<i>p- value</i>
Hastalık Statüsü				
Adjuvan KT Sonrası	5,4	0,38	8,7	0,48
De-novo	6,2		9,6	
Periton Tutulumu				
Var	4,9	0,03	7,2	0,03
Yok	6,5		10,5	
Asit				
Var	5,7	0,7	7,5	0,2
Yok	5,8		9,7	
Karaciğer Metastazı				
Var	6,1	0,56	10,6	0,36
Yok	5,5		7,2	
Akciğer Metastazı				
Var	5,1	0,11	7	0,89
Yok	6,1		9,5	
Sistemik KT Doz Redüksiyonu				
Var	5,5	0,48	7,5	0,4
Yok	6,2		5,9	
KT Kombinasyonu				
İkili	6,2	0,95	8,2	0,65
Üçlü	5,4		9,5	
KT Sonrası Recist Kriterlerine Göre Yanıt				
Var	7,5	0,004	12,5	0,004
Yok	4,7		7,7	

İkili kombinasyon KT rejimi alan hastalar ile üçlü kombinasyon KT rejimi alan hastalar tedavi sırasında gelişen febril nötropeni açısından değerlendirildiğinde; ikili kombinasyon KT rejimi alan grupta hastaların hiçbirinde febril nötropeni gelişmediği, üçlü kombinasyon KT rejimi alan grupta ise toplamda 7 (%5,7) hastada febril nötropeni geliştiği saptandı. Üçlü kombinasyon KT rejimi alan hastalarda febril nötropeni insidansı ikili kombinasyon KT rejimi alan hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek saptandı. (P=0,03)

İkili kombinasyon KT rejimi alan hastalar ile üçlü kombinasyon KT rejimi alan hastalar tedavi sırasında gelişen grade 3-4 bulantı açısından değerlendirildiğinde; ikili kombinasyon KT rejimi alan grupta 12 (%15) hastada, üçlü kombinasyon KT rejimi alan grupta ise 34 (%27,9) hastada grade 3-4 bulantı geliştiği saptandı. Üçlü kombinasyon KT rejimi alan hastalarda grade 3-4 bulantı gelişme insidansı, ikili kombinasyon KT rejimi alan hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek saptandı. (P=0,046)

İkili kombinasyon KT rejimi alan hastalar ile üçlü kombinasyon KT rejimi alan hastalarda tedavi sırasında gelişen toksisiteler karşılaştırıldığında; grade 3-4 anemi (p=0,46), trombositopeni (p=0,87), grade 3-4 mukozit (p=0,18), grade 3-4 diare (p=0,1), parestezi (p=0,59), grade 3-4 kusma (p=0,08), grade 3-4 stomatit (p=0,14), renal Toksikite (p=0,15), hepatik Toksikite (p=0,25) gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 4.5. İkili ve Üçlü Kombinasyon KT Rejimleri Sonrası Gelişen Toksisitelerin Karşılaştırılmalı Değerlendirilmesi

Grade 3-4 Toksisite	Kombine KT Rejimleri		<i>P-value</i>
	İkili n, %	Üçlü n, %	
Hematolojik Olmayan			
Bulantı	12 (15,6)	34 (27,9)	0,083
Kusma	8 (25)	24 (19,7)	0,04
İshal	7 (9,1)	21 (17,2)	0,109
Mukozit	9 (11,7)	23 (18,9)	0,181
Renal Toksisite	2 (2,6)	9 (7,4)	0,152
Hepatik Toksisite	1 (1,3)	5 (4,1)	0,258
Stomatit	5 (6,5)	16 (13,1)	0,14
Parestezi	6 (7,8)	7 (5,7)	0,569
Hematolojik			
Nötropeni	18 (23,4)	29 (23,8)	0,949
Febril Nötropeni	0 (0)	7 (5,7)	0,033
Anemi	8 (10,4)	17 (13,9)	0,464
Trombositopeni	4 (5,2)	7 (5,7)	0,871

TARTIŞMA VE SONUÇ

Günümüzde mide kanseri insidansını ve mortalitesini azaltmanın, etyolojik faktörlerin doğru tanımlanması, karmaşık karsinogenez sürecinin açığa çıkarılması ve kanser hastası bireylerin ise doğru zamanda bireyselleştirilmiş tedavi alternatifleri açısından değerlendirilmesi ile mümkün olacağı düşünülmektedir.

Mide kanseri, 2012 yılı dünya kanser istatistiklerine göre, en ölümcül kanser türleri arasında yer almakta olup, görülme sıklığı açısından erkeklerde 4. kadınlarda ise 5. sırada yer almaktadır (Ferlay et al, 2015). İnsidans ve mortalitesinde son iki dekatta azalma görülmesine rağmen, vakaların %40' ı tanı aşamasında metastatik evrededir (Siegel et al, 2014). Metastatik mide kanseri (MMK) ise genellikle kötü bir prognoza sahip olup, 5 yıllık sağkalım %5' in altındadır (Chang et al, 2012).

Bazı randomize çalışmalarda, sistemik KT, destek tedavilere göre yaşam kalitesi ve sağkalım açısından üstünlük sağladığı görüldükten sonra yeterli performans statüsüne sahip hastalarda rutin tedavi seçeneği haline gelmiştir (Glimelius et al. 1997,Pyrhönen et al. 1995). Ancak, sistemik KT ile her hastada aynı faydalar elde edilememekte olup, prognostik ve prediktif belirteçler kullanılması ile fayda sağlanamayacak hastaların gereksiz toksisiteden ve tedaviye bağlı mortalite ve morbiditelerden korunması, aynı zamanda gereksiz tedavi maliyetleri, zaman ve işgücü kaybından kaçınılabilmesi mümkün olmuştur. Biz de bu amaçla, kliniğimizde takip edilen hastaların sağkalımına etki eden faktörleri değerlendirmeyi amaçladık.

Mide kanseri genel olarak ileri yaş hastalığı olup, 30 yaş altında nadiren görülür (Fenoglio-Preiser et al, 2000). Çalışmamızda da literatür bilgisine benzer olarak hastalarımızın çoğunluğunun ileri yaş grubunda yer aldığını, yaş ortalamalarının 56 olduğunu tespit ettik. Mide kanseri tanılı yaşlı hasta sayısı, günümüzde artan yaşam süresine paralel artmaktadır. Ancak, yaşlı hastaların multipl komorbiditeye sahip olmaları ve tedavi toleranslarının düşük olması nedeniyle, planlanan randomize çalışmalara genel olarak dahil edilmemekte ya da çalışma popülasyonlarının az bir yüzdesini oluşturmalarından dolayı, bu tür hastalara önerilecek dünya çapında kabul görmüş standart bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır (Liang et al, 2013). Ancak, az

sayıdaki çalışmada, yaşlı hastalarda, sistemik KT rejimlerinden genç hasta gruplarına benzer sağkalım yararı ve hayat kalitesi artışı elde edebilmektedir (Extermann et al. 2008, Pal et al. 2010). Çalışmamızda ise 65 yaş üstü ve altı hastalar arasında PSK ve GSK açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamış olup, bulgularımız literatür ile uyumludur. Komorbiditesi olmayan, iyi performans statüsüne sahip yaşlı hastaların, genç hastalar gibi sistemik tedaviler açısından değerlendirilmesi makul gözükmektedir. MMK hastalarının büyük çoğunluğu, düşük ECOG PS' ye sahiptir ve düşük PS birçok kanser tipinde azalmış tedavi yanıtı ve sağkalım süreleri ile ilişkili olup kötü prognostik faktör olarak değerlendirilmektedir (Miller 1989, Osoba and MacDonald 1998). Ek olarak, yaşlı hastalarda olduğu gibi, pek çok çalışmaya genel olarak dahil edilmedikleri için, bu tür hastalarda da tedavi seçenekleri sınırlıdır. Shitara ve ark. (2009) 'nın yaptığı çalışmada, MMK hastalarında birinci basamak KT rejimlerinin etkinliği, ECOG PS' e göre karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, ECOG PS 2 hasta oranı %17 olup, PSK ve GSK değerleri ECOG PS 0-1 olanlarda, ECOG PS 2 olanlara göre istatistiksel anlamda yüksek saptanmıştır. Kim ve ark. (2012)' in ECOG PS 2' li 23 MMK' lı hasta ile yaptığı çalışmada, FOLFOX 6 KT rejimi verilen hastalarda genel yanıt oranı %31.8, mPSK 3,5 ay ve mGSK 9,2 ay olarak saptanmıştır. Çalışmamızda ise ECOG performans skalası 0-1 olan hastaların mPSK ve mGSK değerleri, ECOG performans skalası 2 olan hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek saptandı. Tüm bu bulgular, ECOG PS 2 olan hasta sayımızın literatürdeki çalışmalara oranla çok daha yüksek olduğu da göz önüne alınırsa, iyi performans statüsüne sahip hastaların sistemik KT uygulamalarından daha fazla yararlandığı, kötü performans statüsüne sahip hastaların ise destek tedaviler ve KT tedavi rejimleri yerine tekli KT rejimleri açısından değerlendirmenin uygun olacağını düşündürmektedir.

ECOG PS düşüklüğüne yol açan faktörlerden biri de kilo kaybıdır. Kanser hastalarında, iştahsızlık, azalmış gıda alımı ve artmış inflamatuvar mediatörlerle ilişkili birçok faktör kilo kaybına yol açabilmektedir. Kilo kaybı olan hastalar hem hastalık ve hem de tedavi ile ilişkili birçok morbidite ve mortalite yönünden risk altındadır. Yapılan çalışmalarda, sistemik KT öncesinde kilo kaybı saptanan hastalarda, tedaviye yanıt oranları ve sağkalım süreleri, kilo kaybı olmayan hastalara

göre daha düşük ve tedavi ile ilişkili toksisite ve komplikasyonlar ise daha yüksek saptanmıştır (Laviano et al, 2005). 3047 hasta ile yapılan bir çalışmada, mide kanserli hastalarda kilo kaybı %87 oranında tespit edilmiş ve bu hastalarda sağkalım süreleri ve KT yanıt oranları, kilo kaybı olmayan hastalara göre daha düşük saptanmıştır (Dewys et al, 1980). Çalışmamızda kilo kaybı olan ve olmayan hastalar arasında mPSK değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmasa da, kilo kaybı olmayan hastaların mGSK değerleri kilo kaybı olan hastaların mGSK değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Bulgularımız literatür ile uyumlu idi. Kilo kaybı genel olarak, ileri evre kanser ile ilişkili olup bu tür durumlarda hastaların nutrisyonel destek tedavileri açısından erken değerlendirilmeleri, sağkalımlarda artış sağlayabileceği gibi, tedavi ile ilişkili mortalite ve morbiditelerin önüne geçilebileceğinden, kilo kaybının önemli bir prognostik faktör olarak değerlendirilmesi uygun görünmektedir.

Çalışmalarda MMK' da sürvi artışı sağlamak için birçok terapötik yaklaşım denenmekte olup, bunlardan birisi de primer tümör rezeksiyonudur. Metastatik hastalarda primer tümör rezeksiyonunun, immün fonksiyonlarda iyileşme sağladığı ve tümör yükünü azaltarak sağkalım faydası sağlayabileceği düşünülmekle birlikte halen tartışmalı bir konudur. Ancak, son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda, özellikle oligometastatik hastalığa sahip böbrek, akciğer ve kolon kanseri vakalarında uygulanan primer tümör rezeksiyonunun, sınırlı da olsa yaşam kalitesi verilerinde iyileşme ve sağkalım artışı saptandığı için uluslararası klavuzlarda da öneri düzeyinde yer verilmektedir (Margulis et al. 2008, Bajwa et al. 2009). Ancak, MMK' da durdurulamayan kanama, obstrüksiyon gibi komplikasyonlar olmadıkça, primer tümör rezeksiyonuna direnç tercih edilen bir klinik antite olup sağkalım yararı net değildir (Lim et al, 2007). Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda metastatik aşamada uygulanan gastrektomili hastalarda mGSK 12-25 ay arası saptanmış olup, bu değerlerin sadece sistemik kemoterapi alan hastalardaki sağkalımdan daha fazla olduğu gösterilmiştir (Zhang et al. 2011, Chang et al. 2012, Chen et al. 2012, Van Custm et al. 2006). Çalışmamızda ise, primer tümör rezeksiyonu uygulanan hasta sayımız az olup, GSK açısından fark olmamakla beraber, bu hastaların PSK değerleri istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksekti. Bulgularımız literatürü destekler nitelikte idi. Metastatik aşamadaki seçili grup hastalara primer tümör rezeksiyonunu

destekleyen veriler olsa da, bu önerinin standart yaklaşım olabilmesi için geniş popülasyon katılımlı randomize çalışmalarda değerlendirilmesi uygun gözükmemektedir.

Mide kanseri Lauren sınıflamasına göre intestinal ve diffüz olmak üzere iki subtip ayrılmıştı (Lauren 1965). Bu iki tip arasında etyopatogenez ve karsinogenez aşamasında rol oynayan faktörler açısından büyük farklılıklar mevcuttur ve bu farklılıklar subtipler arası tedavi yanıtlarını ya da prognozu belirleyebilmektedir (Vergara et al. 2009, Clements et al. 2002). Histolojik subtipin prognostik değeri halen tartışmalı konulardan biridir. Petrelli ve ark. (2007)'nin toplam 73 çalışmadan 61.468 mide kanseri hastası ile yaptığı metaanalizde, Lauren sınıflamasına göre histolojik subtipin hem erken mide kanserinde hem de MMK' da kullanışlı bir prognostik belirteç olduğu ve intestinal tipin diffüz tipe göre daha iyi sağkalım sonuçlarına sahip olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda, intestinal ve diffüz subtip hastaların mPSK ve mGSK değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu sonuç, metastatik aşamada tanısal amaçlı kullanılan endoskopik biyopsilerden subtip tayini yapılamaması nedeniyle hasta sayımızın azlığı ve uygulanan tedaviler açısından hasta dağılımının heterojen olması ile açıklanabilir.

Histolojik grade, tümör hücrelerinin köken aldıkları dokuya benzerliklerini (diferansiyasyon) gösteren dereceleme sistemidir. Mide tümörleri iyi, orta ve kötü diferansiye olarak gruplara ayrılmaktadır. Yapılan çalışmalarda, birçok kanser türünde olduğu gibi mide kanserinde de, az ya da kötü diferansiye tümörler, iyi ve orta difensiye tümörlere göre daha erken lenf nodu ve periton tutulumu, daha agresif seyir ve daha kısa sağkalımla ilişkili bulunmuştur (Lee et al, 2012). Çalışmamızda, orta ve iyi idferansiye tümörlerde mPSK değeri kötü diferansiye gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek saptanmakla beraber, mGSK açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. mGSK farkı olmaması, çalışmamızdaki hastaların ECOG PS ve sistemik kombinasyon KT rejimlerindeki heterojenite ile açıklanabilir.

Dünya çapında, distal yerleşimli mide kanseri insidansında azalma gözlenirken, proksimal yerleşimli mide kanseri ve gastroözofajial bileşke kanseri insidansında artış mevcuttur. Yapılan çalışmalarda, proksimal mide tümörleri, distal mide tümörlerine göre daha büyük primer tümör, daha sık seroza ve lenf bezi metastazı,

daha fazla lenfovasküler invazyon ve daha kısa sağkalım süreleri ile ilişkili bulunmuştur (Saito et al, 2006). Yine Vales E ve Ark. (1994)' nın yaptığı çalışmada, proksimal mide kanserlerinin, distal yerleşimli mide kanserlerine göre daha agresif biyolojiye sahip olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda, proksimal ve distal yerleşimli hastaların mPSK ve mGSK değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Periton, mide kanserinin en önemli reyonel yayılım alanlarından birisidir. Küratif rezeksiyon sağlanan hastaların klinik takiplerinde %35-60 oranında peritoneal rekürrenslere rastlanmaktadır (Thomassen et al, 2014). Peritoneal metastazlı hastalarda prognoz, diğer bölge metastazlarına göre çok daha kötü olup, GSK 3-7 aydır. (Chau et al. 2004, Kim et al 2008). Çalışmamızda periton tutulumu olmayan hastaların mPSK ve mGSK değerleri, periton tutulumu olan hastaların mPSK ve mGSK değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Bulgular literatür ile uyumlu idi.

Mide kanserinin rölatif kemosensitif olarak değerlendirilmesine, palyatif KT alan ileri evre mide kanseri hasta oranının son yıllarda büyük artış göstermesine rağmen, popülasyon bazlı genel sağkalımlarda artışa yol açmamıştır (Bernards et al, 2013). Son 2 dekatta, birçok farklı kombinasyon KT rejiminin kullanıldığı randomize çalışmaların meta-analizinde, kombinasyon KT'nin monoterapiye üstün olduğu gösterilmiştir (Wagner et al, 2006). ECF (Epirubicin, Cisplatin, 5 Fluorouracil) , CF (Cisplatin, 5 Fluorouracil) , DCF (Docetaxel, Cisplatin, 5 Fluorouracil), FOLFOX (5 Fluorouracil, Oxaliplatin, Folinic acid) gibi birçok ikili ve üçlü kombinasyon KT rejimi Amerika ve Avrupa' da yaygın kullanılmasına rağmen, KT ile ilişkili toksisite endişeleri ve değişken tedavi yanıtına bağlı olarak halen tüm dünyada standart kabul gören tedavi seçeneği bulunmamaktadır ve terapötik trend daha iyi klinik efikasite ve daha kabul edilebilir toksisite profiline sahip yeni tedavi seçenekleri belirleme yönündedir (Bilici et al, 2015). Son zamanda yapılan sınırlı sayıda faz 2 çalışmada, FOLFOX kombinasyon KT rejiminin, MMK tedavisinde etkin olduğu ve tolerable toksisite profiline sahip olduğu gösterilmiştir. Geniş kabul gören üçlü kombinasyon KT olan DCF rejimi ile yapılan çalışmalarda, genel yanıt oranları %36.6-43, mPSK 4.6–5.6 ay ve mGSK ise 9.2–10.4 ay olarak saptanmıştır (Cutsem et al. 2006, Roth et al. 2007, Ajani et al. 2005). MMK tedavisinde sık kullanılan ikili

kombinasyon rejimlerinden biri olan ve çalışmamız da FOLFOX rejimi ile son zamanlarda yapılan çalışmalarda, genel yanıt oranı %41.2-43, mPSK 5,4-6,2 ay ve mGSK 8,6-12,1 ay olarak saptanmıştır (Al-Batran et al. 2004, Luo et al. 2008, Louvet et al. 2002). Cutsem ve ark. (2006)' nın 445 MMK hastası ile yaptığı çalışmada, üçlü kombinasyon KT (DCF), ikili kombinasyon KT (CF)' ye göre grad 3-4 toksisite insidansı yüksek olsa da istatistiksel anlamı derecede daha yüksek yanıt oranı ve sağkalım avantajına sahiptir. Ajani ve Ark. (2005)' in yaptığı MMK' lı hastalarda DCF ve DC rejimlerinin etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada üçlü kombinasyon KT kolunda toksisite anlamı derecede yüksek iken sağkalım faydası ise sınırlı derecede saptanmıştır. Hacıbekiroğlu ve Ark. (2015)' in yaptığı çalışmada ise MMK' lı hastalarda DCF ve FOLFOX rejimleri arasında yanıt oranları ve sağkalım açısından kollar arasında istatistiksel anlamı farklılık saptanmamıştır ve FOLFOX rejiminde grade 3-4 toksisite insidansı DCF koluna göre anlamı derecede daha düşük saptanmıştır. Çalışmamızda ise uygulanan KT rejimleri heterojen olmakla birlikte, en sık verilen üçlü KT rejimi DCF (%52.8), en sık verilen ikili KT rejimi ise FOLFOX (%32.2)' tu. Çalışmamızda ikili ve üçlü KT rejimleri arasında yanıt oranları ve sağkalım süreleri açısından istatistiksel anlamı farklılık saptanmadı. Bulgularımız daha önce bu rejimlerle yapılan çalışmalarda elde edilen yanıt ve sağkalım süreleri ile uyumlu idi. İkili ve üçlü KT rejimlerini karşılaştıran sınırlı sayıdaki çalışmada yanıt ve sağkalım süreleri açısından çelişkili sonuçlar mevcuttur. Üçlü KT rejimi ile sınırlı sağkalım ve yanıt oranı artışına eşlik eden toksisite insidansındaki anlamı artış göz ardı edilmemeli ve hastalar bu tür sistemik KT yaklaşımları açısından multidisipliner yaklaşımla bireysel değerlendirilmelidir.

Kanser KT' nin esası, hastanın normal hücrelerine zarar vermeden tümör hücresinin büyümesini ve çoğalmasını durdurmak veya mümkünse onları yok etmektir. Ancak antineoplastik ilaçların kanser hücresine karşı olan selektiflikleri, antibiyotiklerin bakteri hücresine karşı olan selektifliklerinden daha azdır. Antineoplastik ilaçlar vücutta patolojik biçimde çoğalmakta olan kanser hücrelerini yok ettikleri gibi, hızlı biçimde çoğalmakta olan normal hücreleri de yok ederler. Bu nedenle çoğu kanser ilacının normal hücre ve kan dokusu üzerine de yan etkileri vardır (Kintzel 2001). Kanser tedavisinde kullanılan birçok sitotoksik kemoterapotik ajan, genellikle bu tür hastalarda primer amacımız olan mPSK ve mGSK yararı sağlamalarının yanında,

birçok vücut sistemini hedef alan sistemik toksisitelere yol açmakta ve bu sayede hastaların yaşam kalitelerinin bozmaktadır. Bunun yanında, kanser tedavileri ile ilişkili morbidite ve mortalitelere yol açabilmektedir. Üstelik, kombinasyon tedavilerinde monoterapiye göre kanser tedavi başarısındaki artış, eşzamanlı olarak toksisitelere de belirgin artışı beraberinde getirebilmektedir. Van Cutsem ve ark.'nın (2006) yaptığı V325 çalışmasında üçlü kombinasyon KT rejimi (DCF) ile ikili KT rejimine kıyasla (CF) sağkalım sürelerinde istatistiksel anlamlı olsa da, sınırlı artışın yanında, febril nötropeni başta olmak üzere grade 3-4 hematolojik ve non hematolojik toksisite insidansı istatistiksel anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır. Yine, Bittoni ve Ark.'nın (2015) 425 MMK hastası ile yaptığı retrospektif analizde, üçlü KT kombinasyon rejimleri kullanımı ile ikili kombinasyon KT rejimi kullanan hastalara göre yanıt oranı ve progresyonsuz sağkalım süreleri istatistiksel anlamlı derecede daha yüksek ve genel sağkalım süreleri benzer iken, grade 3-4 toksisite insidansları üçlü kombinasyon KT alan hastalarda istatistiksel anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise grade 3-4 kusma ve febril nötropeni insidansı üçlü KT kombinasyon rejimleri kullanan hastalarda, ikili kombinasyon KT rejimi kullanan hastalara göre istatistiksel anlamlı derecede daha yüksek saptandı. Diğer grade 3-4 hematolojik ve non hematolojik toksisitelere üçlü KT kombinasyon rejimleri kullanan hastalarda, ikili kombinasyon KT rejimi kullanan hastalara göre daha yüksek saptanmasına rağmen aradaki fark istatistiksel anlamlılık düzeyinde değildi. Bulgularımız literatür ile uyumlu idi.

Sonuç olarak; mide kanseri kansere bağlı mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. Son iki dekada kanser tedavisinde birçok alanda ilerlemeler olmasına rağmen, mide kanseri sağkalım sürelerinde istenilen ölçüde başarı elde edilememiştir. Mide kanseri tedavisinde birçok kemoterapotik ajan gerek monoterapi gerekse de kombinasyon tedavileri olarak yaygın olarak kullanılmasına rağmen dünya çapında halen standart kabul edilmiş bir tedavi seçeneği mevcut değildir. Mide kanseri hastaları, hem klinik değerlendirme parametreleri hem tümör özellikleri hem de demografik veriler açısından heterojen bir grubu oluşturmaktadır. Çalışmamızda da saptadığımız gibi, kilo kaybı, performans statüsü, primer tümör rezeksiyonu,

tutulan organ sayısı ve türü gibi sağkalıma eden prognostik faktörlerin belirlenmesi ile tedavilerden yanıt alınacak hasta alt gruplarını belirlemek mümkün gözükmektedir. Bu sayede, tedaviye yanıt alınacak hastaları öngörerek tedavi seçenekleri efektif kullanılabileceği gibi, tedavilerden yeterince yanıt alınamayacak hastalarda gelişebilecek sitotoksik tedavi ile ilişkili mortalite ve morbiditelerden kaçınılması ve bu tür tedavilerin oluşturduğu kişisel, toplumsal ve ekonomik kayıpların engellenebileceğini düşünmekteyiz.



KAYNAKÇA

- Abraham J, Allegra CJ, Gulley J. (eds), (2009). Bethesda handbook of clinical oncology. 2nd ed, Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia.
- Adachi Y, Oshiro T, Mori M, Maehara Y, Sugimachi K.(1997). Tumor size as a simple prognosstic indicator for gastric carcinoma. Ann Surg OncoI, 4(2):137-140.
- Aird I, Bentall HH, Roberts JA.(1953). A relationship between cancer of stomach and the ABO blood groups. Br Med J, 1(4814):799.
- Ajani JA, Bentrem DJ, Besh S, D'Amico TA, Das P, Denlinger C, Fakhri MG, Fuchs CS, Gerdes H, Glasgow RE, Hayman JA, Hofstetter WL, Ilson DH, Keswani RN, Kleinberg LR, Korn WM, Lockhart AC, Meredith K, Mulcahy MF, Orringer MB, Posey JA, Sasson AR, Scott WJ, Strong VE, Varghese TK, Warren G, Washington MK, Willett C, Wright CD, McMillian NR, Sundar H. (2013). Gastric Cancer, Version 2. J Natl Compr Canc Netw, 11(5): 531-546.
- Ajani JA, Fodor MB, Tjulandin SA, Moiseyenko VM, Chao Y, Cabral Filho S, Majlis A, Assadourian S, Van Cutsem E. (2005). Phase II multi-institutional randomized trial of docetaxel plus cisplatin with or without fluorouracil in patients with untreated, advanced gastric, or gastroesophageal adenocarcinoma. J Clin Oncol, 23:5660-5667.
- Ajani JA, Mansfield PF, Lynch PM, Pisters PW, Feig B, Dumas P, Evans DB, Raijman I, Hargraves K, Curley S, Ota DM. (1999). Enhanced staging and all chemotherapy preoperatively in patients with potentially resectable gastric carcinoma. J Clin Oncol, 17: 2403-2411.
- Akbayır N. (2004) Etyoloji ve patogenezi. Mide kanseri ve cerrahi tedavisi. Mihmanlı 1st ed, Avrupa Tıp Kitapçılık. İstanbul.

- Alacalı M. (2012). Mide Kanseri, taramaları ve mide kanserinden korunma. Ankara Medical Journal, 12(4):195-198.
- Al-Batran SE, Atmaca A, Hegewisch-Becker S, Jeager D, Hahnfeld S, Rummel MJ, Seipelt G, Rost A, Orth J, Knuth A, Jeager E. (2004). Phase II trial of biweekly infusional fluorouracil, folinic acid, and oxaliplatin in patients with advanced gastric cancer. J Clin Oncol, 22:658-663.
- Alexander HR, Grem JL, Hamilton JM, Pass HI, Hong M, Fraker DL, Steinberg SM, McAtee N, Allegra BC, Johnston PG. (1995). Thymidylate synthase protein expression. Association with response to neoadjuvant chemotherapy and resection for locally advanced gastric and gastroesophageal adenocarcinoma. Cancer J Sci Am, 1:49.
- Allgayer H, Heiss M, Schildberg W. (1997). Prognostic Factors in Gastric Cancer. Br J Surg, 84(12):1651-1664.
- Anderson WFC, Fraumeni FJ, Rosenberg PS, Rabkin CS. (2010). Age-specific trends in incidence of noncardia gastric cancer in US adults. JAMA, 303(17):1723.
- An international association between Helicobacter pylori infection and gastric Cancer. (1993). Lancet, 341(8857):1359.
- Asencio-Arana F. Laparosc Access to the lesser sac in gastric cancer staging. (1994). Surg laparosc Endosc, 4(6):438-440.
- Asoglu O1, Karanlık H, Parlak M, Kecer M, Muslumanoglu M, Igci A, Ozmen V, Gulluoglu M, Kapran Y. (2009). Metastatic lymph node ratio is an independent prognostic factor in gastric cancer. Hepatogastroenterology, 56 (91-92): 908-913.
- Aurello P, D'Angelo F, Rossi S, Bellagamba R, Cicchini C, Nigri G, Ercolani G, De Angelis R, Ramacciato G. (2007). Classification of lymph node metastases from gastric cancer: comparison between N-site and N-number systems. Our experience and review of the literature. Am Surg, 73(4):359.
- Bajwa A, Blunt N, Vyas S, Suliman A, Houchauser D, Ledermann JA, Bichere O. (2009). Primary tumour resection and survival in the palliative management of metastatic colorectal cancer. Eur J Surg Oncol, 35(2):164-167.

- Bando E, Yonemura Y, Taniguchi K, Fushida S, Fujimura T, Miwa K. (2002) Outcome of ratio of lymph node metastasis in gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol*, 9 (8):775-784.
- Bang YJ, Yalcin S, Roth A, Hitier S, Ter-Ovanesov M, Wu CW. (2013). Registry of gastric cancer treatment evaluation (REGATE): I baseline disease characteristics. *Asia Pac J Clin Oncol*, 10(1):38-52.
- Bernards N, Creemers GJ, Nieuwenhuijzen GA, Bosscha K, Prujit JFM, Lemmens V. (2013). No improvement in median survival for patients with metastatic gastric cancer despite increased use of chemotherapy. *Ann Oncol*, 24:3056-3060.
- Bilici A, Selcukbiricik F, Demir N, Ustaalioğlu BBO, Dikilitas M, Yıldız O. (2015). Modified docetaxel and cisplatin in combination with capecitabine (DCX) as a first-line treatment in HER2-negative advanced gastric cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*, 15: 8661-8666.
- Bittoni A, Prete MD, Scartozzi M, Pistelli M, Giampieri M, Fallopi L, Bianconi M, Cassini S. (2015). Three drugs vs two drugs first-line chemotherapy regimen in advanced gastric cancer patients: a retrospective analysis. *Springerplus*, 4:743.
- Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, van de Velde CJ, Welvaart K, Songun I, Meyer S, Plukker JT, Van Elk P, Obertop H, Gouma DJ, van Lanschot JJ, Taat CW, de Graaf PW, von Meyenfeldt MF, Tilanus H. (1999). Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med*, 340 (12): 908-914.
- Bozetti F. (2003). Principles of Surgery Radicality in the Treatment of Gastric Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*, 10:833-854.
- Brenner H. (2009). Epidemiology of stomach Cancer. *Methods Mol Biol*, 472:467-477
- Brennan MF, Karpeh MS. (1996). Surgery for gastric cancer: the American view. *Semin Oncol*, 23 (3): 352-359.
- Catalano V, Labianca R, Beretta GD, Gatta G, de Braud F, Van Cutsem E. (2009). Gastric cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*, 71 (2): 127-164.

- Chang YR, Han DS, Kong SH, Lee HJ, Kim SH, Kim WH, Yang HK. (2012). The value of palliative gastrectomy in gastric cancer with distant metastasis. *Ann Surg Oncol*, 19:1231-1239.
- Chapman AH. (2000). The stomach and duodenum. In Sutton D (Eds). *Textbook of Radiology and Imaging*. 6th ed. Churchill Livingstone. London.
- Charnley G, Tannenbaum SR. (1985). Flow cytometric analysis of the effect of sodium chloride on gastric cancer risk in the rat. *Cancer Res*, 45:5608-5616.
- Chau I, Norman AR, Cunningham D, Waters JS, Oates J, Ross PJ. (2004). Multivariate prognostic factor analysis in locally advanced and metastatic esophago-gastric cancer pooled analysis from three multicenter, randomized, controlled trials using individual patient data. *J Clin Oncol*, 22:2395-2403.
- Chen S, Li YF, Feng XY, Zhou ZW, Yuan XH, Chen YB. (2012). Significance of palliative gastrectomy for late-stage gastric cancer patients. *J Surg Oncol*, 106(7), 862-871.
- Clements W, Wang J, Sarnaik A, Kim OJ, MacDonald J, Fenoglio-Preiser C, Groden J, Lowy AM. (2002). Beta-Catenin mutation is a frequent cause of Wnt pathway activation in gastric cancer. *Cancer Res* 62:3503-3506.
- Coburn NG, Govindarajan A, Law CH, Guller U, Kiss A, Ringash J, Swallow CJ, Baxter NN. (2008). Stage-specific effect of adjuvant therapy following gastric Cancer resection: a population-based analysis of 4,041 patients. *Ann Surg Oncol*, 15(2):500-507.
- Correa P, Piazuelo MB. (2012). The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis*, 13 (1): 2-9.
- Crew KD, Neugut AI. (2006). Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol*, 12(3):354-362.
- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, VermaM, Weeden S, Chua YJ (2006). Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*, 355(1): 11-20.
- Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypaul V, Sydes M, Fayers P. (1999). Patient survival after D1 and D2 resections for gastric

- cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group. *Br J Cancer*, 79 (9-10): 1522-1530.
- Cutsem VE, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constella M, Boni C, Rodrigues A, Fodor M, Chao Y, Voznyi E, Risse ML, Ajani JA. (2006). Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol*, 24(31), 4991-4997.
- Damhuis RA, Tilanus HW. (1995) . The influence of age on resection rates and postoperative mortality in 2773 patients with gastric cancer. *Eur J Cancer*, 31(6): 928-931.
- Deniz İK. (2009). Mide kanseri nedeniyle ameliyat edilen hastaların retrospektif değerlendirilmesi. Okmeydanı eğitim ve araştırma hastanesi, Uzmanlık Tezi, İstanbul. (Danışman: Dr. Yavuz Eryavuz).
- Dewys WD, Begg C, Lavin T, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, Tormey DC. (1980). Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. *The Am J Med*, 69(4):491-497
- Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, Marcos-Pinto R, Monteiro-Soares M, O'Connor A, Pereira C, Pimentel-Nunes P, Correia R, Ensari A, Dumonceau JM, Machado JC, Macedo G, Malfertheiner P, Matysiak-Budnik T, Megraud F, Miki K, O'Morain C, Peek RM, Ponchon T, Ristimaki A, Rembacken B, Carneiro F, Kuipers EJ, European Society of Gastrointestinal Endoscopy, European Helicobacter Study Group, European Society of Pathology, Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva.(2012). *Endoscopy*, 44:74-94.
- Di Gregori C, Morandi P, Fante R et al, Gastric dysplasia, A follow-up study. *Am J Gastroenterol* 1993.
- D'Ugo D, Rauseri S, Biondi A, Persiani R. (2009). Preoperative treatment and surgery in gastric cancer: friends or foes. *Lancet Oncol*, 10(2):191-195.
- Earle CC, Maroun JA. (1999). Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer*, 35:1059-64.

- Eguchi T, Takahashi Y, Yamagata M, Kasahara M, Fujii M. (1999). Gastric Cancer in Young Patients. *American College of Surgeons*, 188:22-26.
- Eslick GD, Lim LL, Byles JE, Xia HH, Talley NJ. (1999). Association of *Helicobacter pylori* infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 94(9):2373.
- Extermann M, Hurria A. (2007). Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer. *J Clin Oncol*, 25:1824-1831.
- Feig Barry W, Berger David H, Fuhrman George M.(eds). (2206). The M. D.Anderson Surgical Oncology Handbook. 4th Ed, Lippincott Williams & Wilkins, 205-36. Texas.
- Feith M, Stein HJ, Siewert JR. (2006). Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: surgical therapy based on 1602 consecutive resected patients. *Surg Oncol Clin N Am*, 15(4):751.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. (2015). Cancer Incidence and Mortality Worldwide: sources, methods and major patterns in globacan. *Int J Cancer*, 136(5):359-386.
- Fenoglio-Preiser C,Carneiro F,Correa P. (2000). Gastric carcinoma. *World Health Organization Classification of Tumours*. Hamilton SR, Aaltonen LA (eds). *Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*, 3:37-52.
- Fiorica F, Cartei F, Enea M, Licata A, Cabibbo G, Carau B, Liboni A, Ursino S, Camma C. (2007). The impact of radiotherapy on survival in resectable gastric carcinoma: a meta -analysis of literature data. *Cancer Treat Rev*, 33(8):729-740.
- Fox JG, Dangler CA, Taylor NS, King A, Koh TJ, Wang TC. (1999). High-salt diet induces gastric epithelial hyperplasia and pariyetal cell loss, and enhances *Helicobacter pylori* colonization in C57BL/6 mice. *Cancer Res*, 59:4823-4828.
- Fuchs CS, Mayer RJ. (1995). Gastric carcinoma. *N Engl J Med*, 333(1):32-41.
- Gilliland R, Gill PJ. (1992). Incidence and prognosis of Krukenberg tumour in Northern Ireland. *Br J Surg*, 79(12):1364. Glimelius B, Ekström K, Hoffman K, Graf W, Sjöden PO, Haglund U, Svensson C, Enander LK, Linné T,

- Sellström H, Heuman R. (1997). Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol*, 8:163-168.
- Ginsberg GG, Al-Kawas FH, Fleischer D, Reilly HF, Benjamin SB. (1996). Gastric polyps, relationship of size and histology to cancer risk. *Am J Gastroenterol*, 91(4):714-717.
- Glimelius B, Ekström K, Hoffman K, Graf W, Sjöden PO, Haglund U, Svensson C, Enander LK, Linné T, Sellström H, Heuman R. (1997). Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol*, 8:163-168.
- Gorbon B. (1951). Mide habis urlarının tedavisinde total gastrektomi. *İstanbul Klinik Dersleri*, 35-41.
- Graham DY, Asaka M. (2010). Eradication of gastric cancer and more efficient gastric cancer surveillance in Japan: two peas in a pod. *J Gastroenterol*, 45(1):1.
- Gregorio DI, Flannery JT, Hansen H. (1992). Stomach cancer patterns in European immigrants to Connecticut, United States. *Cancer Causes Control*, 3(3):215.
- Gürel S. (1999). Mide kanserlerinin genel özellikleri. *Güncel Gastroenteroloji*, 3: 392-402.
- Gürkan Kİ. (1941). Midenin arka yüzünde kanser. *Türk Tıp Cemiyeti Mecmuası*, 7: 62-4.
- Haberkant H. (1896). Ueber die bis jetzt erzielten unmittelbaren und weiteren Erfolge der verschiedenen operationen am Magen. *Arch Klin Chir*, 51:546.
- Hada M, Hihara T, Kakishita M. (1984). Computed tomography in gastric carcinoma: thickness of gastric wall and infiltration to serosa surface. *Radiat Med*, 2:27-30.
- Hacıbekiroglu I, Kodaz H, Erdogan B, Turkmen E, Esenkaya A, Onal Y, Uzunoglu S, Cıcın I. (2015). Comparative analysis of the efficacy and safety of modified FOLFOX-6 and DCF regimens as first-line treatment in advanced gastric Cancer. *Mol Clin Oncol*, 3(5):1160-1164.

- Hallisey MT, Dunn JA, Ward LC, Allum WH. (1994). The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow-up. *Lancet*, 343:1309-1312.
- Hansson LE, Nyrén O, Hsing AW, Bergström R, Josefsson S, Chow WH, Fraumeni JF Jr, Adami HO. (1996). The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. *N Engl J Med*, 335:242-249.
- Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, Songun I, Tessaar ME, Kranenbarg EK, de Vries JE, Wils JA, van der Bijl J, van Krieken JH. (2004) Neo-adjuvant chemotherapy for operable gastric cancer: long term results of the Dutch randomised FAMTX trial. *Eur J Surg Oncol*, 30 (6):643-649.
- Hermanek P. (1995). pTNM and residual tumor classifications: problems of assessment and prognostic significance. *World J Surg*, 19 (2):184-190.
- Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC, Bunt AM, Ohyama S, Sasako M, Van de Velde CJ. (1993). Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol*, 11:1441-1447.
- Hill ME, Cunningham D. (1998). Medical management of advanced gastric cancer. *Cancer Treat Rev*, 24: 113-118.
- Hirota WK. (2006). ASGE guideline: the role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract. *Gastrointestinal Endoscopy*, 63: 570-580.
- Hu B, El Hajj N, Sittler S, Lammert N, Barnes R, Meloni-Ehrig A. (2012). Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *J Gastrointest Oncol*, 3 (3): 251-261.
- Hyung W, Noh S, Shin D.(2002).Adverse Effect of Perioperative Transfusion on Patients With Stage III and IV Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol*, 9:5-12.
- Ichikura T, Ogawa T, Chochi K, Kawabata T, Sugawara H, Mochizuki H. (2003). Minimum number of lymph nodes that should be examined for the International Union Against Cancer/American Joint Committee on Cancer TNM classification of gastric carcinoma. *World J Surg*, 27(3):330.
- Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma—2nd English edition—response assessment of chemotherapy and radiotherapy for gastric carcinoma: clinical criteria. (2001). *Gastric Cancer*, 4(1):1.

- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. (2011). Global cancer statistics CA Cancer J Clin, 61:69-90.
- Ji BT, Chow WH, Yang G, McLaughlin JK, Zheng W, Shu XO, Jin F, Gao RN, Gao YT, Fraumeni JF. (1998). Dietary habits and stomach cancer in Shanghai, China. Int J Cancer, 76:659-664.
- Kahrilas PJ, Kishk SM, Helm JF, Dodds WJ, Harig JM, Hogan WJ. (1987). Comparison of pseudoachalasia and achalasia. Am J Med, 82(3):439-446.
- Kajiyama Y, Tsuramaru M, Udagawa H. (1997). Prognostic factors in adenocarcinoma of the gastric cardia: pathologic stage analysis and multivariate regression analysis. J Clin Oncol, 15(5):2015-2021.
- Kamargo MC, Murphy G, Koriyama C, Pfeiffer RM, Kim WH, Herrera-Goepfert R, Corvalan AH, Carrascal E, Abdirad A, Anwar M, Hao Z, Kattoor J, Yoshiwara-Wakabayashi E, Eizuru Y, Rabkin CS, Akiba S. (2004). Histology-specific gender age and tumor-location distributions of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma in Japan. Oncol Rep, 12:543.
- Kamineni A, Williams MA, Schwartz SM, Cook LS, Weiss NS. (1999). The incidence of gastric carcinoma in Asian migrants to the United States and their descendants. Cancer Causes Control, 10(1):77.
- Kattan MW, Karpeh MS, Mazumdar M, Brennan MF. (2003). Postoperative nomogram for disease-specific survival after an R0 resection for gastric carcinoma. J Clin Oncol, 21(19):3647.
- Kapan M. (2001). Mide Kanseri: Tanı ve Cerrahi Tedavi, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Gastrointestinal Sistem Hastalıkları Sempozyumu. İstanbul, 253-269.
- Kawamura T, Kusakabe T, Sugino T, Watanabe K, Fukuda T, Nashimoto A, Honma K, Suzuki T. (2001). Expression of glucose transporter-1 in human gastric carcinoma: association with tumor aggressiveness, metastasis, and patient survival. Cancer, 92(3):634.
- Kim GE, Shin HS, Seong JS, Loh JJ, Suh CO, Lee JT, Roh JK, Kim BS, Kim WH, Kim MW. (1994). The role of the radiation treatment of extrahepatic biliary tract metastasis from gastric carcinoma. Int J radiat Oncol, 1;28(3):711-717.

- Kim HS, Kim JH, Kim HJ, Jang HJ, Kim JB, Kim JW, Jung SY, Kim BC, Yang DH, Park S, Kim KJ, Lee SI, Zang DY. (2012). Oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin (modified FOLFOX-6) as first-line chemotherapy for advanced gastric cancer patients with poor performance status. *Oncol Lett*, 3(2):425-428.
- Kim JG, Ryoo BY, Park YH, Kim BS, Kim TY, Im YH, Kang YK. (2008). Prognostic factors for survival of patients with advanced gastric cancer treated with cisplatin-based chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol*, 61:301-307.
- Kim JH, Boo YJ, Park JM, Park SS, Kim SJ, Kim CS. (2008) Incidence and long-term outcome of young patients with gastric carcinoma according to sex: does hormonal status affect prognosis. *Arch Surg*, 143 (11): 1062-1067.
- Kim JP, Lee JH, Kim SJ, Yu HJ, Yung HK. (1998). Clinicopathologic characteristics and prognostic factors in 10 783 patients with gastric cancer. *Gastric Cancer*, 1(2):125.
- Kintzel PE. (2001) Anticancer drug-induced kidney disorders. Incidence, prevention and management. *Drug Safety*, 24:19-38
- Kitano S, Iso Y, Moriyama M, Sugimachi K. (1994). Laparoscopy- assisted Billroth 1 gastrectomy. *Surg Laparosc Endosc*, 4(2):146-148.
- Klöpffel G, Heitz PU, Capella C, Solcia E. (1996). Pathology and nomenclature of human gastrointestinal neuroendocrine tumors and related lesions. *World J Surg*, 20(2):132-141.
- Kodama I, Takamiya H, Mizutani K, Ohta J, Aoyagi K, Kofuji K, Takeda J, Shirouzu K. (1997). Gastrectomy with combined resection of other organs for carcinoma of the stomach with invasion to adjacent organs. Clinical efficacy in a retrospective study. *J Am Coll Surgeons*, 184(1):16-22.
- Kokkola A, Sjoblom SM, Haapiainen R, Sipponen P, Puolakkainen P, Järvinen H. (1998). The risk of gastric carcinoma and carcinoid tumors in patients with pernicious anaemia: A prospective follow-up study. *Scand J gastroenterol*, 33:88-92.
- Kong SH, Park DJ, Lee HJ. (2004). Clinicopathologic features of asymptomatic gastric adenocarcinoma patients in Korea. *Jpn J Clin Oncol*, 34(1):1.

- Korenaga D, Haraguchi M, Okamura T, Baba H, Saito A, Sugi- Machi K. (1989). DNA ploidy and tumor invasion in human gastric cancer. Histopathologic differentiation. Arch Surg, 124:314-318.
- Kramling HJ, Wilkowski R, Duhmke E, Cramer C, Willich N, Schildberg FW. (1996). Adjuvant intraoperative radiotherapy of stomach carcinoma. Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd, 113:211-213.
- Krishnan S. (2009). The role of adjuvant radiation therapy in nonmetastatic gastric cancer: an evolving paradigm. Gastrointest Cancer Res, 3(1):33-35.
- Kurokawa Y, Sasako M. (2008). Recent advances in chemotherapy and chemoradiotherapy for gastrointestinal tract cancers: adjuvant chemoradiotherapy for gastric cancer. Int J Clin Oncol, 13(6):479-482.
- Kwee RM, Kwee TC. (2007). Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. J Clin Oncol, 25(15):2107.
- Larsen WL. (1993). Human Embryology. In: Development of the Gastrointestinal Tract. New York: Churcill Livingstone Inc, 235-280.
- Lauren P. (1965). The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. Acta Pathol Microbiol Scand, 64:31-49.
- Laviano A, Meguid MM, Inui A, Muscaritoli M, Rossi-Fanelli F. (2005). Therapy insight: Cancer anorexia-cachexia syndrome--when all you can eat is yourself. Nat Clin Pract Oncol, 2(3):158-165.
- Lee HH, Song Y, Park CH, Jeon HM. (2012). Undifferentiated-type gastric adenocarcinoma: prognostic impact of three histological types. World J Surg Oncol, 10:254.
- Levine PH, Stemmermann G, Lennette ET, Hildesheim A, Shibata. D, Nomura A. (1995). Elevated antibody titers to Epstein-Barr virus prior to the diagnosis of Epstein-Barr associated gastric adenocarcinoma. Int J Cancer, 60:642-644.
- Liang YX, Deng JY, Guo H, Ding XW, Wang XN, Wang BG, Zhang Li, Liang H. (2013). Characteristics and prognosis of gastric cancer in patients aged ≥ 70 years. World J Gastroenterol, 19(39): 6568-6578.

- Lim S, Muhs BE, Marcus SG, Newman E, Berman RS, Hiotis SP. (2007). Results following resection for stage IV gastric cancer; are better outcomes observed in selected patient subgroups? *J Surg Oncol*, 95(2):118-122.
- Liu C, Russell RM. (2008). Nutrition and gastric cancer risk: an update. *Nutr Rev*, 66(5):237-249.
- Liu SW, Chen GH, Hsieh PP. (2002). Collision tumor of the stomach: a case report of mixed gastrointestinal stromal tumor and adenocarcinoma. *J Clin Gastroenterol*, 35:332-334.
- Lizasa H, Nanbo A, Nishikawa J, Jinushi M, Yoshiyama H. (2012). Epstein-Barr Virus (EBV)-associated gastric carcinoma. *Viruses*, 4(12):3420-3439.
- Lordick F, Ott K, Krause BJ, Weber WA, Becker K, Stein HJ, Lorenzen S, Schuster T, Wieder H, Herrmann K, Bredenkamp R, Höfler H, Fink U, Peschel C, Schwaiger M, Siewert JR. (2007). PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: the MUNICON phase II trial. *Lancet Oncol*, 8(9):79.
- Louvet C, Andre T, Tigaud JM, Gamelin E, Douillard JY, Brunet R, Francois E, Jacob JH, Levoir D, Taamma Ai Rougier P, Civitkovic E, Gramont A. (2002). Phase II study of oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in locally advanced or metastatic gastric cancer patients. *J Clin Oncol*, 20:4543-4548.
- Luo HY, Xu RH, Zhang L, Li YH, Shi YX, Lin TY, Hang B, Wang F, Qui MZ, He YJ, Guan ZZ. (2008). A pilot study of oxaliplatin, fluorouracil and folinic acid (FOLFOX-6) as first-line chemotherapy in advanced or recurrent gastric cancer. *Chemotherapy*, 54:228-235.
- Lo SS, Kuo HS, Wu CW. (1999). Poorer Prognosis in Young Patients With Gastric Cancer? *Hepatogastroenterology*, 46:2690-2693.
- Lunet N, Valbuena C, Vieira AL, Lopes C, Lopes C, David L, Carneiro F, Barros H. (2007). Fruit and vegetable consumption and gastric cancer by location and histological type: case-control and meta-analysis. *Eur J Cancer Prev*, 16:312-325.
- Macdonald JS, Smalley SR., Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC. Stemmermann GN, Daniel G, Haller MD, Jaffer A, Ajani MD, Leonard L, Gunderson MD, Milburn Jessup MD, James A, Martenson MD. (2001) Chemoradiotherapy

- after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*, 345(10): 725-730.
- Maconi G, Manes G, Porro GB. (2008). Role of symptoms in diagnosis and outcome of gastric cancer. *World J*, 14(8):1149.
- Mansfield PF, Lowy AM, Feig BW. (2000). Preoperative chemoradiation for potentially resectable gastric cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*,19: 246a.
- Margulis V, Matin SF, Wood CG. (2008). Cytoreductive nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Opin Urol*, 18(5), 474-480.
- Mari E, Floriani I, Tinazzi A, Buda A, Belfiglio M, Valentini M, Cascinu S, Barni S, Labianca R, Torri V. (2000). Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta-analysis of published randomise trials. A study of the GISCAD (Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente). *Ann Oncol*, 11: 837-843.
- Marrelli D, Roviello F, De Manzoni G, Di Leo A, Saragoni L, Stefano AD, Folli S, Cordiano C, Pinto E. (2002). Different patterns of recurrence in gastric cancer depending on Lauren's histological type: longitudinal study. *World J Surg*, 26: 1160-1165.
- Marrelli D, Roviello F, De Stefano A, Paolo Morgagni, Leo AD, Saragoni L Stefano AD, Folli S, Cordiano C, Pinto E. (1999). Prognostic significance of CEA, CA 19-9 and CA 72-4 preoperative serum levels in gastric carcinoma. *Oncology*, 57(1):55.
- Maruyama K, Sasako M, Kinoshita T, Sano T, Katai H. (1996). Surgical treatment for gastric cancer: the Japanese approach. *Semin Oncol*, 23 (3):360-368.
- Matias-Guiu X, Guix M. (1989). Hepatoid gastic adenocarcinoma. *Path res pract*, 3: 397-400.
- McCready DR, Clark L, Cohen MM. (1985). Cigarette smoking reduces human gastric luminal prostaglandin E2. *Gut*, 26 (11):1192-1196.
- McMichael AJ, McCall MG, Hartshorne JM, Woodings TL. (1980). Patterns of gastro-intestinal cancer in European migrants to Australia: the role of dietary change. *Int J Cancer*,25(4):431.
- Mendez M.A, Pera G, Agudo A, Mesquita HB, Palli D, Boeing H, Carneiro F, Berrino F, Sacerdote C, Tumino R, Panico S, Berglund G, Manjer J,

- Johansson I, Stenling R, Martinez C, Dorronsoro M, Barricarte A, Tormo MJ, Quiros JS, Allen N, Key TJ, Bingham S, Linseisen J, Kaaks R, Overvad K, Jensen M, Olsen A, Tjønneland A, Peeters PHM, Numans ME, Ocké MC, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Trichopoulou A, Lund E, Slimani N, Jenab M, Ferrari P, Riboli E, González CA. (2007). Cereal fiber intake may reduce risk of gastric adenocarcinomas: the EPIC-EURGAST study. *Int J Cancer*, 121:1618-1623.
- Mercer DW, Robinson KE. (2008). Stomach. In: Courtney MT, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL, (eds). *Sabiston Textbook of Surgery 18th ed.* Philadelphia: Saunders Elsevier, 1223-1277
- Merchan JR, Pitot HC, Qin R, Liu G, Fitch TR, Picus J, Maples WJ, Erlichman C. (2009). Phase I/II trial of CCI 779 and bevacizumab in advanced renal cell carcinoma (RCC) : Safety and activity in RTKI refractory RCC patients. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*, 27:5039.
- Mihmanlı M. (2012). Mide Kanseri ve Cerrahi Tedavisi. Mihmanlı M (ed). *Mide Kanseri Tarihçe.* İstanbul Avrupa Tıp Kitapçılık, 1-4.
- Miller BA, Ries LAG, Hankey BF, Kosary CL, Edwards BK. (1992). *Cancer Statistics Review.* National Cancer Institute, 23:1-9.
- Miller RJ. (1989). The role of chemotherapy in the hospice patient. A problem of definition. *Am J Hosp Care*, 6(3):19-26.
- Moles JR, Primo J, Hinojosa J, Fernandez J, Lluch A. (2002). Plastic linitis as a manifestation of metastases from breast cancer. *Gastroenterol hepatol*, 25(9):549-551.
- Moore KL and Persaud TVN. (1998). The Developing Human (Clinically Oriented Embryology). In: *The Digestive System.* 6 ed. WB Saunders Company, 271-302.
- Moriguchi S, Maehara Y, Korenaga D, Sugimachi K, Nose Y. (1993). Relationship between age and the time of surgery and prognosis after gastrectomy for gastric cancer. *J Surg Oncol*, 52 (2):119-123.
- Munoz N. (1994). Is *Helicobacter pylori* a cause of gastric cancer? An appraisal of the seroepidemiological evidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 3:445-51.

- Nagini, S. (2012). Carcinoma of the stomach: A review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention. *World J Gastrointest Oncol*, 4 (7):156-169.
- Naja F, Kreiger N, McKeown Eyssen G, Allard J. (2010). Bioavailability of vitamins E and C: does *Helicobacter pylori* infection play a role? *Ann Nutr Metab*, 56: 253-259.
- Neubauer A, Thiede C, Alpen B, Thomas B, Stolte M. (1997). Cure of *Helicobacter pylori* infection and duration of remission of low grade gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma. *J Natl Cancer Inst*, 89:1350-1355.
- Ohata H, Kitauchi S, Yoshimura N, Mugutani K, Iwane M, Nakamura H, Yoshikawa A, Yanaoka K, Arii K, Tamai H, Shimizu Y, Tekhasita T. (2004). Progression of chronic atrophic gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection increases risk of gastric cancer. *Int J Cancer*, 109(1):138.
- Ohta H, Noguchi Y, Takagi K, Nishi M, Kajitani Y, Kato Y. (1987). Early gastric carcinoma with special reference to macroscopic classification. *Cancer*, 60:1099-1106.
- Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J, Seruca R, Carneiro F. (2015). Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. *Lancet Oncol*, 16:60-70.
- Oliveira FJ, Furtado E, Ferrao H, Conceicao L, Baptista H. (1999). Total gastrectomy for gastric cancer in elderly patients. *Hepatogastroenterology*, 46:616-619.
- Onate-Ocano LF, Aiello-Crocifolio V, Gallardo- Rincon D, Herrera-Goepfert R, Brom-Valladares R, Carrillo JF, Cervera E, Mohar-Betancourt A. (2007). Serum albumin as a significant prognostic factor for patients for patients with gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol*, 14(2):381-389.
- Orlowska J, Jaroszk D, Pachlewski J, Butruk E.(1995). Malignant transformation of benign epithelial gastric polyps. *Am J gastroenterol*, 90:2152-2159.
- Osoba D, MacDonald N. (1998). Principles governing the use of cancer chemotherapy in palliative care. In: Doyle D, Hanks GW, MacDonald N, eds. *Oxford textbook of palliative medicine*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 255.

- Otani K, Yano Y, Hasuma T, Tetsuo Arakawa T, Kobayashi K, Yuasa IM, Otani S. (1998). Polyamine metabolis of rat gastric mucosa after oral administration of hypertonic sodium chloride solution. *Am J Physiol*, 274:299-305.
- Otsuji E, Yamaguchi T, Sawai K, Sakakura C, Kazuma Okamoto K, Takahashi T. (1999). Regional Lymph Node Metastasis as a Predictor of Peritoneal Carcinomatosis in Patients With Borrmann Type IV Gastric Carcinoma. *Am J Gastroenterol*, 94:434-437.
- Ott K, Lordick F, Blank S, Buchler M. (2011). Gastric cancer: surgery in 2011. *Langenbecks Arch Surg*, 396 (6), 743-758.
- Pacelli F, Papa V, Caprino P, Sagadari A, Bossala M, Battista G. (2001). Proximal compared with distal gastric cancer: multivariate analysis of prognostic factors. *Am Surg*, 67(7):697-703.
- Palli D. (2000). Epidemiology of gastric cancer: an evaluation of available evidence. *J Gastroenterol*, 35 (12): 84-89.
- Pal SK, Katheria V, Hurria A. (2010). Evaluating the older patient with cancer: understanding frailty and the geriatric assessment. *Cancer J Clin*, 60:120-132.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. (2005). Global cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin*, 55(2):74.
- Park JM, Ryu WS, Kim JH, Park SS, Kim SJ, Kim CS, Mok YJ. (2006). Prognostic factors for advanced gastric cancer: stage-stratified analysis of patients who underwent curative resection. *Cancer Res Treat*, 38 (1):13-18.
- Park SH, Ku KB, Chung HY, Yu W. (2008). Prognostic significance of serum and tissue carcinoembryonic antigen in patients with gastric adenocarcinomas. *Cancer Res Treat*, 40(1):16.
- Persiani R, Rausei S, Pozzo C, Biondi A, Barone C, Cananzi FC, Schinzari G, D'Ugo D. (2008). 7-Year survival results of perioperative chemotherapy with epidoxorubicin, etoposide, and cisplatin (EEP) in locally advanced resectable gastric cancer: up-to-date analysis of a phase-II study. *Ann Surg Oncol*, 15(8): 2146-2152.
- Petrelli F, Barenato R, Turati L, Mennitto A, Steccanella F, Caporale, Dallera P, Braud F, Pezzica E, Bartolomeo MD, Sgroi G, Mazzaferro V, Pietrantonio, Barn S. (2017). Prognostic value of diffuse versus intestinal histotype in

- patients with gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Oncol*, 8(1):148-163.
- Pishvaian AC, Collins B, Gagnon G, Ahlawat S, Haddad NG. (2006). EUS-guided fiducial placement for CyberKnife radiotherapy of mediastinal and abdominal malignancies. *Gastrointest Endosc*, 64: 412-417.
- Printz C. (2010). New AJCC cancer staging manual reflects changes in cancer knowledge. *Cancer*, 116(1):2.
- Pyrhönen S, Kuitunen T, N Mide kanseri yandoto P, Kouri M. (1995). Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer*, 71:587-591.
- Raphael SK. (2000). Benign and Malignant Tumors of The Stomach. *Gastroenterologic Endoscopy Sivak Vol: 1*, 2th. Ed. Philadelphia, Saunders Company, 48; 671-702. Philadelphia.
- Reed VK, Krishnan S, Mansfield PF, Bhosale PR, Kim M, Das P, Janjan NA, Delclos ME, Lowy AM, Feig BW, Pisters PW, Ajani JA, Crane CH. (2008). Incidence, natural history, and patterns of locoregional recurrence in gastric cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 71(3):741-747.
- Roder JD, Böttcher K, Siewert JR, Busch R, Hermanek P, Meyer HJ. (1993). Prognostic factors in gastric carcinoma. *Cancer*, 72:2089-2097.
- Roth AD, Fazio N, Stupp R, Falk S, Bernhard J, Saletti P, Köberle D, Borner MM, Rubibach K, Maibach R, Vernli M, Leslie M, Jones RG, Widmar L, Seymeour M, Braud F. (2007). Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil; docetaxel and cisplatin; and epirubicin, cisplatin, and fluorouracil as systemic treatment for advanced gastric carcinoma: A randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. *J Clin Oncol*, 25:3217-3223.
- Rudiger Siewert J, Feith M, Werner M, Stein HJ. (2000). Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1002 consecutive patients. *Ann Surg*, 232(3):353.

- Rugge M, Farinati F, Baffa R, Sonogo F, Mario Fd, Leondro G, Valiante F. (1994). Gastric epithelial dysplasia in the natural history of gastric cancer: a multicenter prospective follow-up study. Interdisciplinary Group on Gastric Epithelial Dysplasia. *Gastroenterology*, 107:1288-96.
- Rugge M, Leanardo G, Farinati F, Mario FD, Sonogo F, Cassaro M, Guido M, Ninfo V. (1995). Gastric epithelial dysplasia, how clinicopathological background relates to management *Cancer*, 3:376-382.
- Safran H, Wanebo HJ, Hesketh PJ. (2000). Paclitaxel and concurrent radiation for gastric cancer. *Int J Radiation Oncology Bio Phys*, 46:889-894.
- Sanchez-Bueno F, Garcia-Marcilla JA, Perez-Flores D, Perez-Abad JM, Vicente R, Aranda F, Ramirez P, Parilla P. (1998). Prognostic factors in a series of 297 patients with gastric adenocarcinoma undergoing surgical resection. *Br J Surg*, 85(2):255-260.
- Saito H, Fukumoto Y, Osaki T, Fukuda K, Tatebe S, Tsujitani S, Ikeguchi M. (2006). Distinct recurrence pattern and outcome of adenocarcinoma of the gastric cardia in comparison with carcinoma of other regions of the stomach. *World J Surg*, 30(10):1864-1869.
- Sayegh ME, Sano T, Dexter S, Katai H, Fukagawa T, Sasako M. (2004). TNM and Japanese staging systems for gastric cancer: how do they coexist? *Gastric Cancer*, 7(3):140.
- Schwarz RE, Smith DD. (2007). Clinical impact of lymphadenectomy extent in resectable gastric cancer of advanced stage. *Ann Surg Oncol*, 14(2):317.
- Setia N, Clark JW, Duda DG, Hong TS, Kwak EL, Mullen JT, Lauwers J. (2015). Familial Gastric Cancers. *Oncologist*, 20: 1365-1377.
- Shen KH, Wu CW, Lo SS, Hsieh MC, Hsia CY, Chiang SC, Lui WY. (1999). Factors correlated with number of metastatic lymph nodes in gastric cancer. *Am J Gastroenterol*, 94 (1):104-108.
- Shin WS, Kang MW, Kang JH, Choi MK, Ahn BM, Kim JK, Sun HS, Min KW. (1996). Epstein-Barr virus associated gastric adenocarcinomas among Koreans. *Am J Clin Pathol*, 105(2):174-181.
- Shitara K, Muro K, Matsuo K, Ura T, Takahari D, Yokota T, Sawaki A, Kawai H, Ito S, Munakata M, Sakata Y. (2009). Chemotherapy for Patients With

- Advanced Gastric Cancer With Performance Status 2. *Gastrointest Cancer Res*, 3(6):220-224.
- Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. (2014). Cancer statistics, 2014. *Cancer J Clin*, 64(1):9-29.
- Siewert JR, Stein HJ. (1998). Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg*, 85(11):1457.
- Sjöblom SM, Sipponen P, Jarvinen H. (1993). Gastroscopic follow-up of pernicious anemia patients. *Gut*, 34:22-28.
- Skansadalakis JE, Gray SW, and Rowe JS. (1983). *Anatomical complications in general surgery McGraw-Hill*, 257.
- Skoropad V, Berdov B, Zagrebin V. (2002). Concentrated preoperative radiotherapy for resectable gastric cancer: 20-years follow-up of a randomized trial. *J Surg Oncol*, 80(2):72-78.
- Sobin LH. (2002). *International Union Against Cancer (UICC) TNM Classification of malignant tumors*. 6th Ed. New York. Wiley, 70-72.
- Sobin LH, Wittekind C. (2010). *International Union Against Cancer (UICC) TNM classification of malignant tumors*. 7th Ed New York. Wiley. 72-76.
- Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, Valde C. (2010). Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol*, 11(5):439.
- Stadtlander CT, Waterbor JW. (1999). Molecular epidemiology, pathogenesis and prevention of gastric cancer. *Carcinogenesis*, 20(12):2195.
- Sugarbaker PH, Yu W, Yonemura Y. (2003). Gastrectomy, peritonectomy, and perioperative intraperitoneal chemotherapy: the evolution of treatment strategies for advanced gastric cancer. *Semin Surg Oncol*, 21(4): 233.
- Şengelen M. (2002). Türkiye’de kanser istatistikleri. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara (Prof. Dr. Lale Büyükgöneç).
- Takubo K, Honma N, Sawabe M, Arai T, Izumiyama-Shimomura N, Kammori M, Koji S, Yukoyishi E. (2002). Oncocytic adenocarcinoma of the stomach: parietal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 26:458-465.
- Talamonti MS, Kim SP, Yao KA, Wayne JD, Feinglass J, Bennett CL, Sambasiva R. (2003). Surgical outcomes of patients with gastric carcinoma: the importance

- of primary tumor location and microvessel invasion. *Surgery*, 134 (4):720-727.
- Tersmette AC, Offerhaus GJ, Tersmette KW, Giardiallo FM, Moore GW, Tytgat GJ, Wanderbourcke PJ. (1990). 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*,15:6486-6489.
- Ter-Ovanesov M, Yalcin S, Zalberg J, Hitier S, Ban, YJ, Wu CW, Roth A. (2013). Registry of gastric cancer treatment evaluation (REGATE): II treatment practice. *Asia Pac J Clin Oncol*, 9(4):373-380.
- Thomassen I, van Gestel YR, van Ramshorst B, Luyer MD, Bosscha K, Nienhuijs SW, Lemmens VE, de Hingh IH. (2014). Peritoneal carcinomatosis of gastric origin: a population-based study on incidence, survival and risk factors. *Int J Cancer*, 134:622-628.
- Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, Deist T, Hinke A, Breithaupt K, Dogan E, Gebauer B, Schumcher G, Reichardt P. (2011). Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer*, 47:2306-2314.
- Tramacere I, Negri E, Pelucchi C, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, Corrao G, Vecchia CL, Boffetta P. (2012). A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk. *Ann Oncol*, 23 (1):28-36.
- Toker AB. (1930). Beş mide gastrektomi ve seriri şifa. *Türk Cerrahi Mecmuası*, 1:165-173.
- Ucar E, Semerci E, Ustun H, Yetim T, Huzmeli C, Gullum. (2008). Prognostic volue of preoperative CEA, CA 19-9, CA 72-4, and AFP levels in gastric cancer. *Adveces in Therapy*, 25(10):1075-1084.
- Ueda S, Hironaka S, Yasui H, Nishina T, Tsuda M, Tsumura T, Sugimoto N, Shimodaira H, Tokunaga S, Moriwaki T, Esaki T, Nagese M, Fujitani K, Ymaguchi K, Ura T, Hamamoto Y, Morita S, Okomoto I, Boku n, Hyodo I. (2012). Randomized phase III study of irinotecan (CPT-11) versus weekly paclitaxel (wPTX) for advanced gastric cancer (AGC) refractory to

- combination chemotherapy (CT) of fluoropyrimidine plus platinum (FP): WJOG4007 trial. ASCO Meeting Abstracts, 30:4002-4015.
- Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, Taniyama K, Sasaki N, Schlemmer RJ. (2001). Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med*, 345(11):784- 789.
- Vales CE, Fernández PS, Rey RR, Roses LL, Rodríguez VO, Pérez MC, Otero GJ. (1994). Metastasis of gastric cancer: influence of the localization of the primary tumor *Rev Esp Enferm Dig*, 85(4):249-253.
- Van der Post RS, Gullo I, Oliveira C, Tang LH, Grabsch HI, Donovan M, Fitzgerald RC, Krieken HV, Carneiro F. (2016). Histopathological, molecular, and genetic profile of hereditary diffuse gastric cancer: current knowledge and challenges for the future. *Adv Exp Med Biol*, 908:371-391.
- Van Der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, Guilford P, Huntsman D, Hoogerbrugge N, Caldas C, Schreiber KC, Hardwick R, Ausems MG, Bardram L. (2015). Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *J Med Genet*, 52:361-374.
- Vergara R, Torrazza I, Castillo Fernandez O. (2009). Her-2/Neu overexpression in gastric Cancer *J Clin Oncol*, 27.
- Vincent T. DeVita. Cancer of the Stomach. (2011). Itzhak A (ed). *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 9th Ed. Lippincott Williams & Wilkins is a unit of Wolters Kluwer Health. Philadelphia.
- Vries AC, van Grieken NC, Looman CW, Casparie MK, Vries E, Meijer GA, Kuipers EJ. (2008). Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology*, 134:945-952.
- Yagı Y, Sechimo A, Komeoka S. (2000). Prognostic factors in stage IV gastric cancer: univariate and multivariate analyses. *Gastric Cancer*, 3:71-80.
- Yakirevich E, Resnick MB. (2013). Pathology of gastric cancer and its precursor lesions. *Gastroenterol Clin North Am*, 42:261-284.
- Yalçın B, Zengin N, Aydın F, İlhan M, Işıkdöğün A, Demir G, Aykan F, Celik İ, Dane F, Üstüner Z, Börüban CM, Bozcuk H, Çoşkun H. (2006). The clinical

- and pathological features of patients with gastric cancer in Turkey: A Turkish Oncology Group Study. *Turkish Journal of Cancer* Volume, 36 (3):108-115.
- Yalcin S. (2009). Gastric cancer in Turkey-a bridge between west and East. *Gastrointest Cancer Res*, 3(1):29-32.
- Yang P, Zhou Y, Chen B, Wan HW, Jia GQ, Bia HL, Wu XT. (2009). Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer*, 45:2867-2873.
- Yan C, Zhu ZG, Yan M, Zhang H, Pan ZL, Chen J, Xiang M, Chen MM, Liu BY, Yin HR, Lin YZ. (2009). Value of multidetector-row computed tomography in the preoperative T and N staging of gastric carcinoma: a large-scale Chinese study. *J Surg Oncol*, 100(3):205-214.
- Yassibas E, Arslan P, Yalcin S. (2012). Evaluation of dietary and life-style habits of patients with gastric cancer: a case-control study in Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev*, 13 (5):2291-2297.
- Yokota T, Ishiyama S, Saito T, Teshima S, Yamada Y, Iwamoto K, Takahashi M, Murata K, Yamauchi H. (2002). Is tumor size prognostic indicator for gastric carcinoma? *Anticancer Res*, 6:3673-3677.
- Yoshikawa T, Cho H, Rino Y, Yamamoto Y, Kimura M, Fukunaga T, Hasegawa S, Yamada T, Aoyama T, Tsuburaya A. (2013). A prospective feasibility and safety study of laparoscopy-assisted distal gastrectomy for clinical stage I gastric cancer initiated by surgeons with much experience of open gastrectomy and laparoscopic surgery *Gastric Cancer*, 16(2):126-132.
- Yu J, Yan D, Wei F, Sui Y, Li H, Shao F, Li Y. (2008). The staging system of metastatic lymph nod ratio in gastric Cancer. *Hepatogastroenterology*, 55(88):2287-2290.
- Zhang JZ, Lu HS, Huang CM, Wu XY, Wang C, Guan GX, Zhen JW, Huang HG, Zhang FX. (2011). Outcome of palliative total gastrectomy for stage IV proximal gastric cancer. *Am J Surg*, 202(1):91-96
- Xu G, Song P, Reed PI. (1992). The relationship between gastric mucosal changes and nitrate intake via drinking water a high-risk population for gastric cancer in Moping county, China. *Eur J Cancer Prev*, 1:437-443.

- Wagner AD, Grothe W, Haerting J, Kleber G, Grothey A, Flieg W. (2006). Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol*, 24:2903-2909.
- Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, Kleber G, Grothey A, Haerting J, Fleig WE. (2010). Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, (3):CD004064.
- Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, Winchester D, Osteen R. (1993). Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg*, 218(5):583-592.
- Wilkinson NW, Howe J, Gay G, Patel -Parekh L, Scott-Conner C, Donohwe J. (2008). Differences in the pattern of presentation and treatment of proximal and distal gastric cancer: results of the 2001 gastric patient case evaluation. *Ann Surg Oncol*, 15(6):1644-1650.
- Williams PL, Bannister LH, Berry MM, Collins P, Dyson M, Dussek J. (1995). Collins P (ed). *Gray's Anatomy*. 38th ed. 181-185. Churchill Livingstone. New York.
- Wisbeek WM, Becher EM, Russell AH. (1986). Adenocarcinoma of the stomach: autopsy observations with therapeutic implications for the radiation oncologist. *Radiother Oncol*, 7:13-18.
- Wogan GN, Hecht SS, Felton JS, Conney AH, Loeb LA. (2004). Environmental and chemical carcinogenesis. *Semin Cancer Biol*, 14 (6):473-486.
- Wolfsen HC, Carpenter HA, Talley NJ. (1993). Menetrier's disease, A form of hypertrophic gastropathy. *Gastroenterology*, 104(5): 1310-1319.
- Wu AH, Yang D, Pike MC. (2009). A meta analysis of soyfoods and risk of stomach cancer: The problem of potential confounders. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 9:1051-1058.
- Wu CW, Hsiung CA, Lo SS, Hsieh MC, Chen J, Li FA, Liu WY, Whang-Peng J. (2006). Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 7(4):309-315.