

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GASTROENTEROLOJİ ANABİLİMDALI

DOĞU KARADENİZ BÖLGESİ TRABZON VE ÇEVRESİNDE MİDE
ADENOKARSİNOM HASTALARININ EPİDEMİYOLOJİK ANALİZİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Esra İNCE

Trabzon 2014

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GASTROENTEROLOJİ ANABİLİMDALI

DOĞU KARADENİZ BÖLGESİ TRABZON VE ÇEVRESİNDE MİDE
ADENOKARSİNOM HASTALARININ EPİDEMİYOLOJİK ANALİZİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Esra İNCE

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Yusuf UZUN

Trabzon-2014

İÇİNDEKİLER

TABLolar LİSTESİ	iii
ŞEKİLLER LİSTESİ	iv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Mide Adenokarsinom	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Etyopatogenez	4
2.1.3. Klinik Özellikler	11
2.1.4. Gastrik Adenokarsinom Sınıflamaları	11
2.1.5. Gastrik Karsinomların Yayılımı	14
2.1.6. Mide Adenokarsinomlarında Evreleme	15
2.1.7. Tanı	16
2.1.8. Mide Adenokarsinom'larında Prognoz	17
2.1.9. Tedavi	18
2.1.10. İzlem	18
3. MATERYAL VE METOD	20
4. BULGULAR	21
5. TARTIŞMA	30
6. ÖZET	37
7. ABSTRACT	38
8. KAYNAKLAR	39

TABLolar LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Türkiye’de ölüm nedenleri sıklığı 2009	1
Tablo 2. Uluslararası Kanser Ajansı (IARC) tarafından yayınlanan globacan 2012 verilerine göre erkeklerde en sık görülen ilk 5 kanser türünün dağılımı	4
Tablo 3. Uluslararası Kanser Ajansı (IARC) tarafından yayınlanan globacan 2012 verilerine göre kadınlarda en sık görülen ilk 5 kanser türünün dağılımı	4
Tablo 4. Gastrik karsinom için prognostik faktörler	18
Tablo 5. Mide adenokanserli hastaların epidemiyolojik özellikleri	22
Tablo 6. Hastalığın TNM evresi ile 50 yaş altı ve üstü karşılaştırılması	23
Tablo 7. Başvuru semptomları	24
Tablo 8. Mide adenokanser lokalizasyonu ile semptomların karşılaştırılması	25
Tablo 9. Hastaların tanı aldığı evreleri	26
Tablo 10. Hastalarda tm marker yüksekliği ile TNM evrelendirmesinin karşılaştırılması	26
Tablo 11. Mide tm.lokalizasyonu ile h.pilori pozitifliği karşılaştırılması	27
Tablo 12. Mide adenokarsinomu lokalizasyonu ile mide tümörü histopatolojisi karşılaştırması	28
Tablo 13. Tümör histopatolojisi ile helicobakter pylori varlığı karşılaştırması	29

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1. Türkiye’de erkeklerde ve kadınlarda en sık görülen kanser türlerinin insidansı	2
Şekil 2. Dünyada en sık görülen kanser türlerinin insidansı	2
Şekil 3. İlerlemiş mide kanserinin makroskopik sınıflaması	12
Şekil 4. Mide Adenokarsinomu hastalarında cinsiyet dağılımı	21
Şekil 5. Mide tümörlerinin lokalizasyonu	23
Şekil 6. Helikobakter pilorinin pozitif saptandığı tümör lokalizasyonları	27
Şekil 7. Mide adenokanserinde kan grubu dağılımı	29

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mide kanseri ile ilgili en eski bilgiler M.Ö. 1550 yıllarına ait olduğu bilinen antik Mısır'ın Ebers papiruslerinde bulunmuştur. Mide kanseri sıklığında son 30-40 yılda belirgin bir azalma gözlenmekle birlikte, halen ikinci en sık neoplazm olma durumunu devam ettirmektedir. Mide kanseri 50 yaşından sonra daha sık görülmektedir. Ortalama yaşam süresinin giderek uzaması, ileri yaşlarda mide kanseri olgularının artmasına yol açmıştır.

Mide kanserleri, dünyada en sık görülen kanserler sıralamasında 4. sıradadır (1). Kansere bağlı ölüm nedenlerinin sıralamasında ise 2. sıradadır (2). Epidemiyolojik çalışmalar diyet, çevresel faktörler ve yaşam tarzının mide kanseri gelişimine önemli oranda katkıda bulunduğunu bildirmektedir. Ancak, etiyolojide genetik yatkınlığın da önemli bir rol oynayabileceği ileri sürülmektedir (3).

Türkiyede, kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölüm nedenlerinden sonra kanser 2. sıklıkla görülen ölüm nedenidir (2), (Tablo1).

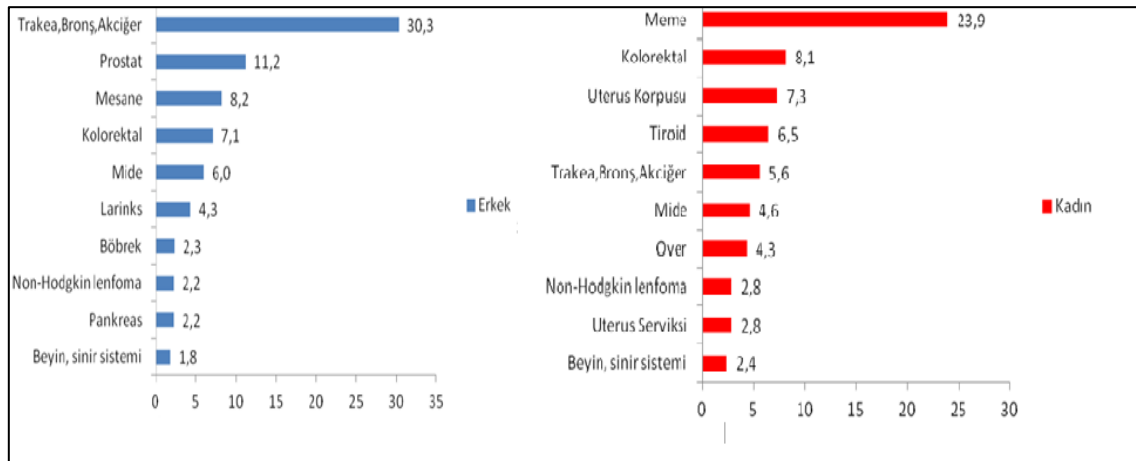
Tablo 1. Türkiye’de ölüm nedenleri sıklığı 2009 (TC Sağlık Bakanlığı Kanser Önleme Çalışmaları)

	Erkek (%)	Kadın (%)	Toplam (%)
Kardiyovasküler hastalıklar	36.2	44.4	39.9
Kanser	24.4	16.0	20.7
Solunum sistemi hastalıkları	10.1	7.4	8.9
Metabolik hastalıklar	4.8	8.3	6.4
İntoksikasyon veya travma	4.9	2.8	4.0
Diğer	19.6	21.0	20.2

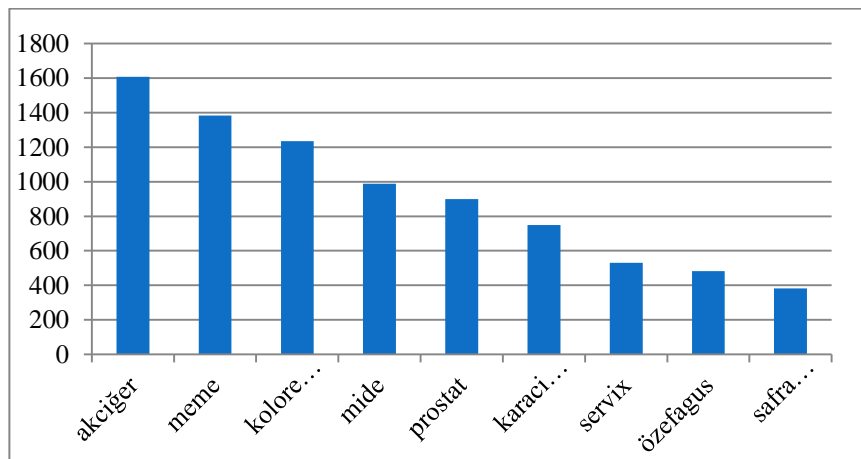
Türkiyede mide kanserinden ölüm, kansere bağlı ölümler içinde 2. Sıradadır (2). Genellikle geç belirti verir ve belirtiler hastalığa özgü değildir. Erken mide kanseri aşamasında yakalandığında, 5 yıllık sağ kalımı %90’ları bulur. Bu nedenle, Japonya gibi

mide karsinomunun sık görüldüğü bazı ülkelerde tarama programları uygulanmakta ve erken evrede tanı başarısı elde edilmektedir (2).

Ülkemizdeki tüm hastanelerdeki hasta kayıtlarına ve T.C. Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi kayıtlarına göre mide karsinomu, görülme sıklığı yönünden 5. sırada iken, dünyada ise 4. sıradadır (1, 2), (Şekil 1, 2).



Şekil 1. Türkiye'de erkeklerde ve kadınlarda en sık görülen kanser türlerinin insidansı (2009)



Şekil 2. Dünyada en sık görülen kanser türlerinin insidansı (International Agency For Research on Cancer)

Çalışmamızın amacı mide adenokarsinomunun retrospektif analizinin yapılmasıdır. Bu doğrultuda çalışmada genel olarak mide adenokarinomlarının epidemiyolojik olarak tanımlanması, histopatolojik sınıflandırılması yapılmış olup, klinik tanı bulguları değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mide Adenokarsinomu

2.1 1. Epidemiyoloji

Mide kanserleri içinde en sık görülen kanser tipidir (2). Her yıl dünya çapında yaklaşık olarak 870.000 yeni vaka ortaya çıkmakta ve 650.000 hasta kaybedilmektedir (3, 4). Yeni tanı koyulan kanserlerin % 9,9'unu oluşturmaktadır (5). Mide kanser olguları 1980'li yıllara kadar en önemli kansere bağlı ölüm nedeniyken, son yıllarda akciğer kanserleri mide kanserlerini geçmiştir (5, 6).

Mide adenokarsinomu olan hastaların dünyada insidansı ve mortalitesi düşmesine rağmen en sık görülen kanserler sıralamasında 4. sıradadır (2). Gastrik kanserlerin insidansı coğrafi bölgelere göre değişiklik göstermektedir. En yüksek oranda Doğu Asya (Japonya, Çin), Orta ve Güney Amerika, Doğu Avrupada görülürken; en düşük oranda ise Kuzey Amerika, Kuzey Avrupa, Afrika, Avustralya ve Yeni Zelanda'da gözlenir (7). Türkiye'de ise Orta, Kuzeydoğu ve Doğu Anadolu bölgelerinde daha sık gözlenmektedir. Bir çalışmada ortalama görülme yaşı 59,4 olup bu hastaların % 67,3'ü erkek, %32,7'sinin kadın olduğu saptanmıştır(8). Uluslararası kanser ajansı (IARC) 2012 verilerine göre erkeklerde mide kanseri dünyada 4. sırada, Türkiye'de 5. sırada iken kadınlarda mide kanseri görülme sıklığı ilk 5 kanser hastalığı içinde görülmemektedir (Tablo 2-3).Mide kanserleri genellikle 40 yaşından sonra gözlenir. Ancak Çin gibi uzakdoğu ülkelerinde mide kanserinin başlangıç yaşı batı toplumlarındakine göre daha düşüktür. İntestinal tip gastrik karsinomda ise ortalama yaş 55 olup erkek/kadın :2/1'dir. Diffüz gastrik kanser ise genellikle daha genç yaşlarda ve kadın ve erkeklerde eşit oranda görülür(9). Bazı çalışmalara göre diffüz tip gastrik kanserler tüm gastrik kanserlerin % 30,2'sini oluşturmaktadır (10). Türkiye'de yapılan bir çalışmada mide kanserli hastaların Lauren

sınıflamasına göre %64,9'u intestinal tipte, %35,1'inin diffüz tipte olduğu ve en sık antrum yerleşimli olduğu saptanmıştır (11).

Erken gastrik karsinomların 5 yıllık yaşam şansı % 90'dan fazladır. Japonya'da endoskopi tarama programları ile vakaların % 40'ından fazlası erken evrede tanı almaktadır (12). Birleşik devletlerde ise erken gastrik kanser %10'dan daha az oranda tespit edilmektedir. Japonya'da bu oran daha yüksektir (12-13).

Tablo 2. Uluslararası Kanser Ajansı (IARC) tarafından yayınlanan globacan 2012 verilerine göre erkeklerde en sık görülen ilk 5 kanser türünün dağılımı

	Türkiye*	Dünya	IARC'a üye 24 ülke	AB (28 ülke)	ABD
1	Akciğer	Akciğer	Prostat	Prostat	Prostat
2	Prostat	Prostat	Akciğer	Akciğer	Akciğer
3	Mesane	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal
4	Kolorektal	Mide	Mide	Mesane	Mesane
5	Mide	Karaciğer	Mesane	Böbrek	Böbrek

* Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2009

Tablo 3. Uluslararası Kanser Ajansı (IARC) tarafından yayınlanan globacan 2012 verilerine göre kadınlarda en sık görülen ilk 5 kanser türünün dağılımı

	Türkiye*	Dünya	IARC'a üye 24 ülke	AB (28 ülke)	ABD
1	Meme	Meme	Meme	Meme	Meme
2	Tiroid	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal	Akciğer
3	Kolorektal	Uterus serviksi	Akciğer	Akciğer	Kolorektal
4	Uterus korpusu	Akciğer	Uterus serviksi	Uterus korpusu	Tiroid
5	Akciğer	Uterus korpusu	Uterus korpusu	Uterus serviksi	Uterus

* Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2009

2.1.2. Etyopatogenez

A. Diyet İle İlgili Faktörler: Yapılan geniş epidemiyolojik çalışmalar diyet ile gastrik kanser arasında ilişki olduğunu göstermiştir (14). Alkol ve turşu tüketiminin gastrik kanser gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu, bakliyat kullanımının koruyucu olduğu belirtilmiştir (15). Korede 40 yaşından büyük 444.963 erkek 6 yıl boyunca takip edilmiş. Bu süre içerisinde 14.109 kanser vakası tespit edilmiş. Bu takip süresince yapılan

analizler sonucunda günlük fiziksel aktivite yapan, sebzeden ve meyveden zengin beslenen gruplarda özellikle intestinal tip mide kanseri gelişme riskinin belirgin derecede düşük olduğu saptanmıştır (16). Ayrıca Aşırı doymuş yağ ve kolesterolden zengin, aşırı proteinden zengin beslenmenin mide kanseri riskini artırdığı, bitkisel gıdaların ise mide kanseri riskini azalttığı tespit edilmiştir (17-20).

1. Nitrozo Bileşikler: Nitrozo bileşikler; sebzeler, patates, bazı peynirler ve tütülenmiş ette bulunan nitratlardan üretilir. Özellikle gastrik pH yükseldiği aklorhidri gibi durumlarda bakteriyel kolonizasyonun artmasına sekonder oluşumu artmaktadır. Bu ürünler gastrik kanser patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. İntestinal metaplazi, gastrik displazi ve gastrik kanserli hastalarda gastrik nitrit oranının artmış olduğu gözlenmiştir (21-24). Nitrat bazlı gübre (21, 25, 26) ve nitrozo ürünler içeren tuzlanmış ürünlerin kullanımı ile gastrik kanser arasında korelasyon saptanmıştır (27,28). Amerikada yapılan bir çalışmada 79 mide kanseri, 84 özefagus kanseri hasta ile 321 sağlıklı kontrol grubun diyet alışkanlıklarının karşılaştırılmasında nitrat alımının ve nitrat içeren suların kullanımının mide kanseri riskini artırdığı belirtilmiştir (29).

2. Sebze-Meyve Tüketimi ve Vitaminler: Epidemiyolojik çalışmalarda sebze, meyve,süt ve vitamin A dan fakir; yağda kızartılmış yiyeceklerden, işlenmiş et ve balıktan, alkolden zengin diyetin gastrik kanser riskini artırdığı saptanmıştır (30-32). Yapılan bir çalışmada 244 gastrik kanserli hasta ile 645 kontrol karşılaştırılmış ve serum karotenoid, retinol ve alfa tokoferol düzeyi yüksekliğinin düşük gastrik kanser riski ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (33). Turunçgilden fakir diyet ile gastrik karsinom arasında güçlü bir ilişki olduğu belirlenmiştir (34). Bu meyve ve sebzelerin koruyucu etkisi içermiş olduğu vitamin C'ye bağlıdır. Çünkü vitamin C midede kanserojen kabul edilen nitrozo bileşiklerin oluşumunu önlemektedir. Pişirilmiş sebzelerde, pişirilmemiş sebzelerdeki gibi koruyucu etki gözlenmemektedir (35). Diğer taraftan yapılan bir prospektif çalışmada lifli gıdaların diffüz tip gastrik kanserlere karşı güçlü bir koruyucu etkisi olduğu ancak intestinal tip kanserlerle bu tür bir koruyuculuğu olmadığı tespit edilmiş (36). İran'da 217 gastrik kanserli hasta ile yapılan çalışmada kırmızı et ve süt ürünlerinin tüketiminin gastrik kanser riskini artırdığı; taze meyve ve taze balık tüketiminin ise azalttığı gösterilmiştir (37). İtalya'da 230 gastrik kanserli hasta ile yapılan bir çalışmada ise proteinden zengin beslenme, şeker, nişasta, hayvansal yağlar, doymuş yağ asitleri ve kolesterolün gastrik kanserle ilişkisi olmadığı belirtilmiştir. Tersine bitkisel yağların gastrik kanser gelişme riskinde olumlu bir etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir (38). Yapılan epidemiyolojik

meta-analizlerde gastrik kanser riski ile diyetdeki folat düzeyi arasında tutarsızlık saptanmıştır (39).

3. Çay-kahve: Siyah çayın antioksidan etkisinin bulunması nedeniyle antikarsinogenik olabileceği ileri sürülmektedir (40). Ayrıca çayda bulunan maddeler IL-8 ve NF-Kappa B salınımını, aktivitesini inhibe ederek inflamasyonu ve karsinogenezi engellediği ileri sürülmektedir (41). Yeşil çay tüketimi ile gastrik kanser arasında ilişki tam bilinmemektedir. Riski azalttığını belirten yayınlar vardır (42). Kahve tüketiminin mide kanseri riskini azalttığı da ileri sürülmektedir (43). Başka bir çalışmada ise kahve tüketimi ile mide kanseri arasında bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir(44).

4. Tuz: Yüksek tuz alımının hayvanların mide mukozasında hasara yol açtığı ve karsinogeneze duyarlılığı artırdığı tespit edilmiş (45-47). 24 ülkede 39 popülasyonda yapılan bir çalışmada gastrik kanser ile nitrat alımı ve tuz atılımı arasında korelasyon olduğu görülmüştür(48). Yapılan diğer çalışmada ise yüksek oranda tuz alımı ile hastalarda H.pylori enfeksiyonu ve atrofik gastrit gelişimi arasında güçlü bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (49).

B. Kişisel Faktörler

1. Sigara Kullanımı: Sigara içimi ile gastrik kanser gelişimi arasında ilişki olduğunu gösteren pek çok çalışma yapılmıştır. Yapılan 40 çalışmanın meta-analizinde sigara kullanımı gastrik kanser riskini yaklaşık olarak 1,5 ile 1,6 kat artırdığı tahmin edilmektedir (50,51). Avrupada yapılan prospektif çalışmalarda da önemli bir risk faktörü olduğu, sigaranın kesilmesinden 10 yıl sonra riskin azaldığı belirlenmiştir (52).

2. Alkol Kullanımı: Alkol tüketimi ile gastrik kanser riski arasında tutarlı bir ilişki gösterilememiştir (53, 54). Ancak Avrupa'da yapılan bir çalışmada şarap alımının koruyucu olabileceği ileri sürülmüştür (53). Uzun süreli alkol ve sigara kullanımı istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte gastrik kanser gelişimi için yüksek riske sahip olduğu belirtilmiştir (55).

3. Kan Grubu: Genetik faktörlerin rolü ilk defa kronik gastrit hastalarında kan gruplarıyla ilgili yapılan bir çalışma sonucunda saptanmıştır (56). Yapılan çalışmalarda A kan grubuna sahip bireylerde gastrik kanser riskinin diğer kan grubundaki bireylere oranla %20 oranında daha fazla olduğu tespit edilmiştir (56, 57). Bazı verilere göre A kan grubuna sahip hastalarla özellikle diffüz tip kanserler arasında ilişki olduğu belirtilmektedir (58).

4. Ailede kanser öyküsü: Aile hikâyesi mide kanserleri için predispozan bir faktördür (59, 60). Zanghieri ve ark. aile öyküsünün mide kanseri gelişme riskini 3 kat artırdığını bildirmişlerdir (61). İtalya’da yapılan bir çalışmada 628 mide kanseri, 766 kolon kanseri, 456 rektum kanseri olan hastalarda ve 1766 kontrolünün aile hikayesi sorgulanmış ve sonucunda mide kanseri hastalarının %8’inde aile hikayesi olduğu tespit edilmiştir (62).

5. Reprodüktif Hormonlar: Tüm popülasyonda mide kanserleri erkeklerde daha sık görülmektedir. Bunun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte kadınlarda daha az görülmesi seks hormonlarının varlığına bağlı olduğu düşünülmektedir (63). Bu hipotezin temelinde, gebelik sürecinde östrojen ve progesteron konsantrasyonlarının yükselmesi yatmaktadır (63-66). Yapılan bir çalışmada menapoz yaşı yüksek olanlarda, geç yaşta doğum yapanlarda ve intrauterin cihaz kullananlarda gastrik kanser riskinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir (67). Bu sonuca varılan hipoteze göre, kadınlardaki reprodüktif hormonlar gastrik kanser riskine karşı koruyucu bir rolü vardır. Literatürde geç menarş yaşının mide kanseri riskini artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (68,69). Erken menapozun mide kanseri riskini artırdığı, bunun da mide kanseri riskini azalttığı düşünülen seks hormonlarının azalmasına bağlı olabileceği belirtilmiştir (70). Oral kontraseptif ve hormon replasman tedavisi alan kadınlarda mide kanseri riskinin istatistiksel olarak anlamlı olmasada daha düşük olduğu saptanmıştır (63-66, 68, 71).

6. Sosyoekonomik Düzey: Düşük sosyoekonomik düzeydeki popülasyonda distal gastrik kanserler yaklaşık olarak 2 kat daha fazla görülmektedir (72-75). Aksine proksimal gastrik kanserler ise yüksek sosyoekonomik düzeydeki popülasyonda sık görülür (76). 1994-2001 yılları arasında Van’da yapılan bir çalışmada 298 özefagus, 384 mide kanseri tanısı almış hastalar incelenmiş ve hastaların çoğunun (%90) sosyoekonomik düzeyin düşük olduğu kırsal kesimden olduğu belirlenmiştir (77). Mide kanserinin gelişiminde düşük sosyoekonomik düzey, sigara kullanımı, aşırı sıcak çay içimi, tuzlanmış besinlerin kullanımı, taze meyve ve sebzeden fakir beslenme, zayıf hijyenik koşullar, aşırı sıcak yiyecekler ve kaynak suların kullanımı gibi faktörler ileri sürülmektedir (78). Literatürde ağız hijyeni ile oral kavite kanserleri ve özefagus kanserleri arasındaki ilişki gösterilmiştir (79, 80). Bazı meslek gruplarında mide kanser insidansı yüksektir. Bu meslekler maden, kömür, tekstil, seramik, metal endüstrisi, boya sanayisi, kimyasal, lastik ve petrol sanayisi gibi iş kollarında çalışan işçilerin mideleri, asbest, poliaromatik hidrokarbon ve nitroz komponentleri gibi karsinojenlere maruz kalmakta ve bu kişilerde kanser daha sık gelişmektedir (81).

7. Genetik Faktörler: Familial gastrik kanser gelişenlerde predispozan lezyon olan kronik atrofik gastrite karşı genetik yatkınlık olduğu saptanmıştır (82). Fakat tek yumurta ikizlerinde gastrik adenokarsinoma gelişme riski aynı değildir (83). Gastrik kanserlerin; Familial adenomatöz polipozis, Peutz Jeghers Sendromu ve Herediter nonpolipozis kolorektal kanser gibi kanser sendromlarıyla ilişkisi tespit edilmiştir. Gastrik kanserli hastalarda genetik yatkınlık tekrarlayan çalışmalarla doğrulanmıştır (58, 84-86). DNA'da germ hattı defektinden sonuçlanan Lynch Sendromu'nda(Familial Nonpolipozis Kolorektal Kanser) gastrik karsinom gelişebilir (12, 87). E-Cadherin gen mutasyonlarının diffüz tip adenokarsinomun erken oluşumunda rolü bazen vardır (87).

Bazı ailelerdeki ailesel risk faktörleri H.pylori infeksiyonunun sık görülmesine yol açmaktadır (88). Vaka-kontrol çalışmasında H.pylori infeksiyonun tespit edildiği ailelerde gastrik kanser riskinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (89). Erken ve ilerlemiş mide kanserinde yapılan genetik çalışmalar, üç ayrı karsinogenetik yolun varlığını düşündürmüştür (90).

- DNA hasarının tamirinde bozulma mikrosatellit instabilitesine neden olur. Mikrosatellitin stabilitesi ile ilişkili kanserler kural olarak glanduler (intestinal) tipte olup, metaplastik antral mukozadan kaynaklanır.
- p53 geni mutasyonu, displazi, glandüler veya mikst kanserler ile diffüz kansere neden olabilir.
- E-Cadherin geninde oluşan mutasyonlar, hücreler arası bağlantıların glandüler yapı ve hücre polaritesinin kaybı ile diffüz ve mikst kanserlere neden olur(90)

C. İyonize Radyasyon: Yapılan bazı araştırmalarda iyonize radyoasyonun gastrik kanser riskini 2-4 kat arttırdığını vurgulamıştır (91-93).

D. Premalign Lezyonlar

1. H. pylori Gastriti: H.pylori en önemli gastrit sebebidir. Helikobakter pilori'nin gastrik karsinogenezde büyük bir etyolojik role sahip olduğu ve karsinojen olarak sınıflanmıştır (94). İntestinal tip karsinomun çoğu vakalarında bulunur. H.pylori ile kronik infeksiyonun gastrik karsinom gelişim riskini 2-6 kat artırır (91). Helikobakter pilori infeksiyonu, atrofi, intestinal metaplazi, displazi ve karsinoma kadar ilerleyebilen kronik gastritlere neden olur (12, 91). H.pylori ile oluşmuş kronik atrofik gastrit, gastrik karsinomaya yaygın olarak eşlik eder.

2. Kronik Otoimmün Atrofik Gastrit: Atrofik gastrit; parietal ve ana hücrelerinin kaybıyla giden glandüler epitelin progresif atrofisidir. Kronik otoimmün atrofik gastrit'in

(pernisyöz anemi) gastrik karsinom için önemli bir risk faktörü olarak düşünülmektedir. Bu grupta gastrik karsinom sıklığı % 1-3'tür. Atrofik gastrit aklorhidri'ye neden olur. Bu da intragastrik pH artışına yol açarak bakteriyal kolonizasyonu artırır. Bakteriler diyetle alınan nitratları gastrik kanser gelişmesinde suçlanan nitrozo bileşiklerine dönüştürmektedir. Son kanıtlar karsinom riskinin otoimmün gastrit varlığından kaynaklandığını düşündür. Atrofik gastrit prevalansının yüksek olduğu popülasyonda gastrik kanser prevalansının yüksek olduğu gözlenmiştir (95).

3. İntestinal Metaplazi: İntestinal Metaplazi mukozada goblet hücrelerinin görülmesi ile karakterizedir. İntestinal metaplazi atrofik gastritte oluşan yaygın, kalıcı değişiklik olmakla beraber reaktif gastropati ile ilişkilendirilmiş olan iyileşen erozyonlarda geçici bir değişiklik gibi de oluşabilmektedir. Midede en sık görülen metaplazi tipidir. H.pylori enfeksiyonu, safra reflüsü ve radyasyona bağlı olarak da oluşabilmektedir (96,97). İntestinal metaplaziler gastrik kanser insidansının yüksek olduğu ülkelerde sık görülmektedir (98).

4. Konjenital İmmün Yetmezlik Sendromu: Gastrik karsinom, immün yetmezlik sendromlu hastalarda genel popülasyona oranla daha yüksek oranda gözlenir. Hastaların %9'unda görülen gastrik karsinom gelişme riskinin en yüksek olduğu immün yetmezlik, Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik'tir.

5. Hipertrofik Gastropati: Hipertrofik gastropati (örneğin; Menetrier hastalığı) ve birçok immün yetmezlik sendromlarının gastrik kanserle ilişkisi olduğu bilinmektedir (99-101). Ancak bu ilişkinin düzeyi bilinmemektedir.

6. Parsiyel Gastrektomi Sonrası Gastrik Rezidü Doku: Peptik ülser hastalığı için parsiyel gastrektomi sonrasında ve enterogastrik anastomoz sonrasında geriye kalan midede karsinom riski yüksektir (12). Bu vakalar genel popülasyonla karşılaştırıldığında gastrik karsinom riski 2 kat yüksek bulunmuştur. Özellikle gastrik cerrahiden 15-20 yıl sonra gastrik kanser riskinin artmaya başladığı ve zamanla riskin daha da arttığı saptanmıştır (102,103).

7. Gastrik Ülser: Benign gastrik ülserler ile gastrik kanserler arasında ilişki vardır. Bu muhtemelen H.pylori gibi ortak risk faktörlerine bağlıdır(104-107). Yapılan bir çalışmada özellikle persistan H.pylori enfeksiyonu olan, yüksek derecede gastrik mukozal atrofi gelişen ileri yaştaki peptik ülserli hastalarda gastrik kanser riskinin yüksek olduğu saptanmıştır (108).

8. Gastrik Displazi: Gastrik kanser oluşumundaki rolleri oldukça önemlidir. Erken gastrik kanserde %40-100 ve ilerlemiş gastrik karsinomda %5- 80 arasında rolü olduğu gösterilmiştir (109). Gastrik kanserli hastaların gastrektomi materyallerinde % 20-40 oranında saptanır (110). Displaziden gastrik kanser gelişme riski hafif displazilerde %21, orta dereceli displazilerde %33, ciddi displazilerde % 57 olarak tahmin edilmektedir (110). Gastrik displazi düşük dereceli (low grade) ve yüksek dereceli (high grade) olarak 2'e ayrılır;

- **Düşük dereceli (Low grade) gastrik displazi:** Gastrik karsinomların gelişiminde düşük dereceli(low grade) gastrik displazinin önemi şüphelidir. Çoğu çalışmalar sonucunda vakaların %60-70'inin geri dönüşlü, %20-30'unun kalıcı bir lezyon oluşturduğu tespit edilmiştir (109).
- **Yüksek dereceli (high grade) gastrik displazi:** Yüksek dereceli displazi nükleer polaritenin kaybı ve epitelyal hücrelerde şiddetli sitolojik anormalliklerin varlığı ile karakterize lezyonlardır. Varlığı prekanseröz lezyon olması nedeniyle önemlidir. Yüksek dereceli displazinin tedavisi genellikle eksizyondur (endoskopi veya gastrektomi ile). Japon patologlar, batılı patologların yüksek dereceli(high grade) dediği çoğu vakaları adenokarsinom olarak değerlendirmişlerdir (111). Japonya'da bu lezyonların tedavisinde daha agresif yaklaşımlar gözlenmektedir. Bu farklılığın nedeni batılı patologlar ile erken gastrik kanserin abartılı tanısına mı bağlı olduğu yoksa, Japon klinisyenlerin yüksek dereceli displazinin abartılı tedavisine mi bağlı olduğu konusu anlaşılammıştır.

9. Gastrik Adenomlar: Tanı anında % 40 oranında kanser bulunması ve tanı anında % 30 oranında bitişik kanser bulunması nedeniyle risklidir. Mide adenomlarından karsinom gelişme riski %5–15 arasındadır (112). Mide adenomları prekanseröz kabul edildikleri için endoskopik olarak çıkarılmalı ve hasta takip programına alınmalıdır (113).

10. Barrett Özefagus: Gastroözefageal bileşke tümör riskinde artışa neden olur. Diğer maligniteler için irradasyon ve kemoterapi uygulanan genç hastalarda gastrik karsinom vakaları rapor edilmiştir.

11. Pernisiyöz Anemi: 4517 pernisiyöz anemili hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların 20 yıllık takibinde gastrik kanser riskinin 3 kat arttığı bulunmuştur (91). Özellikle intestinal tip gastrik kanser gelişme riskini artırmaktadır.

12. EBV: Bu virüsün bir numaralı ilişkili olduğu kanser nazofarenks kanserleridir. Kore'de yapılan bir çalışmada gastrik kanserli hastaların tümör hücrelerinin %13,5'inde EBV saptanmıştır (114). Tüm dünyada EBV ilişkili gastrik kanserlerin %5-10 arasında olduğu tahmin edilmektedir (115).

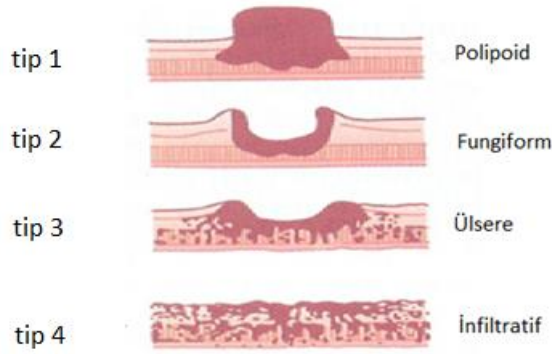
2.1.3. Klinik özellikler

Erken gastrik kanser, erken dönemde semptom vermemektedir (116). Bununla birlikte hastaların %50'sinde dispepsi gibi nonspesifik semptomlar olabilir. Dispepsi şikayeti ile başvuran, endoskopik değerlendirme yapılan batı toplumlarındaki hastalar ile yapılan bir çalışmada gastrik karsinom, vakaların sadece % 1.2'sinde olduğu saptanmıştır. Gastrik karsinom, genellikle geç döneme kadar asemptomatik olarak sinsi bir seyir gösteren hastalıktır. Tanı alındığında en sık görülen semptomlar kilo kaybı ve sürekli karın ağrılarıdır (117). Kilo kaybı genellikle katabolizma artışına bağlı olmaktan çok yetersiz kalori alınımına bağlıdır. Bu hastalarda daha az sıklıkla disfaji, ülserle tümörlerin neden olabildiği hematemez, hemoraji ve anemik semptomlar izlenmektedir (91, 116). Bu semptomlar nonspesifiktir. Bundan dolayı gastrik kanserin erken tanısında zorluk söz konusudur (118).

2.1.4. Gastrik Adenokarsinom Sınıflamaları

Gastrik karsinomlar, klinik ve patolojik özellikleri dikkate alınarak, yıllar içerisinde değişik biçimlerde sınıflandırılmışlardır;

1. Makroskopik Görünümüne Göre Sınıflamalar: Mide karsinomları makroskopik görünümüne göre farklılıklar gösterir (118). Gastrik karsinomlar, ilk defa makroskopik görünümüne göre 1926 yılında Borrmann tarafından sınıflandırılmışlardır (119). Borrmann, gastrik karsinomları makroskopik görünümüne göre 4 gruba ayırmıştır; Polipoid, Fungiform (ülserovejetan), Ülserle, İnfiltratif. (Şekil 3).



Şekil 3. İlerlemiş Mide Kanserinin Makroskopik Sınıflaması (Borman Sınıflaması)

2. Lokalizasyonlarına Göre Sınıflamalar: Gastrik karsinom lokalizasyonlarına göre iki bölgede oluşan tümörler olarak incelenir (12);

- Gastro-özefageal bölge ve kardiada oluşan karsinomlar: Proksimal gastrik karsinom
- Korpus ve antrumda oluşan karsinomlar: Distal gastrik karsinom

3. İnvazyon Derinliğine Göre Sınıflamalar: Gastrik karsinomun tedavi ve prognozunu belirlenmesi açısından en önemli sınıflaması, invazyon derinliğine göre yapılan erken ve geç gastrik karsinom sınıflamasıdır.

- **Erken gastrik karsinom:** Lenf nodu metastazına bakılmaksızın mukoza ve submukozaya sınırlanmış olan gastrik karsinomlardır (13). Erken gastrik karsinom, ilk olarak Japonya'da gastrik kanser için uygulanan büyük tarama programları sırasında saptanmıştır. Erken gastrik karsinom makroskopik görünümüne göre polipoid, yüzeysel, ülser olmak üzere 3 grupta toplanır. Erken gastrik karsinomların yaklaşık %80'i yüzeysel tipte olup, diğerlerinin her biri %10 oranında bulunur. Erken gastrik karsinomlar genellikle ileri yaşta gözlenir. Erken gastrik kanserde cerrahi prognoz çok iyidir. Bu vakalarda 5 yıllık sağkalım oranı %95'tir (111). Birleşik devletlerde ise bu oran daha düşük olup, %70 civarındadır (111). Bu durum Japonya ve Amerika'da karsinom ve displazinin farklı tanımlanmasına, bunun sonucunda uygulanan farklı tedavi yaklaşımlarına bağlı olabilir (111).
- **İlerlemiş gastrik karsinom:** İlerlemiş gastrik karsinom submukoza tabakasını aşmış, midenin muskularis eksterna tabakasını infiltre etmiş ve bu tabakayı aşmış karsinomlardır. Erkek/Kadın:2/1. Genellikle orta ve ileri yaşlıları

etkileyen bir neoplazmdir (13). Bütün gastrik kanserlerin, erken lezyonlar şeklinde başlayıp zamanla geliştiği düşünülmektedir (87).

4. Mikroskopik Görünümüne Göre Sınıflandırma:

- **Lauren Klasifikasyonu (1965):** Lauren klasifikasyon sistemi, intestinal, diffüz ve mikst tip olarak üç histolojik tip tanımlamıştır (121).
 - **İntestinal Tip Gastrik Karsinom:** Histolojik olarak, solid, tübüler ve papiller alanları olabilen iyi oluşmuş bir glandüler pattern ile karakterize olmuştur. Ortalama 55 yaş civarında sık gözlenir. Erkeklerde ve yaşlılarda daha sık görülür. 5 yıllık sağkalım oranı %20 civarındadır. İntestinal metaplazi ve h.pylori enfeksiyonu ile arasında hemen hemen %100'lük bir ilişki bulunmuştur (122). Diyet ve çevresel faktörlerin de intestinal tip gastrik karsinomun gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir (12, 91).
 - **Diffüz Tip Gastrik Karsinom:** Gastrik duvarda büyümenin diffüz infiltratif bir patterni ile birlikte ülseratif ve infiltratif bir tümör görülür (121). Daha çok genç yaşlarda görülür. Erkek ve kadında görülme sıklığı eşittir (2). Az differansiye, diskoheziv hücreler, sıklıkla taşlı yüzük hücre tipindedir. İntestinal metaplazi ve h.pylori enfeksiyonu ile daha düşük oranda bir ilişkiye sahiptir. Oluşumunda diyet ve çevreden daha çok genetik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Gastrik karsinomun bu tipinde 5 yıllık yaşam oranı % 10'dur.

Klasik olarak Linitis Plastica diye bilinen tümör tipi taşlı yüzük hücreli karsinom gibi tanımlanmışlardır (118). WHO klasifikasyonuna göre tümör alanının, %50'sinden fazlasında varsa taşlı yüzük hücreli karsinom olarak adlandırılır (87,118). Gastrik karsinomların %70'ini intestinal tip gastrik karsinom, %30'unu ise diffüz tip gastrik karsinom oluşturur. Gastrik karsinomların %25'inde her iki tip özellikler gözlenebilir. Bunların diffüz tip olarak klasifiye edilmesi tavsiye edilmiştir.

- **Who Klasifikasyonu (2000):** Histolojik değişkenliklerine rağmen genellikle dört paternden biri daha baskındır. Tanı baskın histolojik patern üzerinden belirlenmiştir (116).
 - **Tubuler Adenokarsinom:** Bunlar önemli oranda dilate, yarık benzeri ve değişen çaplarda dallanan tubuller içerir; Asiner yapılar da bulunabilir. Berrak hücreler de bulunabilir. Sitolojik atipinin derecesi düşükten yükseğe değişir.

- **Papiller Adenokarsinom:** Bunlar uzamış parmak benzeri uzantılar ile iyi differansiye olmuş eksofitik karsinomlardır. Bazı tümörler tübüler differansiasyon (papillotübüler) gösterebilir.
- **Müsinöz Adenokarsinom:** Tümörün % 50'sinden fazlasında ekstrasellüler müsin gölcükleri bulunan tümörlerdir.
- **Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom:** İntrasitoplazmik müsin içeren malign hücrelerin tümörün %50'den fazlasında olduğu karsinomlardır. Taşlı yüzük hücreli karsinomlar infiltratif yapıdaki tümörlerdir.
- **Differansiasyon Derecesine Göre Klasifikasyon:** Gastrik karsinomlar iyi, orta derecede, az differansiye veya indifferansiye olabilir (13). İyi differansiye tümörlerde %95'den fazla gland yapıları, orta derece differansiye tümörlerde %50-95 arasında gland yapıları, az differansiye tümörler ise %5 ve %50 arasında gland yapıları bulunur.

2.1.5. Gastrik Karsinomların Yayılım

Gastrik adenokarsinomlar, karakteristik olarak mukozadan submukozaya, muskularis propriaya, subserozal dokulara doğru lokal yayılarak ilerler. Çevre organlara, peritoneal kaviteye de yayılabilir (116). İntramural olarak büyüyenler de bazen bütün mideyi tutabilmektedir. Kardial tümörleri bazen mide ve özefagustan başlayıp başlamadığı ayırt etmek zor olmakla birlikte alt özefagusa uzanabilir. Makroskopik çalışmalarda distal antrumdaki tümörlerin pilorda birden bire sonlandığı görülür. Klasifiye ve varyant bütün gastrik karsinomların sonunda duvar penetrasyonu, seroza tutulumu yapar, bölgesel ve daha uzak lenf nodlarına yayılım gösterir (87). Gastrik karsinomlar bazen beklenmedik bulgular ile karşımıza gelebilir. Gastrik kanser lenfatikler yoluyla yayılarak sol supklaviküler adenopati (Virchow's nodu) yapar. Bazende tümör subkutan nodül formunda, periumbilikal bölgeye metastaz yapabilir. Bu nodül, lezyonu ilk bulan kişinin adı olan Sister Mary Joseph nodülü olarak adlandırılmıştır (122). Gastrik karsinomlar, duodenum, pankreas ve retroperitona lokal invazyon yapabilir. Karaciğer tutulumu sıklıkla ancak mutlak değildir. Karaciğer tutulumu diffüz veya multifokal olduğundan metastatik hastalığın ilk bulgusu karaciğerde ele gelen kitle olabilir. Sarılık ve karaciğer yetmezliği metastatik hastalığın terminal evresinde görülür ve gastrik karsinomlar bazen periton yoluyla overlere (Krukenberg Tümörü) yayılabilir veya periton yoluyla yayılarak rektal

muayenede Douglas boşluğunda (Cul de sac) ele gelen kitle oluşumuna (Blumer's rafi) yol açabilir ve Asit, peritoneal karsinomatozisin ilk belirtisi olabilir (123-125).

2.1.6. Mide Adenokarsinomunda Evreleme

TNM Klasifikasyonu (WHO-2000)			
Primer Tümör (T)			
Tx: Primer tumor saptanamadı			
T0: Primer tumore ait bulgu yok			
Tis: Karsinoma in situ			
T1: Tumor lamina propria ve submukozayı tutmuştur			
T2: Tumor muskularis propria ve subserozayı tutmuştur			
T2a. Tumor muskularis propriayı tutmuştur			
T2b. Tumor subserozayı tutmuştur			
T3: Tumor serozayı geçmiş, komşu organ tutulumu yok			
T4: Tumor komşu organları tutar			
Bölgesel Lenf Nodları (N)			
Nx: Bölgesel lenf nodları saptanamadı			
N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok			
N1: 1-6 lenf nodu metastazı			
N2: 7-15 lenf nodu metastazı			
N3:>15 lenf nodu metastazı			
Uzak Metastaz (M)			
Mx: Uzak metastaz saptanamadı			
M0: Uzak metastaz yok			
M1: Uzak metastaz var			
Evre Grupları			
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1	N0	M0
Evre IB	T1	N1	M0
	T2a/b	N0	M0
Evre II	T1	N2	M0
	T2a/b	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	T2a/b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
Evre IIIB	T3	N2	M0
Evre IV	T4	N1-3	M0
	T1-3	N3	M0
	Herhangi T	Herhangi N	M1

AJCC Cancer Staging Manual 2002 (116,126,127,128)

2.1.7. Tanı

A. Klinik Bulgular: Mide kanserleri genellikle ileri evrelerde klinik bulgu vermektedir. Erken evre mide kanserleri genellikle tarama programlarında ya da dispeptik şikayetlerle kliniğe başvuran hastalara yapılan endoskopik incelemeler sonrasında saptanmaktadır. Mide kanserinin lokalizasyonuna göre hastaların semptomları değişiklik göstermektedir. Kardial yerleşimli tümörler yutarken takılma hissi oluştururken, prepylorik yerleşimli tümörler ise daha çok bulantı, kusma şikayeti gösterirler. Kilo kaybı ve iştahsızlık en çok görülen şikayetlerdir. Hastaların ilk bulgusu hematemez, melena olabilir. Palpabl abdominal kitle en sık görülen fizik muayene bulgusu olup, genellikle ileri evrelerdeki uzun süredir var olan gastrik kanserlerde saptanır (117). Bu bulgu tümörün ileri evrede olduğunu düşündürse de tek başına inoperabilite kriteri değildir. Asit saptanması durumunda peritoneal metastaz düşünülmelidir. Sol supraklavikular lenfadenomegali (Virchow nodülü) saptanması, göbeğin ve etraf derinin infiltrasyonu (SisterMary Joseph nodülü), sol aksiller lenf bezi tutulumu (Irish nodülü), rektal tuşede Douglas çukurunda tümör saptanması (Blumer's shelf) ve kadınlarda overlerde tümör saptanması(Krukenberg tümörü) hastanın ileri evrede olduğunu göstergesidir. Hastalarda nadiren malign gastrokolik fistüllere bağlı fekaloid kusmalar olabilir. Bu hastalarda daha çok kolonik obstruksiyonlar olur. Demir eksikliği anemisiyle birlikte veya olmaksızın gelişen gizli gastrointestinal kanamalar çok sık olmaz. Gastroözefageal bileşkenin kanserleri psödoakalazyaya sendromuna yol açabildiği, ileri yaştaki akalazyaya hastalarının ayırıcı tanısında mutlaka dikkate alınmalıdır (129). Özellikle proksimal gastrik ve özefagogastrik bileşke kanserlerinde yutma güçlüğü daha sık gözlenir. Gastrik kansere bağlı olarak gelişen paraneoplastik fenomene ait sistemik bulgular hastalığın başlangıcında nadir görülür. Bu hastalarda ani ortaya çıkan difüz seboreik keratoz (130) ve akantozis nigrikans (131) paraneoplastik fenomene bağlı olarak ortaya çıkan cilt bulgularıdır. Bu bulgular gastrik kanser için spesifik değildir. Bunun dışında gastrik kanserlerde görülen diğer paraneoplastik anormallikler mikroanjiopatik hemolitik anemi (132), membranöz nefropati (133) ve Trousseau sendromudur (134). Ayrıca poliarteritis nodosa, erken yakalanan ve cerrahi ile tam kür sağlanabilen bir gastrik kanserin tek bulgusu olarak saptanmıştır (135).

B. Laboratuvar Bulguları: Yapılan tahlillerde anemiye rastlanılabilir. Gaytada gizli kanın pozitif olması erken tanı ve tedavide anlamlıdır. Elektrolit, serum albumin, karaciğer

fonksiyon testlerinde de bozukluklara rastlanılabılır. Karsinoembriyojenik antijenin (CEA) yüksek olması da hastada adenokarsinom olabileceğini düşündürür.

C. Endoskopi (Gastroskopi): Üst endoskopi ve biyopsi , primer tümör lokalizasyonunun belirlenmesinde ve doku tanısı için en sensitif ve spesifik tanı yöntemidir. Gastrointestinal şikayetleri olan hastalara kolayca üst endoskopi yapılması erken dönemde yakalanan gastrik kanserlerin oranında artış sağlamaktadır. Endoskopik biyopsi ile % 80-85 oranında doğru sonuç alınmaktadır. Fırçalama ile alınan materyal ile doğruluk oranı daha da yükselmektedir (136). Her lezyondan en az 4-6 biyopsi alınmalıdır.

D. Radyolojik Tanı Yöntemleri:

1. Direkt Grafi:
2. Baryumlu İncelemeler
3. Bilgisayarlı Tomografi
4. Magnetik Rezonans Görüntüleme.
5. Endoskopik Ultrasonografi

E. Biyolojik Belirteçler: Son on yıldır mide kanserinin erken tanısı için pek çok tümör belirleyici çalışılsa da sonuçlar başarılı değildir. Tümör antijenleri olan CEA, CA19-9, CA 72-4 ve CA 50 tanısız amaçla başarılı bulunmamıştır. CEA ve CA 19-9'un olguların ancak %30-40'ın da yüksek bulunması bunun göstergesidir (2).

2.1.8. Mide Adenokarsinomunda Prognoz

ABD'de gastrik karsinomun prognozu kötüdür(137). Bu oran Japonya ve İngiltere gibi ülkelerde ise daha yüksektir. Japonya'da yapılan bir araştırmada 1000 vakalık bir seride 5 yıllık sağ kalım oranları ilerlemiş karsinom için %46, erken karsinom için %89 bulunmuştur. Bu farkın nedeni yaygın nodal disseksiyon yapılması ve tümörün büyüme paternlerindeki asıl farklılıklar, spesmenlerin çok daha titiz bir patolojik çalışması ile superfisyel karsinomların daha büyük sıklıkta tespit edilmesidir. Bu farklılıkların diğer bir nedeni; Japon ve batılı araştırmacılar arasındaki değerlendirme farklılığıdır (111). Gastrik karsinom için prognozun bazı faktörlere bağlı olduğu bulunmuştur.

Tablo4. Gastrik karsinom için prognostik faktörler

Yaş	İnflamatuvar reaksiyon
Tümörün evresi	Perinöral invazyon
Mide içindeki lokalizasyon	Cerrahi sınır
Tm sınırları ve çapı	Bölgesel lenf nodu tutulumu
Mikroskopik tip ve grade	Cerrahinin tipi

2.1.9. Mide Adenokarinomunda Tedavi

A. Cerrahi Tedavi: Erken evre (evre 1) mide kanserinin küratif tedavisi cerrahidir. En sık uygulanan yöntemler, radikal subtotal veya radikal total gastrektomidir. Radikal mide cerrahisinde lenfadenektomi yapılması standarttır. En az 15 lenf düğümünün çıkarılması gerekir. Evre 2-3 mide kanserleri için de standart tedavi gastrektomi ve lenfadenektomidir (2). Evre 4 hastalarda ise cerrahi, sadece palyasyon ve pasaj sorunlarını azaltmak için uygulanmaktadır (2).

B. Medikal tedavi: Mide kanserinde adjuvan tedavi konusunda fikir birliği oluşturan kanıta dayalı çalışmalar çok fazla değildir. Evre 1A hastalarda sadece takip önerilmektedir. Evre 1B ve 4A hastalarda adjuvan radyoterapi ve kemoterapi birlikte yapılır. Metastatik hastalıkta, mide kanserli hastaların genelde iyi destek bakımla sağkalımı 3-6 aydır. Kemoterapi ile bu süre 9-11 aya kadar uzatılabilmektedir. Bu nedenle, kemoterapinin uygulanması standarttır; fakat hangi rejimin en iyi olduğu tartışmalıdır.

C. Palyatif Tedaviler: Kardiya obstruksiyonlarında; Endoskopik lazer tedavisi veya endoluminal stent yerleştirilmesi uygulanır, stent yerleştirilmesi oldukça sık kullanılan bir tedavi yöntemidir. Korpus obstruksiyonlarında ise mümkünse palyatif mide rezeksiyonu önerilmektedir. Antrum obstruksiyonlarında ise mümkünse gastrojujenestomi uygulanır. Palyatif radyoterapi ise kanama, ağrı ve obstruksiyonda uygulanabilir (4, 121).

2.1. 10. İzlem

Mide kanserinin küratif rezeksiyonunu takiben ilk iki yıl boyunca hastaları her üç ayda bir görmek gerekir. Her izlemde dikkatli bir öykü ve fizik muayene ile beraber laboratuvar testleri (tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri) yapılmalıdır. Akciğer filmi her 6 ayda bir ve abdominopelvik BT ise ameliyattan 6 ay sonra ve sonrada yılda bir kez uygulanmalıdır. Endoskopi, subtotal gastrektomi geçirenlerde birinci yılın sonunda ve

4-5 yıl boyunca da her yıl yapılmalıdır. Protokollere bağlı tedavi alan hastalar daha sık evreleme işleme tabi tutulabilir, fakat bunun hastanın sağkalımını etkilediği kanıtlanamamıştır. Hastaları daha sıkı izlemek için en önemli neden postgastrektomi sekelleri ile mücadele etmek ve klinik çalışmalarda hastalara ait sağkalım ve rekürrens verilerini doğru biçimde elde etmek olabilir (120).

3. MATERYAL VE METOD

Son beş yılda Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalı ve Genel Cerrahi Anabilim dalı bünyesinde mide adenokarsinomu tanısı alan 300 olgu geriye dönük olarak değerlendirildi. Olguların yaş, cinsiyet, başvuru semptomları, TNM evrelendirmeleri, histopatolojik tipleri, komorbid hastalıkları (Tip 2 D.Mellitus, E. Hipertansiyon, Kr. Obstrüktif akciğer hastalığı), helicobakter pilori pozitifliği ve ülser varlığı değerlendirilmiş, ayrıca hastaların, soygeçmişi, kan grupları, sigara içme ve alkol içme öyküsü incelenmiştir.

Bu çalışma KTÜ Tıp Fakültesi etik kurul onayı ile yapılan retrospektif tanımlayıcı bir çalışmadır. Araştırmaya 18-70 yaşlar arasında bulunan ve 2008-2012 yılları arasında KTÜ Farabi Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalı ve Genel Cerrahi ABD'na başvuran endoskopileri yapılarak biyopsileri alınmış, patolojik incelemeleri yapılmış, tanı anında çalışılmış hemogram ve CEA, CA 19.9 değerleri mevcut olan hastalar dahil edilmiştir.

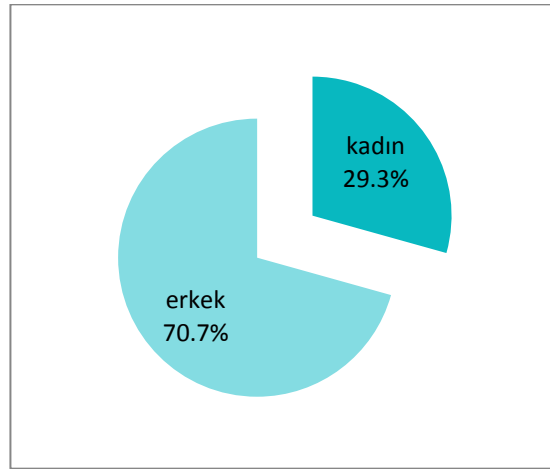
Bu çalışmada hastaların adenokanser insidansı ve tanı anındaki semptom ve bulgular değerlendirilmiş, ayrıca hastaların yaş, cinsiyet, sigara, alkol kullanımı, diyet, obezite, kan grubu, tanı anındaki komorbid hastalıkları, geçirilmiş gastrik cerrahi öyküsü, yapılan endoskopide saptanmış ülser, helicobakter pilori pozitifliği, lezyonun yerleşim yeri, ailede mide kanseri öyküsü faktörlerinin belirlenmesi amaç edinilmiştir. Yaşı 18-70 yaş arasında olmayan, tanı anında çalışılmış hemogramı, CA19-9, CEA değeri bulunmayan mide adenokarsinomu olan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışma 2008-2012 tarihleri arasında tespit edilmiş hastaların niteliksel verileri, sayı ve yüzde ile ölçümsel verileri, ortalama ve standart sapmaları hesaplanarak tanımlayıcı istatistikleri yapılmıştır. Tanı anındaki risk faktörlerine göre vakaların karşılaştırılmasında Student t testi veya Mann Wittney U testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir

4. BULGULAR

Bu çalışmada son 5 yılda KTÜ Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı ve Genel Cerrahi ABD’da mide adenokanseri tespit edilen hastaların epidemiyolojik bulgularının (yaş, cinsiyet, risk faktörleri, tanı, evrelendirme...vb) değerlendirilmesi amaçlanmış olup hastaların klinik ve laboratuvar bulguları retrospektif olarak incelendi.

Mide kanserli hastalarda yaş, komorbid hastalık öyküsü, helikobakter pilori pozitifliği, ülser öyküsü, geçirilmiş mide operasyonu öyküsü, soygeçmiş, sigara, alkol kullanımı, eğitim düzeyi ve obezite gibi risk faktörlerinin dağılımı değerlendirildi.

Çalışmaya alınan 300 olgunun 212’si(%70.7) erkek ve 88’i(%29.3) kadın hasta idi (Şekil 4).



Şekil 4. Mide Adenokarsinomu hastalarında cinsiyet dağılımı

Olgular 18-70 yaş arasında olup hastaların yaş ortalaması 62.3 olarak belirlendi. Hastaların %84 ü 50 yaşından büyük, %16 sı 50 yaşından küçük olduğu görüldü.

Çalışmamızdaki 300 hastanın 173’ünde (%57.7) komorbid hastalık (Tip 2 D. Mellitus, E. hipertansiyon, kr.obstrüktif akciğer hastalığı) saptandı, 144 hastada (%48) helikobakter pilori pozitif olarak tespit edildi. 50 hastada (%16.7) ülser, 10 hastada (%3.3) ise geçirilmiş mide operasyonu öyküsü saptandı. 2 hastanın (%0.7) 1.derece akrabasında

mide kanseri öyküsü, 81 hastada (%27) sigara, 8 hastada (%2.7) ise alkol kullanım öyküsü mevcuttu. Hastaların eğitim durumları ise; 109'u(%36.3) eğitim almamış, 131'i (%43.7) ilkokul mezunu, 60'ı (%20) lise ve üstü eğitim almış hastalar olduğu görüldü. Hastaların 51'inde (%17) BMI \geq 30 kg/m² olup, 249 hastada ise (%83) BMI < 30 kg/m² olarak tespit edildi (Tablo 5)

Tablo 5. Mide adenokanserli hastaların epidemiyolojik özellikleri

Epidemiyolojik özellikler	Erkek		Kadın		P değeri
	n	%	n	%	
Hasta sayısı (300)	212	70.7	88	29.3	0.2
Komorbid hastalıklar ^c	118	68.2	55	31.8	0.2
H.pilori varlığı	99	68.8	45	31.3	0.5
Ülser öyküsü	37	74	13	26	0.6
Gastrik cerrahi öyküsü	8	80	2	20	0.7
Sigara kullanımı	77	95.1	4	4.9	0.001^a
Alkol kullanımı	8	3.8	0	0	0.11
Eğitim düzeyi					
Eğitim almayan	72	66.1	37	33.9	0.1
İlkokul	100	76.3	31	23.7	0.2
Lise-üstü	40	66.7	20	33.3	0.5
Obezite(BMI>30 kg/m ²)	12	23.53	39	76.47	0.2

^ap<0,05 anlamlı
^cKomorbid hastalık: Tip 2 D. Mellitus, E. Hipertansiyon,Kr. Obstrüktif AC Hastalığı varlığı

50 yaş üstü ve 50 yaş altı ile evreler karşılaştırıldı. 50 yaş altında IA evresinde 13 hasta, IB evresinde 4 hasta, II evresinde 1 hasta, IIIA evresinde 1 hasta, IIIB evresinde hasta yok iken, IV evresinde 28 hasta görüldü. Bu sayısal veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

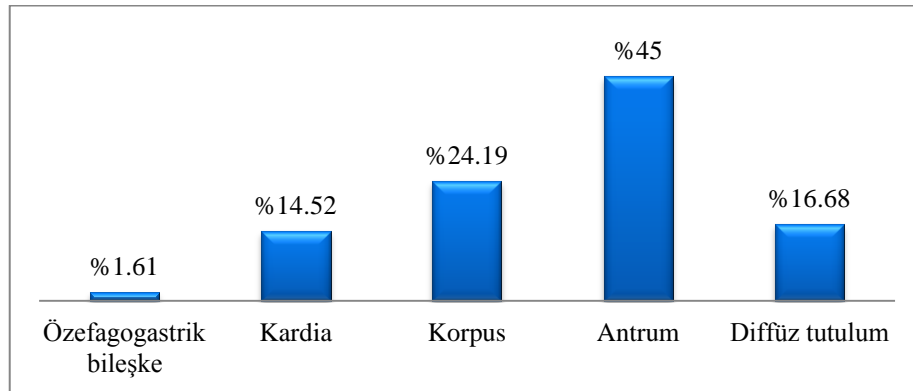
50 yaş üstünde IA evresinde 83 hasta, IIIB evresinde 15 hasta, II evresinde 10 hasta, IIIA evresinde 11 hasta, IIIB evresinde 5 hasta, IV evresinde 129 hasta olduğu görüldü. Bu sayısal veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 6).

Tablo 6. Hastalığın TNM evresi ile 50 yaş altı ve üstü karşılaştırılması

Evre	50 yaş altı		50 yaş üstü		toplam		P değeri
	n	%	n	%	n	%	
1A	13	27.7	83	32.8	96	32	0.46^b
1B	4	8.5	15	5.9	19	6.3	0.5^b
2	1	2.1	10	4	11	3.7	0.356^b
3A	1	2.1	11	4.3	12	4	0.34^b
3B	0	0	5	2	5	1.7	0.7^b
4	28	59.6	129	51	157	52.3	0.51^b
Toplam	47	15.6	253	84.3	300	100	

^bp:>0.05 istatistiksel olarak anlamsız

Anatomik lokalizasyonlarına göre mide adenokarsinomlarının dağılımı incelendiğinde tümörlerin %45'i antrum, %24.19'u korpus, %14.52'si kardial ve %1.61'i özofagogastrik bileşke kaynaklıydı. %14.68'inde de diffüz tutulum saptandı (Şekil 5).

**Şekil 5.** Mide tümörlerinin lokalizasyonu

Bakılan 300 mide adenokarsinomlu hastaların %70.3'ü halsizlik, %69'u kilo kaybı, %68.7'si karın ağrısı, %14.7'si bulantı ve kusma ile başvururken, %8'inde semptom tespit edilmedi. Mide adenokarsinomu saptanan hastaların başlıca başvuru semptomlarının dağılımı aşağıdaki tabloda belirtildi (Tablo 7).

Tablo 7. Başvuru semptomları

Semptomlar	Hasta Sayısı 300	%
Halsizlik	211	70.3
Kilo kaybı	210	69
Karın ağrısı	206	68.7
Kusma	44	14.7
Bulantı	44	14.7
Asemptomatik	24	8

Çalışmamızda mide adenokanser hastalarında tümörün lokalizasyonu ile bulantı-kusma, halsizlik, kilo kaybı ve karın ağrısı semptomları karşılaştırıldı (Tablo 8). Bulantı-kusma özefagogastrik bileşke tutulumu olan adenokanserli hastaların 3'ünde mevcut iken, sadece 1 hastada olmadığı, kardiya tutulumlu adenokanserli hastalardan 5'inde var iken, 36 hastada olmadığı saptandı. Korpus lokalizasyonlu adenokanser 11 hastada var iken, 63 hastada olmadığı, antrum tutulumlu adenokanser 19 hastada var iken, 117 hastada olmadığı görüldü. Diffüz tutulumlu mide adenokarsinomunda ise 7 hastada var iken, 38 hastada olmadığı saptandı. Özellikle özefagogastrik bileşke yerleşimli adenokanserde bulantı kusma semptomu fazla görüldü. Bulantı kusma semptomları ile mide kanserinin mide lokalizasyonlarındaki tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Halsizlik özefagogastrik bileşke tutulumlu adenokanser olan hastaların sadece 1'inde var iken, 3 hastada olmadığı, kardiya tutulumu olan adenokanserli hastalardan 29 tanesinde mevcut iken, 12 hastada olmadığı, korpus lokalizasyonlu adenokanserli hastaların 51'inde varken, 23 hastada olmadığı saptandı. Antrum tutulumlu adenokanserli 98 hastada var iken, 38 hastada olmadığı görüldü. Diffüz tutulumlu olan 31 hastada mevcut iken, 14 hastada ise olmadığı görüldü. Halsizlik semptomu ile mide kanserinin mide lokalizasyonlarındaki tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Kilo kaybı özefagogastrik bileşke tutulumu olan adenokanserli 3 hastada var iken, sadece 1 hastada olmadığı, kardiya tutulumu olan adenokanserli hastalardan 30 tanesinde olduğu, 11 hastada olmadığı, korpus lokalizasyonlu adenokanserli 51 hastada var iken, 23 hastada olmadığı, antrum yerleşimli adenokanserde ise 93 hastada olduğu, 43 hastada olmadığı saptandı. Diffüz tutulumlu adenokanserde 30 hastada var iken, 15 hastada olmadığı görüldü. Kilo kaybı semptomu ile mide kanserinin mide lokalizasyonlarındaki tutulumu arasında bu sayısal veriler ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Karın ağrısı özefagogastrik bileşke tutulumu olan adenokanserli 1 hastada var iken, sadece 3 hastada olmadığı, kardiya tutulumu olan adenokanserli hastalardan 28 tanesinde olduğu, 13 hastada olmadığı, korpus lokalizasyonlu adenokanserli 49 hastada var iken, 25 hastada olmadığı, antrum yerleşimli adenokanserde ise 90 hastada olduğu, 46 hastada olmadığı saptandı. Diffüz tutulumlu adenokanserde 38 hastada var iken, 7 hastada olmadığı görüldü. Karın ağrısı semptomu ile mide kanserinin mide lokalizasyonlarındaki tutulumu rasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 8).

Tablo 8. Mide adenokanser lokalizasyonu ile semptomların karşılaştırılması

Mide adenokanserin lokalizasyonu	Semptomlar							
	Bulantı-kusma		Halsizlik		Kilo kaybı		Karın ağrısı	
	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok
Özefagogastrik bileşke	3 %75	1 %25	1 %25	3 %75	1 %25	3 %75	1 %25	3 %75
Kardiya	5 %12.2	36 %87.8	29 %70.7	12 %29.3	30 %73.2	11 %26.3	28 %68	13 %32
Korpus	11 %14	63 %85.1	51 %68.9	23 %31.1	51 %68.9	23 %31.1	49 %66	25 %34
Antrum	19 %14	117 %86	98 %72.1	38 %27.9	93 %68.4	43 %31.6	90 %66	46 %33
Diffüz tutulum	7 %15.6	38 %84.4	31 %68.9	14 %31.1	30 %66.7	15 %33.3	38 %84	7 %16
Toplam	45 %15	255 %85	210 %70	90 %30	205 %69.3	95 %30.7	206 %68	94 %32
P değeri	0.02^a		0.3		0.4		0,4	

^ap<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Çalışmamızda hastaların tanı anındaki evreleri incelendiğinde, IA evresinde 96 hasta (%32), IB evresinde 19 hasta (%6.3), II evresinde 11 hasta (%3.7), IIIA evresinde 12 hasta (%4), IIIB evresinde hasta (%1.7), IV evresinde 157 hasta (%52.3) olduğu görüldü (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların tanı aldığı evreleri

EVRE	Hasta Sayısı 300	%
IA	96	%32
IB	19	%6.3
II	11	%3.7
IIIA	12	%4
IIIB	5	%1.7
IV	157	%52.3
Toplam	300	%100

Mide adenokarsinomu tanısı olup, CEA, CA 19.9 değeri normal olan 160 hastanın 100 (%69,9) tanesi evre IA, IB, II, IIIA, IIIB olduğu, 60 (%38,2) hastanın evre IV olduğu bulundu. CEA ve CA19.9 değeri yüksek olan 140 hastanın 43 (%30,1) nün evre IA, IB, II, IIIA, IIIB olduğu, 97 (%61,8) sinin evre IV olduğu görüldü. Evre IV ile diğer evrelerdeki (evre I-II-III) mide adenokanserli hastaların CEA ve CA19-9 değerleri karşılaştırıldığında, evre IV grubu hastalarda tümör markerlarının daha yüksek olduğu ve bu sayısal verilerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (Tablo 10).

Tablo 10. Hastalarda tm marker yüksekliği ile TNM evrelendirmesinin karşılaştırılması

		Tümör marker yüksekliği (CEA , CA 19.9)		P değeri
		Normal	Yüksek	
Evre I-II-III	n	100	43	0,001^a
	%	69.9	30.1	
Evre IV	n	60	97	
	%	38.2	61.8	
Toplam	n	160	140	
	%	53.3	46.7	

^ap<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

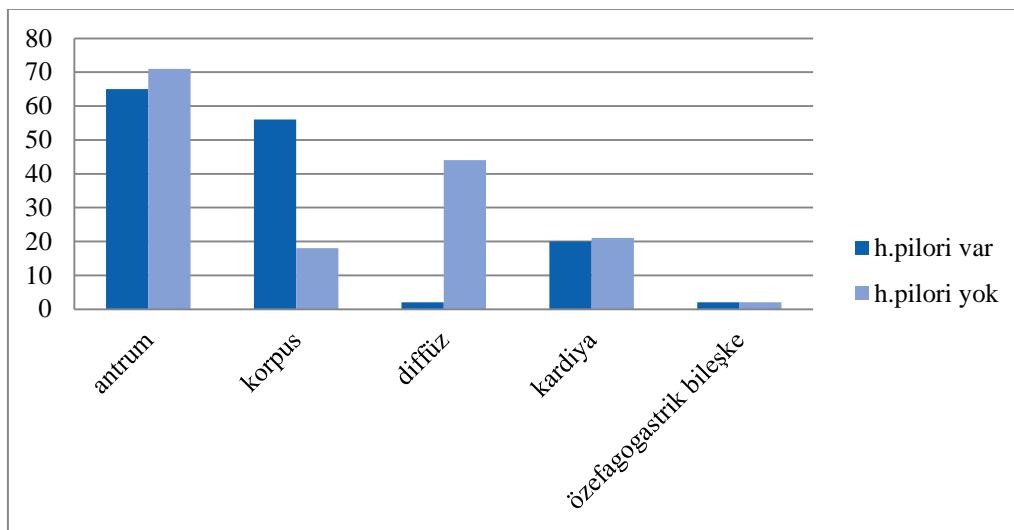
Mide adenokarsinomu olan hastalarda helicobakter pilori pozitifliği incelendiğinde, bakılan 300 hastanın 144'ünde helicobakter pilori tespit edildi (Şekil 4). H.pylori pozitifliği özefagogastrik bileşke tutulumu olan adenokanserli 2 hastada (%50) var iken, 2 (%50) hastada ise olmadığı, kardiya tutulumu olan adenokanserli 20 (%48,8) hastada var iken, 21 (%51,2) hastada ise bulunmadığı, korpus lokalizasyonlu adenokanserli 56 (%75,7) hastada var iken, 18 (%24,3) hastada ise görülmediği, antrum lokalizasyonunda tutulumu

olan adenokanserli 65 (%47,8) hastada var iken, 71 (%52,2) hastada ise olmadığı, diffüz tutulumu olan adenokanserli 1 (%2,2) hastada var iken, 44 (%97,8) hastada bulunmadığı saptandı. Bu sayısal veriler arasında korpus ve antrum yerleşimli mide adenokanserli hastalar ile *h.pilori* pozitifliği karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı (Tablo 11), (Şekil 6).

Tablo 11. Mide tm.lokalizasyonu ile *h.pilori* pozitifliği karşılaştırılması

Mide tümörü Lokalizasyonu	Helikobakter pilori pozitifliği		P değeri
	Var	Yok	
Özefagogastrik bileşke	2 %50	2 %50	
Kardia	20 %48.8	21 %51.2	
Korpus	56 %75	18 %24.3	0.001^a
Antrum	65 %47.8	71 %52.2	0.001^a
Diffüz tutulum	1 %2.2	44 %97.8	
Toplam	144 %48	156 %52	

^ap < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı



Şekil 6. Helikobakter pilorinin pozitif saptandığı tümör lokalizasyonları

Çalışmamızda 300 hastada yapılan endoskopi sonucunda mide adenokarsinomu lokalizasyonu ile Lauren klasifikasyonuna göre histopatolojik olarak (intestinal, diffüz veya mix) karşılaştırıldı. Özefagogastrik bileşke lokalizasyonunda adenokarsinomu bulunan 3 hastanın (%1.4) histopatolojisi intestinal tip, 1 hastanın (%1.3) diffüz ve mixt tip olarak tespit edildi. Kardia lokalizasyonunda adenokarsinomu bulunan 33 hastanın (%15) histopatolojisi intestinal tip, 8 hastanın (%10.3) diffüz ve mixt tip olarak saptandı. Korpus lokalizasyonunda adenokarsinomu bulunan 64 hastanın (%29.1) histopatolojisi intestinal tip, 10 hastanın (%12.8) diffüz ve mixt tip olarak tespit edildi. Antrumda adenokarsinomu bulunan 101 hastanın (%45.9) histopatolojisi intestinal tip, 34 hastanın (%43.6) diffüz ve mixt tip olarak saptandı. Diffüz tutulumlu adenokarsinomu olan 19 hastanın (%8.6) histopatolojisi intestinal tip, diğer 25 hastanın (%32.1) diffüz ve mixt tip olarak tespit edildi. Bu sayısal veriler arasında korpus ve antrum yerleşimli mide adenokanserli hastalarda intestinal tip histopatoloji daha fazla görülmüştür. Bu sayısal veriler ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (Tablo 12).

Tablo 12. Mide adenokarsinomu lokalizasyonu ile mide tümörü histopatolojisi karşılaştırması

Mide tümörü lokalizasyonu	Tümör histopatolojisi		P değeri	
	İntestinal	Diğer (Diffüz ve Mixt)		
Özefagogastrik bileşke	n:4 % 1.3	3 1.4	1 1,3	
Kardiya	n:41 %13.6	33 15	8 10.3	
Korpus	n:76 %25.3	66 29.1	10 12.8	0,001^a
Antrum	n:135 %45	101 45.9	34 43.6	0,001^a
Diffüz tutulum	n:44 %14.6	19 8.6	25 32.1	

^ap < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Çalışmaya alınan 300 hastadaki helicobakter pilori varlığı ile Lauren klasifikasyonu karşılaştırıldı. H.pylori pozitifliği olan 144 hastanın tamamının histopatolojisi, intestinal tip olarak tespit edildi. H.pylori pozitifliği olmayan hastalardan 76'sının histopatolojisi intestinal tip olarak tespit edildi. Diffüz ve mixt tip histopatolojisi

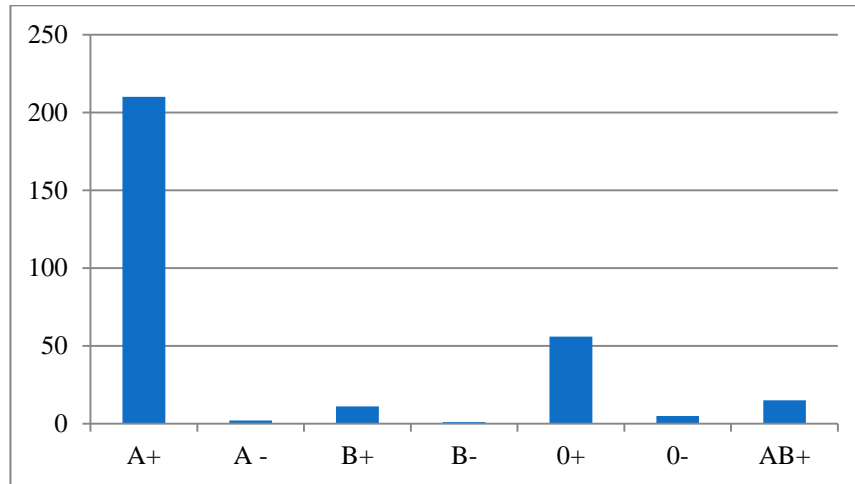
olan hastalarda H.pylori pozitifliği bulunmadı. Bu sayısal veriler arasında tümör histopatolojisi ile H.pylori karşılaştırıldığında intestinal tip ile h.pylori varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (Tablo 13).

Tablo 13. Tümör histopatolojisi ile helicobakter pylori varlığı karşılaştırması

Tümör histopatolojisi		Helikobakter pylori		P değeri
		Var (144 hasta)	Yok (156 hasta)	
İntestinal tip	n:222	144	78	0,001^a
	%	65.5	34.5	
Diğer (Diffüz ve Mixt tip)	n:78	0	78	
	%	0	100	

^ap<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Çalışmamızda mide adekansinomlu hastalarda kan gruplarına bakılarak sonuçları değerlendirildi. 300 hastanın %70'i A Rh(+), %18.8'i 0 Rh(+), daha az sıklıkta A Rh(-), B Rh(+), 0 Rh(-), AB(+) tespit edildi. AB(-) hasta hiç görülmedi. Bu bulgulara göre A Rh(+) kan grubu olan hastalarda mide adenokanseri görülme sıklığı çok yüksek bulundu (Şekil 7).



Şekil 7. Mide adenokanserinde kan grubu dağılımı

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Türkiyede, kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölüm nedenlerinden sonra kanser, 2. sıklıkta görülen ölüm nedenidir. Yaklaşık 10 yıldır mide kanseri insidansı ve mortalitesi azalmasına rağmen dünyada halen çok rastlanan dördüncü ve en çok ölüme sebep olan ikinci kanser türüdür (1, 2).

Bu çalışma, yaklaşık 5 yıllık bir zaman dilimini kapsayan bir çalışma olup, adenokanser tespit edilen 529 hastanın 300'ü çalışma içine alındı, olgular 2008-2012 yılları arasında K.T.Ü Tıp Fakültesi Farabi Hastanesine başvurmuş, endoskopi yapılmış, tanı anında tümör markerları, hemoglobin değerleri olan, biyopsi yapılarak biyopsi materyali patoloji laboratuvarına ulaşmış ve rapor edilmiş hastalardan oluşturuldu.

Çalışmamızda kadın/erkek oranı açısından erkeklerde hastalığın 1,5 kat daha fazla görülmesi beklenen bir gelişmedir. Kadın/erkek oranı açısından olguların literatürde belirtilen sıklıkla uyumlu olduğu gözlenmektedir (8). Tüm popülasyonda mide kanserleri erkeklerde daha sık görülmektedir. Bunun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte kadınlarda daha az görülmesi seks hormonlarının varlığına bağlı olduğu düşünülmektedir (63). Çalışmamızdaki hastaların 212'si (%70,7) erkek, 88'i (%29,3) kadın hasta olup literatür ile uyumlu idi.

Kadınlarda çocuk sayısındaki artışla birlikte mide kanseri riskinin azalacağı hipotezi ileri sürülmüştür (64). Bu hipotezin temelinde, gebelik sürecinde östrojen ve progesteron konsantrasyonlarının yükselmesi yatmaktadır (63-66). Bu hormonların, "trefoil faktör proteinin" aktivitesini artırarak ya da c-Erb B2 onkogeninin aktivitesini inhibe ederek epitel mukozayı koruduğu ve karsinogenezi engellediği düşünülmektedir (65). Chandanos ve ark. fertilité dönemi uzun süren ve menapoz döneminde hormon replasman tedavisi alan kadınlarda, prostat kanseri olan hormonoterapi alan erkeklerde mide kanseri riskinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir (65). Fakat kadınlarda çocuk sayısındaki artışın mide kanseri riski ile ilişkisinin olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur (70-71).

Geç menarş yaşının mide kanseri riskini artırdığı iddia edilmiştir (68, 69). Menarş yaşı 12 yaş ve altında olanlardaki mide kanseri gelişme riskinin, menarş yaşı 15 ve üzeri olanlara göre %50 daha düşük olduğu bildirilmiştir (69). Frise ve ark. menarş yaşı 13 ve üzerinde olanlarda mide kanseri gelişme riskinin daha yüksek olduğunu saptamıştır(68). Bununla birlikte literatürde menarş yaşının mide kanseri ile ilişkisinin gösterilemediği çalışmalarda mevcuttur (70, 71). Öte yandan menapoz yaşı ile mide kanseri arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar da mevcuttur (68).

ABD’de yapılan bir çalışmada erken menapozun mide kanseri riskini artırdığı, bunun mide kanseri riskini azalttığı düşünülen seks hormonlarına azalmasına bağlı olabileceği belirtilmiştir(70). Ayrıca oral kontraseptif ve hormon replasman tedavisi alan kadınlarda mide kanseri riskinin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha düşük olduğu saptanmıştır (63, 65, 66, 68, 71). Yine İtalya’da yapılan bir çalışmada 45 yaşından önce menapoza giren kadınlarda mide kanseri riskinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (135).

Mide kanserleri daha çok ileri yaş gruplarını etkilemektedir. Ancak son yıllarda bu kanserin insidansı özellikle 40 yaşından genç hastalarda dramatik olarak artmıştır. Görülme sıklığı 50 yaşından sonra artmakta ve 60-70 yaşları arasında en yüksek seviyeye ulaşmaktadır. Ortalama tanı yaşı Amerika’da 50 iken, ülkemizde 56’dır. Bizim çalışmamızda da hastaların %84’ü 50 yaş üzerindedir. Hastalarımızın yaş ortalaması 62.3 idi. Bu sonuç literatürde mide kanserlerinin ileri yaşta daha sık görüldüğünü gösteren çalışmalarla uyumlu bulundu. Yaş ve evreler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ancak 50 yaş üstü evre IV mide adenokarsinomu olan hastalar, 50 yaş altı mide adenokarsinomu olan hastalardan 4 misli fazlaydı. 50 yaş üstü hastaların mevcut semptomları yaşlılıkla ilişkilendirmeleri ve erken tanı açısından başvuruların gecikmesi bunun sebebi olarak düşünülebilir.

Daha önceki çalışmalarda da bilindiği üzere tümör markerlarının mide adenokanseri tanısı koymada rolü olmadığı bilinmektedir. Ancak bizim çalışmamızda kontrol grubu olmadığından bu konuda yorum yapılamamaktadır. Öte yandan CEA ve CA19.9’un hücreler arası adezyonla ilişkili olduğu ve bu özelliğe sahip tümörlerin metastaz potansiyelinin yüksek olduğu bilinmektedir (138). Bizim çalışmamızda da tümör markerları ile mide kanseri evreleri arasındaki ilişki karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğundan hastalığın takip aşamasında fizik muayene, laboratuvar bulguları, görüntüleme ile birlikte klinisyene fikir vermesi açısından yararlı olabilir. Byrne ve

ark.'nın yaptığı bir çalışmada mide kanserinde CA72.4' ün, CEA ve CA19-9 'dan daha sensitif olduğunu ve hastalık evresini daha iyi yansıttığını bildirmişlerdir. Marrelli ve ark. CA 19-9, CEA, CA72-4'ün serum düzeylerinin mide kanserli hastalarda prognostik bilgi sağladığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızdaki hastaların CA 72-4 degerleri olmadığından prognoz ve evrede daha sensitif olan bu marker bakılamamıştır. Sonuç olarak bu markerların mide kanserli hastaların takibinde değerli olduğu kanısı ile beraber daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır (138).

Mide kanseri erken evrede asemptomatik olduğundan sinsi seyirli bir hastalıktır. Başvuru semptomları açısından halsizlik, karın ağrısı, kilo kaybının en sık rastlanılan semptom olması hastaların büyük kısmının ileri evre olduğunun göstergesidir (130). Yaptığımız çalışmada hastalarımızın %68-70 'inde bu semptomlar saptanmış olup hastalarımızın %52.3 ileri evre (evre IV) hastalardı. Adenokarsinom lokalizasyonu ile semptomlar arasındaki ilişkiye bakıldığında ise özellikle özefagogastrik bileşkede mide adenokarsinomu bulunan hastalarda bulantı kusma yakınmasının istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır.

Hastalarımızın %57,7'sinde komorbid hastalık mevcut olup, bu durum tedavi seçeneklerini daraltan bir faktör olarak görüldü. Yüksek arteriyel hipertansiyon, düzensiz kan şekeri, ileri kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda başta küratif tedavi olan cerrahi ve kemoterapi seçeneklerini kısıtlamaktadır.

2008 yılında Türk Onkoloji Derneği'nin bir çalışmasında mide kanseri lokalizasyonları antrumda %44.5, korpusta %41.3, kardiada ise sadece %7.5 olduğu bildirilmiştir (37). Bizim çalışmamızda ise, tümörlerin anatomik lokalizasyonlarına göre dağılımı incelendiğinde tümörlerin %1.61'i özofagogastrik bileşke, %14.52'si kardial, %24.19'u korpus, %45'i antrum kaynaklı olduğu, hastaların %14.68'inde ise diffüz tutulum bulunduğu saptandı. Çalışmamızdaki bulgular Türk Onkoloji Derneği 2008 yılı verileri ile uyumlu bulundu. Öte yandan kardial bölgesi tümörleri son yıllarda artış göstermekte olup ülkemizde mide kanserlerinin %15'inden daha azını kardial tümörlerinin oluşturduğu ileri sürülmüştür (30).

Bizim çalışmamızda mide adenokarsinomu lokalizasyonu ile tümör histopatolojisi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. H.pylori'nin korpus ve antrum mukozasında yerleşerek midenin bu kısımlarında gastrik atrofi, intestinal metaplazi ve displaziye sebep olarak gastrik karsinogenezde önemli bir rol oynamasının sebebinin bu olduğu düşünülebilir.

Alberts ve ark.'nın 2003 yılında Hollanda'da mide kanserinin epidemiyolojisi, patolojisi ve tedavisi üzerine yaptıkları çalışmada ; mide kanserlerinin üçte biri (%35) evre I ve II, dörtte biri (%25) evre III ve %40'ı evre IV olarak saptamışlardır (39). 2008 yılı Türk Onkoloji Derneği Çalışmasında hastaların %8.4'ü evre I, %14.5'i evre II, %56.7'si evre III ve %14.5'i evre IV olarak belirlenmiştir (37). Bizim çalışmamızda evrelere göre hastaların dağılımına bakıldığında, % 38'i evre I, %3,7'si evre II, %6'sı evre III ve %52,3'ü evre IV olarak saptanmıştır. Sonuç olarak bizim çalışmamızda evre IV mide kanseri sıklığının yüksek olduğu görüldü. Bu sonuç Türk Onkoloji Derneği çalışması sonuçları ile uyumlu bulundu. Ancak Hollanda'da Alberts ve ark.'nın yaptığı çalışma ile uyumlu olmamasının sebebi, H.pylori pozitifliğinin yaygınlığı, bölgenin coğrafi özelliğinden dolayı hastaneye ulaşımın kısıtlı olması ve sosyoekonomik düzeyin düşük olması olabileceği gibi erken tanı konusundaki duyarlılık ve tanı yöntemlerinin daha yaygın kullanılması olarak da düşünülebilir. Ancak bu açıdan daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Epidemiyolojik çalışmalarda, sigara içmenin mide kanseri riskini artırdığı bildirilmektedir (50-52, 144, 146-150). Yapılan 40 çalışmanın meta-analizinde sigara kullanımı erkeklerde gastrik kanser riskini yaklaşık olarak 1,5 ile 1,6 kat artırdığı tespit edilmiştir (50). Avrupada yapılan prospektif çalışmalarda da önemli bir risk faktörü olduğu, sigaranın kesilmesinden 10 yıl sonra riskin azaldığı belirlenmiştir (52). Sigara içenlerde gastrik kardiyaya ve kardiyaya dışı gastrik kanser riskinin yüksek olduğu saptanmıştır (51). Literatürde, özellikle 50 yıldan uzun süre veya günde 30 adetten fazla sigara kullanımının mide kanseri riskini çok artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (146, 149, 150). 50 yıldan uzun süre sigara kullananlarda mide kanseri riskinin sigara kullanmayanlara göre 2 kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (150). Sigara kullanımının mide kanseri ile ilişkisini inceleyen bir meta-analizde 1997 ile 2006 yılları arasında yayınlanmış çalışmalar değerlendirilmiş ve sigara kullanımı ile mide kanseri ilişkisinin %95'in üzerinde olduğu bildirilmiştir (146-149). Aynı şekilde 2007'ye kadar internet üzerinden yayınlanmış 42 çalışmanın meta-analizinde günde 30 ve üzerinde sigara kullanımının mide kanseri ile ilişkisi ortaya konmuştur (50). Japon erkekleri arasında yapılan bir başka çalışmada da sigara kullanımı, H. pylori enfeksiyonu varlığı ile mide kanseri ilişkisi 1071 kişide 14 yıl boyunca izlenmiş ve bu iki faktörün mide kanseri gelişen olgularda %49.6 oranında birlikte olduğu görülmüştür (50-52). Kullanım süresinin artışı ve sigara miktarı ile mide kanseri arasında doğrudan bir ilişki olduğu anlaşılmaktadır. Bizim

çalışmamızda ise hastaların %27'sinin sigara kullandığı, ancak %73'ünün sigara alışkanlığı olmadığı saptandı. Mide adenokarsinomu tanısı almış bu hastaların önemli bir kısmının sigara kullanmıyor olması Karadeniz bölgesi ve Trabzon yöresinde mide kanserinin daha çok genetik, çevresel ve diyet faktörlerine bağlı olduğunu düşündürmektedir. Ancak bu durumu açıklayabilmek için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır

Alkol, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından prekanseröz olarak kabul edilmektedir (139). Ancak Avrupa'da yapılan bir çalışmada şarap alımının koruyucu olabileceği ileri sürülmüştür (139). Alkolün bir metaboliti olan asetaldehitin hayvanlarda karsinojen olduğu bilinmektedir (142). Asetaldehit DNA sentezini ve tamir mekanizmasını bozarak tümör gelişmesine yol açmaktadır. Hindistanda yapılan bir çalışmada aynı sosyoekonomik düzeye sahip 89 gastrik kanserli hasta ile 89 sağlıklı hasta incelenmiş, bu çalışmada alkol tüketiminin gastrik kanser gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Alkol ve mide kanseri arasındaki ilişki yoğun araştırmalara rağmen hala tartışmalıdır (140-144). Trabzon'da yapılan bir başka çalışmada mide kanserli hastaların %91,3'ü alkol kullanmıyorken, %8,7'sinin alkol kullandığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda hastalarımızın %2,7'sinin alkol kullanımı mevcuttu. Bu sonucun diğer çalışmalarla uyumlu olduğu görüldü.

Genetik faktörlerin rolü ilk defa kronik gastrit hastalarında kan gruplarıyla ilgili yapılan bir çalışma sonucunda saptanmıştır (56). Yapılan çalışmalarda A grubu kana sahip bireylerde gastrik kanser riskinin diğer kan grubundaki bireylere oranla %20 oranında daha fazla olduğu tespit edilmiştir (56-57). Bazı verilere göre A grubu kana sahip hastalarla özellikle diffüz tip kanserler arasında ilişki olduğu belirtilmektedir (56). Çalışmamızda hastalarımızın %69,7'si A kan grubunda olduğu saptandı. Bu açıdan bulgularımız literatür ile uyumlu idi.

Mide kanseri ile aile hikayesi arasında güçlü bir bağ olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (63, 64). Özellikle belirli bölgelerde daha fazla oranda görülmesi mide kanserinin gelişiminde ailesel kökenin önemli bir faktör olduğunun göstergesidir. Yapılan çalışmalarda ailesinde mide kanseri tespit edilenlerde mide kanseri veya diğer kanserlerin gelişme riskinde artış olduğu saptanmıştır (137). Samsun 19 Mayıs Üniversitesi'nde yapılan çalışmada mide kanserli hastaların birinci derece akrabalarında %12 oranında mide kanseri hikayesi olduğu tespit edilmiştir (128). Bizim çalışmamızda sadece 2 hastada pozitif aile öyküsü vardı. Bu sonuç Karadeniz bölgesi gibi mide kanserinin kolon kanserinden daha fazla görüldüğü bir bölge için oldukça şaşırtıcıdır. Trabzon'da yapılan

başka bir çalışmada mide adenokarsinomu olan hastaların %7.3'ünde birinci derece yakınlarında mide adenokarsinom tanısının olması ve kontrol grubunun birinci derece yakınlarında hiç mide adenokarsinom saptanmaması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda mide adenokarsinomu olan hastalarda aile öyküsü pozitifliğinin istatistiksel olarak anlamlı bulunmaması kontrol grubunun olmamasına ve karşılaştırma yapılamamasına bağlı olduğu düşünülmüştür.

H.pylori infeksiyonu ile mide kanseri arasında önemli bir ilişki olduğu ilk olarak epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiş ve H.pylori 1994 yılında Uluslararası Kanser Araştırmaları Merkezi tarafından prekanseröz olarak sınıflandırılmıştır (117). H.pylori pozitif kişilerde yaşam boyu mide kanseri gelişme riski %1-3 olarak bildirilmiştir. H.pylori infeksiyonunu takiben gastrik kanser gelişme riski izlem süresi ile orantılı olarak artmakta ve süre 15 yılın üzerine çıkınca risk artışı normalin 9 katına çıkmaktadır (148). H.pylori mide kanserlerinin %75'inden sorumlu tutulmakla beraber, infekte kişilerin yalnızca küçük bir bölümünde (%1-3) mide kanseri geliştiğinden, gastrik karsinogenezde oynadığı rol tam anlaşılmış değildir (111). Serolojik, histolojik ve mikrobiyolojik yöntemler kullanılarak yapılan değişik çalışmalarda, gastrik kanserli hastalarda H.pylori infeksiyonu prevalansının %21-100 oranında bulunan toplumlardaki sosyoekonomik durum, diyet ve çevresel faktörlerle ilişkili olabileceği gibi, kullanılan laboratuvar yöntemlerinin niteliği de önem taşımaktadır. Çalışmamızda helikobakter pilori varlığı ile tümör lokalizasyonu ve tümör histopatolojik alt tipi karşılaştırmasında anlamlı fark saptandı. Literatür ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da H. pylori ile intestinal tip gastrik adenokarsinomların insidansında artış saptanmıştır. H.pylori enfeksiyonunun korpus mukozasında gastrik atrofi ve intestinal metaplazi ile sonuçlanan inflamasyona sebep olması bunun sebebi olarak gösterilebilir. Prospektif ve randomize çalışmalar h.pylori eradikasyonu sonrası gastrik kanserlerin anlamlı olarak azaldığını göstermektedir.

Yapılan araştırmalarda obezite, mide kanseri için bir risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür. Çalışmaların çoğunda vücut kitle indeksi 25 ve üzerinde olanlarda mide kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir (144-147). Yapılan bir meta-analizde obez kişilerde özellikle kardiya kökenli mide kanseri riskinin arttığı saptanmıştır (144,145). Ancak mide kanseri ile BMI arasında ilişkinin olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (143). Obezitenin mide kanseri riskini artırmasının mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Çalışmamızda, mide kanserli hastaların daha düşük BMI değerlerine sahip oldukları saptanmıştır. Bunun nedeni hastaların BMI değerlerinin tanı esnasında hastaların evre

IV'de (%52.3) olmalarından kaynaklanmaktadır. Hastalar tanı anında evre IV mide kanseri hastası olup, kilo kayıpları (malnütrisyon, tedavi komplikasyonları) nedeniyle düşük BMI değerlerine sahiptirler.

6. ÖZET

Doğu Karadeniz Bölgesi Trabzon ve Çevresinde Mide Adenokarsinomunun Epidemiyolojisi

Mide adenokarsinomu midenin benign ve malign lezyonları arasında en sık görülen tümördür. Bu tümörlerde risk faktörlerinin araştırılması coğrafi, etnik ve sosyoekonomik olarak farklı dağılım göstermesi açısından oldukça önemlidir.

Bu çalışmada 2008-2012 yılları arasında KTÜ Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı ve Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda mide adenokanseri tespit edilen 18-70 yaş aralığındaki hastaların epidemiyolojik bulgularının retrospektif olarak (yaş, cinsiyet, risk faktörleri, tanı anındaki evre...vb) gözden geçirilmesi amaçlandı.

Mide adenokarsinomunun 50 yaşından sonra artmakta ve 50-60 yaşları arasında en yüksek seviyeye ulaşmaktadır. Bizim çalışmamızda da hastaların %84'ünün 50 yaş üzerinde olduğu görülmüş olup hastaların %52,3'ü evre IV olarak tespit edilmiştir. Ayrıca hastalarımızda, mide adenokarsinomu lokalizasyonu en sık antrum ve korpusta olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda hastalığın evreleri ile tümör marker yüksekliği arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu bulgular tümör markerlarının hasta takibinde kullanılabileceği önerisini desteklemektedir.

Çalışmamızda helicobakter pilori varlığı ile tümör lokalizasyonunun antrum ve korpusta daha sık olduğu ve histopatolojik olarak intestinal tipin daha fazla görüldüğü saptanmış olup literatür ile uyumlu bulundu. Prospektif ve randomize çalışmalar H.pylori eradikasyonu sonrası gastrik kanserlerin anlamlı olarak azaldığını göstermektedir.

Çalışmamız retrospektif olarak yapılmış olup belirlenen konularda güncel klinik uygulamayı etkileyecek kesin sonuçların çıkarılması için prospektif ve randomize-kontrollü çalışmaların yapılması uygundur.

7. ABSTRACT

Epidemiology of gastric adenocarcinoma in eastern part of the Blacksea Region, Trabzon and the surrounding area

Gastric adenocarcinoma is the most common tumors between benign and malignant lesions of the stomach. To investigate risk factors is important as gastric cancer has significant geographical, ethnic and socio-economic differences in distribution.

In this study, we aimed to review epidemiological data (age, gender, risk factors, stage at diagnosis, etc ...) of the patients who are 18-70 years diagnosed gastric adenocarcinoma by Department of Gastroenterology and Department of General Surgery of KTU Faculty of Medicine between the years of 2008-2012.

Gastric adenocarcinoma is increasing over the age of 50 and peaking at the ages of 50-60. In our study, 84% of patients were found to be over the age of 50 that 52.3% of patients were identified as stage IV. In addition, in our study, the most frequent localization of gastric cancer was found in the antrum and corpus.

In our study, the relationship between the stage of disease and tumor marker elevation was found statistically significant. These findings support that tumor markers can be used in patient monitoring as suggested already.

In our study, the tumor localization and the existence of helicobacter pylori is more often in antrum and korpus and histopathologically intestinal subtype was found more frequent and it was consisted with the literature. Prospective and randomized studies indicate that gastric cancers significantly reduced after eradication of H.pylori.

Our study was a retrospective study therefore, prospective and controlled-randomized trials are required to draw substantial conclusions on issues specified that can affect current clinical practices.

8. KAYNAKLAR

1. David N. Lewin and Klaus J. Lewin. Malignant: Adenocarcinoma, Stomach İn: Weidner N, Cote RJ, Suster S, Weiss LM, editor. Modern Surgical Pathology 1 st ed. Saunders; 2003. p.672- 680.
2. Brenner H, Rothenbacher D, Arndt V, Epidemiology of stomach cancer. *Methods Mol Biol.* 2009; 472:467-477
3. Ferlay, J, Bray, F, Parkin, DM, Pisani, P, eds (2001) *Gobocan 2000: Cancer Incidence and Mortality Worldwide (IARC Cancer Bases No. 5)*, Lyon, IARC Press.
4. Lau, M, Le, A, El-Serag, HB. Noncardia gastric adenocarcinoma remains an important and deadly cancer in the United States: secular trends in incidence and survival. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:248-250.
5. Parkin, DM. Epidemiology of cancer: global patterns and trends. *Toxicol Lett* 1998; 102: 103-120.
6. Pisani, P, Parkin, DM, Ferlay, J. Estimates of the worldwide mortality from eighteen major cancers in 1985. Implications for prevention and projections of future burden. *Int J Cancer* 1993; 55:981-985
7. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al: *Global Cancer Statistics, 2002*. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74– 108
8. Yalçın Ş. Gastric Cancer in Turkey-A Bridge Between West and East *Gastrointest Cancer Res* 2009;3:29–32.
10. Ikeda, Y, Mori, M, Kamakura, T, et al. Improvements in diagnosis have changed the incidence of histological types in advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 1995; 72:424-426
11. Yalçın S. Nutrition and gastric cancer in Turkey. *Nutr Cancer*. 2009; Nov;61: 900-902
12. Roger Der and Parakrama Chandrasoma. Gastric Neoplasms İn: Parakrama Chandrasoma, editor. *Gastrointestinal Pathology 1 st ed*. Appliton and Lange; 1999; p 105-144.
13. David N. Lewin and Klaus J. Lewin. Malignant Adenocarcinoma, Stomach İn: Weidner N, Cote RJ, Suster S, Weiss LM, editor. Modern Surgical Pathology 1 st ed. Saunders; 2003. p.672- 680.

14. Howson, CP, Hiyama, T, Wynder, EL. The decline in gastric cancer: epidemiology of an unplanned triumph. *Epidemiol Rev* 1986.p. 8-12.
15. Sumathi B, Ramalingam S, Navaneethan U, Jayanthi V. Risk factors for gastric cancer of South India . *Singapore Med J*. 2009;50:147-51
16. Yun YH, Lim MK, Won YJ, Park SM, Chang YJ, Oh SW, Shin SA Dietary preference, physical activity, and cancer risk in men: national health insurance corporation study. *BMC Cancer*. 2008 Dec;11:8-10
17. Bertuccio P, Edefonti V, Bravi F, Ferraroni M, Pelucchi C, Negri E, Decarli A, La Vecchia C. Nutrient dietary patterns and gastric cancer risk in Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 Nov;18:2882-2886.
18. Mayne ST and et all. Nutrient intake and risk of subtypes of esophageal and gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001 Oct;10(10):1055-1062.
19. Qiu JL, Chen K, Zheng JN, Wang JY, Zhang LJ, Sui LM. Nutritional factors and gastric cancer in Zhoushan Islands, China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2004 Jun;25(6):487- 491.
20. Qiu JL, Chen K, Wang XB, Wang JY, Zhang LJ, Shui LM. A case-control study on the relationship between nutrition and gastric cancer in islanders. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2004 Jun;25:6-9
21. Parsonnet, J. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22:89-91
22. Jones, SM, Davies, PW, Savage, A. Gastric-juice nitrite and gastric cancer. *Lancet* 1978; 1:1355-1356
23. Stewart, HL. Experimental alimentary tract cancer. *Natl Cancer Inst Monogr* 1967; 25:199-200
24. You, WC, Zhang, L, Yang, CS, et al. Nitrite, N-nitroso compounds, and other analytes in physiological fluids in relation to precancerous gastric lesions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5:47-49
25. Schlag, P, Bockler, R, Ulrich, H, et al. Are nitrite and N-nitroso compounds in gastric juice risk factors for carcinoma in the operated stomach?. *Lancet* 1980; 1:727.-729
26. Fraser, P, Chilvers, C, Beral, V, Hill, MJ. Nitrate and human cancer: a review of the evidence. *Int J Epidemiol* 1980; 9:3-6
27. Haenszel, W, Kurihara, M, Segi, M, et al. Stomach cancer among Japanese in Hawaii. *J Natl Cancer Inst* 1972; 49: 969-970
28. Kato, I, Tominaga, S, Ito, Y, et al. A prospective study of atrophic gastritis and stomach cancer risk. *Jpn J Cancer Res* 1992; 83:1137-1139

29. Ward MH, Heineman EF, Markin RS, Weisenburger DD. Adenocarcinoma of the stomach and esophagus and drinking water and dietary sources of nitrate and nitrite. *Int J Occup Environ Health*. 2008 Jul-Sep;14:193-197
30. Kono, S, Hirohata, T. Nutrition and stomach cancer. *Cancer Causes Control* 1996; 7:41-43
31. Gonzalez, CA, Jakszyn, P, Pera, G, et al. Meat intake and risk of stomach and esophageal adenocarcinoma within the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:345-347
32. Nishimoto IN, Hamada GS, Kowalski LP et al. Risk factors for stomach cancer in Brazil (I): a case-control study among non-Japanese Brazilians in São Paulo. *Jpn J Clin Oncol*. 2002 Aug;32:277-83
33. Jenab M, Riboli E, Ferrari P, Friesen M, Sabate J, Norat T, Slimani N et al. Plasma and dietary carotenoid, retinol and tocopherol levels and the risk of gastric adenocarcinomas in the European prospective investigation into cancer and nutrition. 2002; 12:9-11
34. La Vecchia, C, Negri, E, Decarli, A, et al. A case-control study of diet and gastric cancer in northern Italy. *Int J Cancer* 1987; 40:484-488
35. Buiatti, E, Palli, D, Decarli, A, et al. A case-control study of gastric cancer and diet in Italy. *Int J Cancer* 1989; 44:611-612
36. M A, M, Pera, G, Agudo, A, et al. Cereal fiber intake may reduce risk of gastric adenocarcinomas: the EPIC-EURGAST study. *Int J Cancer* 2007; 121:1618-1619
37. Pourfarzi F, Whelan A, Kaldor J, Malekzadeh R. The role of diet and other environmental factors in the causation of gastric cancer in Iran--a population based study, *Int J Cancer*. 2009 Oct 15;125:1953-1960
38. Lucenteforte E, Bosetti C, Gallus S, Bertuccio P, Pelucchi C, Tavani A, La Vecchia C, Negri E Macronutrients, fatty acids and cholesterol intake and stomach cancer risk. *Ann Oncol*. 2009 Aug;20:1434-1438
39. Larsson, SC, Giovannucci, E, Wolk, A. Folate Intake, MTHFR Polymorphisms, and Risk of Esophageal, Gastric, and Pancreatic Cancer: A Meta-analysis. *Gastroenterology* 2006; 131:1271-1272
40. Beltz LA, Bayer DK, Moss AL, Simet IM. Mechanisms of cancer prevention by green and black tea polyphenols. *Anticancer Agents Med Chem*. 2006 Sep;6:389-406.
41. Guiterrez-Orozco F and et al. Green and Black Tea Inhibit Cytokine-Induced IL-8 Production and Secretion in AGS Gastric Cancer Cells via Inhibition of NF-kappaB Activity. *Planta Med*. 2010 May 26;120:149-153
42. Weisburger, J.H., Chung, F.L. Mechanism by chronic disease caused by nutritional factors and tobacco products and their prevention by tea polyphenols. *Food and Chemical Toxicology*. , 2002;40:1145-1154

43. Inoue M and et all. Tea and coffee consumption and the risk of digestive tract cancers: data from a comparative case-referent study in Japan. *Cancer Causes Control*. 1998 Mar;9:209-216.
44. Botelho F, Lunet N, Barros H. Coffee and gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Cad Saude Publica*. 2006 May;22:889-900.
45. Tatematsu, M, Takahashi, M, Fukushima, S, et al. Effects in rats of sodium chloride on experimental gastric cancers induced by N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine or 4- nitroquinoline-1-oxide. *J Natl Cancer Inst* 1975; 55:101-109
46. Takahashi, M, Kokubo, T, Furukawa, F, et al. Effects of sodium chloride, saccharin, phenobarbital and aspirin on gastric carcinogenesis in rats after initiation with N-methyl-N'-nitro- N-nitrosoguanidine. *Gann* 1984; 75:494-498
47. Hanawa, K, Yamada, S, Suzuki, H, et al. Effects of sodium chloride on gastric cancer induction by N-methyl-N-Nitro-N-nitrogoguanidine (MNNG) in rats. *Proceedings of the Thirty- ninth Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Tokyo: Japanese Cancer Association, 1980. p.49-50*
48. Joossens, JV, Hill, MJ, Elliott, P. Dietary salt, nitrate and stomach cancer mortality in 24 countries. *Int J Epidemiol* 1996; 25:494-497
49. Shikata, K, Kiyohara, Y, Kubo, M, et al. A prospective study of dietary salt intake and gastric cancer incidence in a defined Japanese population: the Hisayama study. *Int J Cancer* 2006; 119:196-198
50. Tredaniel, J, Boffetta, P, Buiatti, E, et al. Tobacco smoking and gastric cancer: review and meta-analysis. *Int J Cancer* 1997; 72:565-568
51. Freedman, ND, Abnet, CC, Leitzmann, MF, et al. A prospective study of tobacco, alcohol, and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes. *Am J Epidemiol* 2007; 165:1424-1426
52. Gonzalez, CA, Pera, G, Agudo, A, et al. Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2003; 107:629-631
53. Barstad, B, Sorensen, TI, Tjonneland, A, Johansen, D. Intake of wine, beer and spirits and risk of gastric cancer. *Eur J Cancer Prev* 2005; 14:239-240
54. D'Avanzo, B, La Vecchia, C, Franceschi, S. Alcohol consumption and the risk of gastric cancer. *Nutr Cancer* 1994; 22:57-58
55. Suwanrungruang K, Sriamporn S, Wiangnon S et all. Lifestyle-related risk factors for stomach cancer in northeast Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2008 Jan-Mar;9:71-75
56. Hoskins, LC, Loux, HA, Britten, A, Zamcheck, N. Distribution of ABO blood groups in patients with pernicious anemia, gastric carcinoma and gastric carcinoma associated with pernicious anemia. *N Engl J Med* 1965; 273:633-634

57. Arid, I, Bentall, HH, Robert, JAF. A relationship between cancer of the stomach and the ABO blood groups. *Br Med J* 1953; p:799.
58. Langman, MJS. Genetic influences upon gastric cancer frequency. En: Reed PI, Hill MJ, ed. *Gastric carcinogenesis*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1988:81;456-458
59. Wangensteen O. H., Wangensteen S. D., Dennis C.: *History of gastric surgery: Glimpses into its early and more recent*. Lloyk M. Nyhus, Christopher Wastell. (Ed) *Surgery of the stomach and duodenum*, fourth edition. Boston, Little, Brown and Company. 1986, p: 6-16.
60. Altuntaş Y.: İnsülin direnci ve ölçüm metodları. Ed. Yenigün M., Her yönüyle diabetes mellitus. 2. Basım, Nobel tıp kitapevi, İstanbul, 2001, p:839-852.
61. Zanghieri G, Di Gregorio C, Sacchetti C et al. Familial occurrence of gastric cancer in the 2 – year experience of a population –based registry. *Cancer*. 1990; 66:2047–2051.
62. La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Gentile A. Family history and the risk of stomach and colorectal cancer. *Cancer*. 1992 Jul 1;70:50-51
63. Freedman ND and et all. The association of menstrual and reproductive factors with upper gastrointestinal tract cancers in the NIH-AARP cohort. *Cancer*. 2010 Mar 15;116(6):1572-1581
64. Sakauchi F. Reproductive history and health screening for women and mortality in the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer (JACC). *Asian Pac J Cancer Prev*. 2007;8 Suppl:129-134.
65. Chandanos E, Lagergren J. Oestrogen and the enigmatic male predominance of gastric cancer. *Eur J Cancer*. 2008 Nov;44:2397-2403.
66. Frise S, Kreiger N, Gallinger S, Tomlinson G, Cotterchio M. Menstrual and reproductive risk factors and risk for gastric adenocarcinoma in women: findings from the canadian national enhanced cancer surveillance system. *Ann Epidemiol*. 2006 Dec;16:908-916.
67. Freedman, ND, Chow, WH, Gao, YT, et al. Menstrual and reproductive factors and gastric cancer risk in a large prospective study of women. *Gut* 2007; 56:1671.
68. Frise S, Kreiger N, Gallinger S, Tomlinson G, Cotterchio M. Menstrual and reproductive risk factors and risk for gastric adenocarcinoma in women: findings from the canadian national enhanced cancer surveillance system. *Ann Epidemiol*. 2006 Dec;16:908-916.
69. Persson C, Inoue M, Sasazuki S, Kurahashi N, Iwasaki M, Ye W, Tsugane S; JPHC Study Group Female reproductive factors and the risk of gastric cancer in a large-scale population- based cohort study in Japan (JPHC study). *J Cancer Prev*. 2008 Aug;17:345-353.

70. Freedman ND and et all. Menstrual and reproductive factors and gastric cancer risk in a large prospective study of women. - *Gut*. 2007 Dec;56:1671-1678
71. La Vecchia C, D'Avanzo B, Franceschi S, Negri E, Parazzini F, Decarli A. Menstrual and reproductive factors and gastric-cancer risk in women. *Int J Cancer*. 1994 Dec;59:761-764.
72. Haenszel, W. Variation in incidence of and mortality from stomach cancer, with particular reference to the United States. *J Natl Cancer Inst* 1958; 21:213.
73. Wynder, EL, Kmet, J, Dungal. N, et al. An epidemiologic investigation of gastric cancer. *Cancer* 1963; 16:1461-1468
74. Berndt, H, Wildner, GP, Klein, K. Regional and social differences in cancer incidence of the digestive tract in the German Democratic Republic. *Neoplasma* 1968; 15:501-504
75. Barker, DJ, Coggon, D, Osmond, C, Wickham, C. Poor housing in childhood and high rates of stomach cancer in England and Wales. *Br J Cancer* 1990; 61:575-576
76. Powell, J, McConkey, CC. Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastric cardia and adjacent sites. *Br J Cancer* 1990; 62:440-442
77. Türkdogan MK, Akman N, Tuncer I, Uygan I, Kösem M, Ozel S, Kara K, Bozkurt S, Memik F. Epidemiological aspects of endemic upper gastrointestinal cancers in eastern Turkey. *Hepatogastroenterology*. 2005 Mar-Apr;52:496-500
78. Gabriele Nagel, Jakob Linseisen, Hendriek C Boshuizen et all. Socioeconomic position and the risk of gastric and oesophageal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST) *International Journal of Epidemiology* 2007;36:66-68
79. Yoneda S and et all. Effects of oral care on development of oral mucositis and microorganisms in patients with esophageal cancer. *J Infect Dis*. 2007 Feb;60:23-28.
80. Guha N and et all. Oral health and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck and esophagus: results of two multicentric case-control studies. *Am J Epidemiol*. 2007 Nov 15;166:1159-1173.
81. Allum WH, Powell DJ, Mc Conkey CC, et al. Gastric Cancer: a 25 year- review. *Br J Surg* 1989;76: 535-540.
82. Bonney, GE, Elston, RC, Correa, P, et al. Genetic etiology of gastric carcinoma: I. Chronic atrophic gastritis. *Genet Epidemiol* 1986; 3:213-215
83. Mueller A, O'Rourke J, Chu P, et al. Protective immunity against *Helicobacter* is characterized by a unique transcriptional signature. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:12289-12294.
84. Palli, D, Galli, M, Caporaso, NE, et al. Family history and risk of stomach cancer in Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3:15-17

85. Zhao, L, Blot, WJ, Liu, WD, et al. Familial predisposition to precancerous gastric lesions in a high-risk area of China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3:461-463
86. Hemminki, K, Sundquist, J, Ji, J. Familial risk for gastric carcinoma: an updated study from Sweden. *Br J Cancer* 2007; 96:1272-1273
87. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. *Biology of Tumor Growth, Neoplasia* In: Frederick J Schoen, editor. *Robbin's Pathology* 5 th ed. W.B. Saunders ; 1992. Chapter 7, 293-296.
88. Dominici, P, Bellentani, S, Di Biase, AR, et al. Familial clustering of *Helicobacter pylori* infection: population based study. *BMJ* 1999; 319:537-538
89. Brenner, H, Arndt, V, Sturmer, T, et al. Individual and joint contribution of family history and *Helicobacter pylori* infection to the risk of gastric carcinoma. *Cancer* 2000; 88:274-275
90. E Solcia The role of H. Pylon infection in gastnc Pathology. *Rev Esp Pato!* vol 32, No 3: 265-266, 1999 key note lecture 4 from European Congress of Pathology Barcelona , Spain 1999.
91. Danesh J. *Helicobacter pylori* and gastic cancer,systematic review of epidemiological studies.*Aliment Pharmacol Ther.*1999;13:851–856.
92. Christian T.K.-H.Stadtlander, John W.Waterbor. *Moleculer epidemiology, pathogenesis and prevention of gastric cancer.* *Carcinogenesis* 1999;20;2195–2207.
93. Gerardo Nardone. *Role of Helicobacter pylori in Gastric Cancer.* *Handbook of Immunohistochemistry and in situ Hybridization of Human Carcinomas*, volume 4, edited by M.A.Hayat. Elsevier Inc,2006;205–220
94. Naumann M and Crabtree JE. *Helicobacter pylori*-induced epithelial cell signalling in gastric carcinogenesis. *TRENDS in Microbiology* 2004;12: 29- 36.
95. Genta, RM. Acid suppression and gastric atrophy: sifting fact from fiction. *Gut* 1998; 43 Suppl 1:S35.
96. Sobala, GM, O'Connor, HJ, Dewar, EP, et al. Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa. *J Clin Pathol* 1993; 46:235-238
97. Watanabe, H. Experimentally induced intestinal metaplasia in Wistar rats by X-ray irradiation. *Gastroenterology* 1978; 75:796-798
98. Correa, P, Cuello, C, Duque, E. Carcinoma and intestinal metaplasia of the stomach in Colombian migrants. *J Natl Cancer Inst* 1970; 44:297-299
99. Menetrier, P. Des polyadenomas gastriques et de leurs rapports avec le cancer de l'estomac. *Arch Physiol Norm Pathol* 1888; 1:322-324

100. Kinlen, LJ, Webster, ADB, Bird, AG, et al. Prospective study of cancer in patients with hypogammaglobulinemia. *Lancet* 1985; 1:263-268
101. Cyrus R. Kapadia, Gastric Atrophy, Metaplasia, and Dysplasia ,A Clinical Perspective,*J Clin Gastroenterol* 2003;36: 29-36.
102. You, WC, Blot, WJ, Li, JY, et al. Precancerous gastric lesions in a population at high risk of stomach cancer. *Cancer Res* 1993; 53:1317-1319
103. Tersmette, AC, Offerhaus, GJ, Tersmette, KW, et al. Meta-analysis of the risk of gastric stump cancer: Detection of high risk patient subsets for stomach cancer after remote partial gastrectomy for benign conditions. *Cancer Res* 1990; 50:64-86.
104. Stalnikowicz, R, Benbassat, J. Risk of gastric cancer after gastric surgery for benign disorders. *Arch Intern Med* 1990; 150:20-22.
105. Ihre, BJ, Barr, H, Havermark, G. Ulcer-cancer of the stomach. A follow-up study of 473 cases of gastric ulcer. *Gastroenterologia* 1964; 102:78-79
106. Hirohata, T. Mortality from gastric cancer and other causes after medical or surgical treatment for gastric ulcer. *J Natl Cancer Inst* 1968; 41:895-896
107. Rollag, A, Jacobsen, CD. Gastric ulcer and risk of cancer: A five-year follow-up study. *Acta Med Scand* 1984; 216:105-108
108. Take, S, Mizuno, M, Ishiki, K, et al. The effect of eradicating helicobacter pylori on the development of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:10-37.
109. Take, S, Mizuno, M, Ishiki, K, et al. Baseline gastric mucosal atrophy is a risk factor associated with the development of gastric cancer after Helicobacter pylori eradication therapy in patients with peptic ulcer diseases. *J Gastroenterol* 2007; 42 Suppl 17:21.
110. Mcfarlane GA and Munro A. Helicobacter pylori and gastric cancer. *British Journal of Surgery* 1997;84:1190- 1199.
111. Sclemper RJ, Itebashi M et.al. Differences in diagnostic criteria for gastric carcinoma between Japanese and Western pathologist. *The LANCET* 1997;349:1725-1729.
112. David A. Owen. The stomach. Sternberg's diagnostic Surgical. Pathology. Volume. Edited by Stacey E. Mills. 2004;2: 1435–1474.
113. Bin Dong, Yu-Quan Xie,Ke Chen, Tao Wang, Wei Tang, Wei-Cheng You, Ji-You Li. Differences in biological fetures of gastric dysplasia, indefinite dysplasia, reactive hyperplasia and discriminant analysis of these lesions. *World J Gastroenterol* 2005;11:3595–3600.
114. Shin, WS, Kang, MW, Kang, JH, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric adenocarcinomas among Koreans. *Am J Clin Pathol* 1996; 105:174-177
115. Takada, K. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma. *Mol Pathol* 2000; 53:255-256

116. Fenoglio-Preiser C, Carneiro F, Correa P, Gulford P, Lambert R, Megraud F. Gastric Carcinoma. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System, World Health Organization Classification of Tumours, Edited by Stanley R. Hamilton, Lauri A. Aaltonen 2000 No:3, p: 37-66.
117. Wanebo, HJ, Kennedy, BJ, Chmiel, J, et al. Cancer of the stomach: A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1993; 218:583-584
118. Rosai J. Carcinoma, Stomach. In: Rosai J, editor. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology* 9 th ed. Mosby; 2004;32:662-772.
119. Borrmann R. Geschwulste des Magens und Duodenums: Handbuch der Spezieller Pathologischer Anatomie und Histologie. Henke F, Lubarsch (eds). Springer, Berlin 1926;20:864- 865
120. Waterhouse, J, Muir C, Correa, P, et al, eds. Cancer incidence in five continents. Vol III. IARC Scientific Publication no.15. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1976.
121. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma . *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965, 64:31-49
122. Lauren PA, Nevalainen TJ. Epidemiology of Intestinal and Diffuse Types of Gastric Carcinoma. *Cancer* 1993, Volume 71, No:10, 2926-2933 Pieslor, PC, Hefter, LG. Umbilical metastases for prostate carcinoma-Sister Joseph nodule. *Urology* 1986; 27:558-559
123. Fuchs, CS, Mayer, RJ. Gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1995; 3:33-32.
124. Gilliland, R, Gill, PJ. Incidence of prognosis of Krukenberg tumour in Northern Ireland. *Br J Surg* 1992; 79:13-64
125. Winne BURCHARD, BE. Blumer's shelf tumor with primary carcinoma of the lung. A case report. *J Int Coll Surg* 1965; 44:477-479
126. Sobin LH and Wittekin Ch . *UICC TNM classification of malignant tumours* Wiley-Liss: Newyork 1997
127. Kranenbarg EK, Hermans J, Krieken JHJM van, Velde CJH van de. Evaluation of the 5th edition of the TNM classification for gastric cancer: improved prognostic value. *British Journal of Cancer* 2001,84: 64-71
128. Katai H, Yoshimura K, Maruyama K, Sasako M, Sano T. Evaluation of the new International Union Against Cancer TNM Staging for gastric carcinoma. *Cancer* 2000, 88: 1796-1800
129. Kahrilas, PJ, Kishk, SM, Helm, JF, et al. Comparison of pseudoachalasia and achalasia. *Am J Med* 1987; 82:439-440.
130. Dantzig, PI. Sign of Leser-Trelat. *Arch Dermatol* 1973; 108:700-702

131. Brown, J, Winkelmann, RK. Acanthosis nigricans: a study of 90 cases. *Medicine (Baltimore)* 1968; 47:33-35
132. Antman, KH, Skarin, AT, Mayer, RJ, et al. Microangiopathic hemolytic anemia and cancer: A review. *Medicine (Baltimore)* 1979; 58:377-379
133. Wakashin, M, Wakashin, Y, Lesato, et al. Association of gastric cancer and nephrotic syndrome: An immunologic study in three patients. *Gastroenterology* 1980; 78:749-750
134. Sack, GH, Levin, J, Bell, WR. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: Clinical, pathophysiologic and therapeutic features. *Medicine* 1977;56:1-2
135. Poveda, F, Gonzalez-Garcia, J, Picazo, ML, et al. Systemic polyarteritis nodosa as the initial manifestation of a gastric adenocarcinoma. *J Intern Med* 1994; 236:679-680
136. Wang, HH, Johansson, JG, Ducatman, BS. Brushing cytology of the upper gastrointestinal tract. *Acta Cytol* 1991; 35:195-197
137. Wu, MS, Shun, CT, Wu, CC, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinomas: relation to *H. pylori* infection and genetic alterations. *Gastroenterology* 2000; 118:1031-1033
138. Dr. Vedat Göral, Dr. Haluk Yeşilbağdan, Türkiye Klinikleri. Mide Kanserinde Yeni Bir Tümör Marker'ı olan CA 72.4'ün yeri 2006;26:3-8
139. Salaspuro M. Bacterocolonic pathway for ethanol oxidation: Characteristic and implications. *Ann Med* 1996;28: 195–200.
140. Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, Pinheiro-Torres T, Pinto I, Santos-Pereira R, Lunet N. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control*. 2008 Sep;19:689-701
141. La Torre G, Chiaradia G, Gianfagna F, De Lauretis A, Boccia S, Mannocci A, Ricciardi W. Smoking status and gastric cancer risk: an updated meta-analysis of case-control studies published in the past ten years. *Tumori*. 2009 Jan-Feb;95:13-22.
142. Sjødahl K, Lu Y, Nilssen TI, Ye W, Hveem K, Vatten L, Lagergren J. Smoking and alcohol drinking in relation to risk of gastric cancer: a population-based, prospective cohort study. *Int J Cancer*. 2007 Jan 1;120:128-32.
143. Zaridze D, Borisova E, Maximovitch D, Chkhikvadze V. Alcohol consumption, smoking and risk of gastric cancer: case-control study from Moscow, Russia. *Cancer Causes Control*. 2000 Apr;11:363-71.
144. De Stefani E, Boffetta P, Carzoglio J, Mendilaharsu S, Deneo-Pellegrini H. Tobacco smoking and alcohol drinking as risk factors for stomach cancer: a case-control study in Uruguay. *Cancer Causes Control*. 1998 May;9:321-9.

145. Lindblad M, Rodríguez LA, Lagergren J. Body mass, tobacco and alcohol and risk of esophageal, gastric cardia, and gastric non-cardia adenocarcinoma among men and women in a nested case-control study. *Cancer Causes Control*. 2005 Apr;16:285-94.
146. Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, Pinheiro-Torres T, Pinto I, Santos-Pereira R, Lunet N. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control*. 2008 Sep;19:689-701
147. La Torre G, Chiaradia G, Gianfagna F, De Lauretis A, Boccia S, Mannocci A, Ricciardi W. Smoking status and gastric cancer risk: an updated meta-analysis of case-control studies published in the past ten years. *Tumori*. 2009 Jan-Feb;95:13-22.
148. Sjødahl K, Lu Y, Nilsen TI, Ye W, Hveem K, Vatten L, Lagergren J. Smoking and alcohol drinking in relation to risk of gastric cancer: a population-based, prospective cohort study. *Int J Cancer*. 2007 Jan 1;120:128-32.
149. Zaridze D, Borisova E, Maximovitch D, Chkhikvadze V. Alcohol consumption, smoking and risk of gastric cancer: case-control study from Moscow, Russia. *Cancer Causes Control*. 2000 Apr;11:363-71.
150. De Stefani E, Boffetta P, Carzoglio J, Mendilaharsu S, Deneo-Pellegrini H. Tobacco smoking and alcohol drinking as risk factors for stomach cancer: a case-control study in Uruguay. *Cancer Causes Control*. 1998 May;9:321-9.