

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**MİDE KANSERLERİNDE LOKALİZASYON, STAGE, HİSTOPATOLOJİK TİP
DEĞİŞİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**COMPARISON OF LOCALISATION, STAGE, HYSTOPATHOLOGICAL
PATTERN CHANGES OF OPERATED GASTRIC CANCER PATIENTS IN
OUR CLINIC**

Uzmanlık Tezi

Dr. Mehmet Arif USTA

TRABZON - 2010

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**MİDE KANSERLERİNDE LOKALİZASYON, STAGE, HİSTOPATOLOJİK TİP
DEĞİŞİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**COMPARISON OF LOCALISATION, STAGE, HYSTOPATHOLOGICAL
PATTERN CHANGES OF OPERATED GASTRIC CANCER PATIENTS IN
OUR CLINIC**

Uzmanlık Tezi

Dr. Mehmet Arif USTA

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Nazım AĞAOĞLU**

TRABZON - 2010

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
GRAFİKLER DİZİNİ.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. EPİDEMİYOLOJİ.....	2
3. ETİYOpatogeneZ.....	5
Moleküler Biyoloji ve Genetik.....	7
A) Familyal Genetik Özellikler.....	7
B) Herediter Mide Kanseri.....	7
C) Familyal Kanser Sendromları.....	8
D) Li Fraumani Sendromu.....	8
E) A Kan Grubu.....	9
F) Genetik Anormallikler ve Moleküler Biyoloji.....	9
Çevresel Faktörler.....	10
A) Helikobakter Piloni (HP) Enfeksiyonu.....	10
B) Diyet.....	12
C) Antioksidanlar ve Mikronütrienler.....	13
D) Meslek.....	14
E) Radyasyona Maruz Kalma.....	14
F) Epstein-Bar Virüs (EBV) Enfeksiyonu.....	14
G) Yaşanılan Fiziksel Çevre.....	15
H) Sigara İçimi.....	15
I) Alkol.....	15
I) Sosyoekonomik Durum.....	15
PREKANSERÖZ LEZYONLAR.....	17
A) Kronik Atrofik Gastrit ve İntestinal Metaplazi.....	17
B) Pernisiyöz Anemi.....	17
C) Hipertrofik Gastrit (Menetrier Hastalığı).....	18

D) Polipler.....	18
E) Postgastrektomi	18
F) Gastrik Displazi	18
G) Kronik Peptik Ülser	19
H) Helikobakter Piloni.....	19
4. HİSTOPATOLOJİ.....	20
Erken Gastrik Karsinomların Makroskopik Klasifikasyonu	21
İlerlemiş Gastrik Karsinomların Makroskopik Klasifikasyonu.....	21
Erken Evre Mide Kanserlerinde Mikroskopik Özellikler.....	22
İleri Evre Mide Kanserlerinde Mikroskopik Özellikler.....	23
Lauren Sınıflaması.....	23
WHO Sınıflaması.....	24
Tübüler Adenokarsinom	24
Papiller Adenokarsinom	25
Müsinöz Adenokarsinom.....	26
Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom.....	26
Nadir Görülen Tipler	27
Adenoskuamöz Karsinom.....	27
Skvamöz Hücreli Karsinom.....	28
Pariyetal Hücreli Karsinom	28
Medüller Karsinom.....	28
İndifferansiye Karsinom	28
Hepatoid Karsinom.....	29
Koryokarsinom	29
Karsinosarkom.....	29
Mide Karsinomlarında Evreleme.....	30
5. KLİNİK	32
6. TEDAVİ	35
A) Cerrahi Tedavi	35
Standart Subtotal Gastrektomi Endikasyonları	36
Standart Total Gastrektomi Endikasyonları	37
Klinik Evresine Göre Mide Kanserinin Tedavisi	37
Subtotal Gastrektomi.....	38
Total Gastrektomi.....	39

B. Kemoterapi	40
C. Radyoterapi	41
Preoperatif Radyoterapi.....	42
Postoperatif Radyoterapi	42
İntraoperatif Radyoterapi	43
Lokal İleri veya Postoperatif Kalıntı Hastalıkta Radyoterapi	43
Palyatif Radyoterapi	44
D. Kemoradyoterapi.....	44
Preoperatif Kemoradyoterapi	45
E. İntraperitoneal Kemoterapi (İPK).....	45
7. BULGULAR	47
8. TARTIŞMA.....	60
9. SONUÇLAR.....	68
10. ÖZET	69
11. SUMMARY	70
12. KAYNAKLAR.....	71

TABLOLAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. İntestinal ve Diffüz Tip Mide Kanserinin Karşılaştırılması	6
Tablo 2. Diyet ve Mide Kanseri İlişkisi.....	16
Tablo 3. Mide Kanserinde Erken ve İleri Evre Klinik Bulgular	34
Tablo 4. Mide Kanserlerinde Lokalizasyona Göre Yaş Aralıkları Dağılımı	47
Tablo 5. Mide Kanseri Görülme Yaş Aralığının Periyodlara Göre Dağılımı.....	48
Tablo 6. Mide Kanserlerinde Lokalizasyonlara Göre Görülen Histopatolojik Tipler	49
Tablo 7. Mide Tümörlerinde Son İki Dekatta İnvazyon Derinliğinin Lokalizasyonlara Göre Görülme Değerleri	50
Tablo 8. A Periyodunda İnvazyon Derinliğinin Lokalizasyonlara Göre Görülme Değerleri	51
Tablo 9. B Periyodunda İnvazyon Derinliğinin Lokalizasyonlara Göre Görülme Değerleri	52
Tablo 10. Mide Kanseri Evrelerinin Dekatlar ve Lokalizasyonlar Arası Karşılaştırılması.....	53
Tablo 11. Mide Kanserlerinin Midenin Anatomik Lokalizasyon ve Periyodlara Göre Görülme Değerleri.....	54
Tablo 12. Mide Kanserlerinde Son İki Dekatta Lokalizasyona Göre Lenf Nodu İnvazyonu Bilgileri	55
Tablo 13. A Periyodunda Lenf Nodu İnvazyonu Durumu	56
Tablo 14. B Periyodunda Lenf Nodu İnvazyonu Durumu.....	57
Tablo 15. Mide Kanserlerinin Periyodlara Göre Lokalizasyon Dağılımı.....	58
Tablo 16. Mide Kanserlerinde Son İki Dekatta Yapılan Cerrahi Metodlar.....	59

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. Erken Mide Kanserinde Makroskopik Sınıflama	21
Şekil 2. İlerlemiş mide kanserinde Borrmann sınıflaması	22

GRAFİKLER DİZİNİ

	Sayfa No
Grafik 1. Mide Kanserlerinin Lokalizasyona Göre Yaş Aralıklarında Görülme Sayıları.....	48
Grafik 2. Mide Kanserlerinin Lokalizasyonlara Göre Cinsiyet Dağılımı	49
Grafik 3. Mide Kanserlerinde Görülen Histopatolojik Tiplerin Lokalizasyonlara Göre Görülme Sayıları.....	50
Grafik 4. Son İki Dekatta PMK ve O-DMK'lerinde T Evrelerinin Görülme Oranlarının Karşılaştırılması	51
Grafik 5. A Periyodunda PMK ve O-DMK'lerinde T Evrelerinin Görülme Oranlarının Karşılaştırılması	52
Grafik 6. B Periyodunda PMK ve O-DMK'lerinde T Evrelerinin Görülme Oranlarının Karşılaştırılması	53
Grafik 7. O-DMK'lerinin T Evrelerinin Görülme Oranlarına Göre A ve B Periyodlarında Karşılaştırılması	54
Grafik 8. Mide Kanserlerinin Görülme Lokalizasyonlarının Her İki Periyodda Karşılaştırılması.....	55
Grafik 9. Mide Kanserlerinde Son İki Dekatta Lokalizasyona Göre Lenf Nodu İnvazyonu Bilgileri	56
Grafik 10. Mide Kanserlerinde A Periyodunda Lokalizasyona Göre Lenf Nodu Bilgileri	57
Grafik 11. Mide Kanserlerinde B Periyodunda Lokalizasyona Göre Lenf Nodu İnvazyonu Bilgileri	57
Grafik 12. Mide Kanserlerinde A ve B Periyodunda PMK ve O-DMK'lerinin Görülme Oranlarının Karşılaştırılması	58
Grafik 13. Son İki Dekatta Yapılan Ameliyat Metodlarının Karşılaştırılması	59

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mide kanseri, görülme sıklığı ve kötü prognozu sebebiyle tüm dünya genelinde önemli bir sağlık problemidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) tüm dünya ortalamalarının değerlendirildiği verilerine göre mide kanseri, akciğer kanserinden sonra en sık görülen ve en ölümcül ikinci kanserdir. Yine DSÖ kayıtlarına göre tüm dünyada her yıl yaklaşık 900.000 kişiye mide kanseri tanısı konulmakta ve bu yeni tanı konulan tüm kanserlerin % 10' unu oluşturmaktadır (1,2). Erkeklerde kadınlara oranla 1.8-2 kat daha fazla görülmekle birlikte intestinal tipte bu oran 2/1 iken, diffüz tipte erkek kadın oranı eşittir (3-4). Hastalık en fazla 6. ve 7. dekatlarda görülmektedir (5).

Hastalıkla mücadelede en etkin yol erken evrede tanı koyarak invaziv işlem yapmaktır. 5 yıllık sağ kalım Evre 1A da % 78, Evre 1 B de %58, Evre 2 de % 34, Evre 3A da % 20, Evre 3B de % 8 ve Evre 4 de % 7 dir (6).

Mide kanserinin yoğun olarak görüldüğü uzak doğu ülkelerinde uygulanan tarama programları neticesinde erken evrede tümör tesbit oranları daha yüksek iken Batı ülkelerinde hastalığın daha az görülmesi nedeni ile tarama programları olmadığından tanı koyulan hastalar daha ileri evrededir (7).

Mide tümörlerinin yıllar içinde lokalizasyonunun değişerek proksimal mideye doğru kaydığı, proksimal mide kanserlerinin daha geç evrede cerrahiye gittiği ve daha yaşlı hastalarda görüldüğü bildirilmiştir. Proksimal lokalizasyon tümörlerinin başta lenf nodu invazyonu oranlarının fazlalığı ve cerrahi metodunun özelliği olmak üzere multifaktöryel nedenlere bağlı olarak prognozu kötüdür (3)

Bu çalışmada mide kanserleri retrospektif olarak incelenmiş, yaş, cinsiyet, lokalizasyon, lenf nodu invazyonu, mide duvarına olan invazyon derinliği, yapılan cerrahi metod ve histopatolojik tanımlar son iki dekatta değerlendirilerek karşılaştırılması yapılmıştır.

2. EPİDEMİYOLOJİ

Mide kanseri gerek görülme sıklığı gerekse kötü prognozu sebebiyle önemini sürdürmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) tüm dünya ortalamalarının değerlendirildiği 1990 verilerine göre mide kanseri, akciğer kanserinden sonra en sık görülen ve en ölümcül ikinci kanserdir. Yine DSÖ kayıtlarına göre tüm dünyada yaklaşık 900.000 kişiye mide kanseri tanısı konulmakta ve bu rakam yeni tanı konulan tüm kanserlerin %10'unu oluşturmaktadır. ABD'de 2002 yılında 21.600 kişiye mide kanseri tanısı konulmuştur (1, 2, 3). İngiltere'de her yıl 10.000 kişiye mide kanseri tanısı konulmakta ve yine her yıl 7.500 kişi mide kanserine bağlı olarak ölmektedir (4).

Dünyadaki dağılımına bakıldığında, mide kanserlerinin %60'ı az gelişmiş ülkelerde görülmektedir (4, 8). Ekvator, Kosta Rika, Çek Cumhuriyeti, Portekiz, Macaristan, Doğu Avrupa Ülkeleri, Rusya, Kazakistan, Kırgızistan, Japonya, Çin ve Kore gibi ülkelerde mide kanseri insidansı daha sıktır. Kuzey Amerika, Kuzey Afrika, Güney ve Güneydoğu Asya ve Avustralya'da ise daha az rastlanmaktadır (9,10, 11). Amerika Kanser Enstitüsü'nün verilerine göre, mide kanserleri, ırk ve etnik popülasyona göre farklılıklar göstermektedir. Kore, Japonya, Vietnam, Alaska yerlileri ve Hawaii'lilerde sık, Beyaz İspanyollar, Çin ve Siyah popülasyonda orta sıklıkta, Filipin ve İspanyollar dışındaki beyaz ırkta ise düşük oranda mide kanseri görülmektedir (12).

Gelişmiş batı ülkelerinde mide kanseri insidansı gittikçe azalmaktadır. ABD'de yaş dikkate alınmaksızın 1930'larda her 100.000 kişide 28 kadın ve 38 erkek mide kanserinden dolayı ölmekteydi. Bu oranlar gittikçe azalarak, 1995 yılında 7 kişiye, 1999 yılında 3.75 kişiye düşmüştür. Son verilere cinsiyete göre bakıldığında, kadınlarda 2.3, erkeklerde ise 5.2'ye indiği görülmektedir (13, 14). Amerikan Ulusal Kanser Birliği verilerine göre aynı düşüş, Polonya ve Portekiz hariç tüm Avrupa ülkeleri için de geçerlidir. Japonya, Kosta Rika, Şili gibi ülkelerde son yıllarda; erkeklerdeki 100.000 kişide 70 kişi olan mide

kanserinden ölüm oranı 35-40 kişiye, kadınlarda ise 35-45 kişiden 25-35 kişiye düşmüştür (4).

ABD'deki ırk ve etnik kökene göre mide kanseri mortalite oranları da insidansa benzerdir. İnsidans ve mortalite açısından bakıldığında Filipin'liler en yüksek oranla başta, Çin, Japonya, Alaska, Beyaz İspanyol'lar ortada, Siyahlar ve Hawai'liler ise en az görülen grupta yer almaktadır (15).

Mide kanserinin epidemiyolojisi tartışılırken histolojik tiplerinde dikkate alınması gerekir. Mide kanserlerinin % 95'i adenokanserdir. Geriye kalanlar ise non-hodgin lenfoma, leiomyosarkom, karsinoid tümörler, metastazlar ve adenosquamöz tümörlerdir. Mide kanserlerinin büyük çoğunluğunu oluşturan adenokanserlerin histolojik olarak intestinal ve diffüz olmak üzere iki tipi vardır. İntestinal tip adenokanserler, mide kanserinin sık görüldüğü coğrafi bölgelerde daha çok görülmektedir. Bu tipte histolojik olarak intestinal metaplazi, atrofik gastrit ve yaygın enflamatuvar hücre infiltrasyonu birlikte bulunmakta ve karsinom daha çok midenin distaline yerleşmektedir. Sosyoekonomik durumu iyi olmayan toplumlarda, erkeklerde ve yaşlılarda daha sık görülen tiptir.

Diffüz tip adenokanserler ise, tüm dünyada benzer bir yaygınlık gösterirler. İnflamatuvar hücre infiltrasyonu daha azdır. Genellikle submukozal yayılıma yatkın olup erken metastaz yaparlar. İntestinal tipe göre çok daha agresif seyir gösterirler. Kadın ve erkek arasındaki görülme sıklığı eşit olup, daha çok genç yaşlarda görülürler (16).

Mide antrum ve korpus kanserlerinin görülme sıklığında azalma görülmesine karşın kardiya ve proksimal mide kanserlerinde artış olduğu ifade edilmektedir (4, 11,12,17). Bu durumu gastroözafageal reflü ve bunun sonucunda oluşan Barret özofagusa bağlayanlar olduğu gibi, distal ve orta mide kanserlerindeki azalmanın kardiya kanserlerinde göreceli bir artış yarattığını savunanlar da mevcuttur (10, 13).

Mide kanserinin prognozu oldukça kötü olmakla birlikte, erken yakalandığı zaman sağ kalım artmaktadır. Evre 1'de tanı oranı ABD'de %23 iken, Japonya'da % 43'tür. Mide kanserinde 5 yıllık yaşam süresi, erken tanı kadar, yapılan cerrahi girişim ve verilen tıbbi hizmetin kalitesi ile de doğru orantılıdır. Beş yıllık sağ kalım Japonya'da 47.2 iken Avrupa'da % 22, Amerika'da ise % 19'dur (4) . Şüphesiz Japonya da sağ kalım uzunluğu mide kanserinin erken teşhis edilmesine bağlıdır. Mide kanserinin erken teşhisinde pek çok faktör rol oynamaktadır. Bunlar; DSÖ tarafından mide kanseri ile olan ilişkisi onaylana

Helikobakter Piloninin başarılı eradikasyonu, diyetteki tuz alımının azaltılması, yiyeceklerin depolama ve taşınmasının sağlığa uygun koşullarda yapılması gibi koruyucu davranışlar ve mide kanseri için kanser öncüsü kabul edilen atrofik gastrit, intestinal metaplazi, displazi, pernisiyöz anemi ve gastrik adenomatöz poliplerin takip ve tedavilerindeki ilkelerin yerli yerine oturmuş olması sayılabilir. Ayrıca aile hikayesi gibi genetik ve çevresel faktörlerin düzeltilmesi, sebze ve meyvelerin çok tüketilmesi gerektiğine dair olumlu duyurularla halkın bilinçlendirilmesi ve sigara içiminin azaltılması gibi faktörler de önemlidir (2, 14, 18).

Türkiye’de sağlıklı istatistiksel bilgiler olmamasına rağmen, Devlet İstatistik Enstitüsü’nün 1980 yılı ölüm istatistiklerine bakıldığında, Türkiye’de tüm kanserlere bağlı ölüm sayısı 8711, bunların içinde mide kanserine bağlı ölüm sayısı ise 1148’dir ve buda 100.000 ‘de 2.57 ölüm oranı ile uyumludur. 1990 yılında ise mide kanserine bağlı ölüm oranı 100.000’de 2.75 dir. 1999 yılında ise 100. 000 de 3.22 dir. (19). Görüldüğü gibi rakamlar oldukça düşüktür. Mide kanseri ülkemizde bildirim zorunlu hastalıklar listesinde olmasına rağmen, bildirimler düzenli olarak yapılmamakta, kayıtlar düzenli tutulmamakta ve sonuç olarak gerçek ve güvenilir istatistiksel verilere ulaşılamamaktadır. Türkiye’de Sağlık Bakanlığı verilerine göre mide kanseri; İç Anadolu ve Doğu Anadolu bölgesinde diğer bölgelere nazaran daha sıktır. İzmir’ de Kanser İzlem ve Denetim kayıtlarına göre, mide kanseri sıklığı 1993-1994 yılları arasında yapılan taramada 100.000 kişide 8 olarak bulunmuş olup üçüncü sık kanser olduğu bildirilmiştir (20).

Mide kanseri epidemiyolojisinde cinsiyet, genetik, sosyoekonomik durum, diyet, sigara kullanımı, meslek, radyasyon, helikobakter pilori gastriti, multifokal atrofik gastrit ve Epstein-Barr virüs enfeksiyonu ilişkisi de önemli olup etiyopatogenez kısmında her biri üzerinde durulacaktır.

3. ETİYOPATOGENEZ

Mide kanserinin potansiyel etiyolojileri tartışıldığında bu kanserin farklı etiyolojik ve prognostik özellikler gösteren iki ayrı patolojik antiteye ayrıldığı vurgulanmalıdır. Lauren sınıflamasına göre mide kanserleri histolojik olarak intestinal ve diffüz tip adenokarsinom olarak ikiye ayrılmaktadır. İntestinal tip, primer olarak midenin distal bölümünü tutan ve intestinal bezlere benzeyen tübüler yapılardan oluşmuş kitlesel tümörlerle kendini gösterir. Epidemiyolojik olarak intestinal tip kanser, çevresel ve diyetsel faktörlerle sıkı bir şekilde ilişkilidir. Mide kanserinin yüksek oranlarda görüldüğü populasyonlarda başlıca görülen tip olup, progresif multifokal atrofik gastrit ve intestinal metaplazi süreçlerinden geçerek ortaya çıkmaktadır. Yaşlı bireylerde ve sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda daha sıklıkla görülür. Erkek /kadın oranı 2/ 1 olup, görülme sıklığı 7. dekatta zirveye ulaşmaktadır (21,23).

Mide duvarını infiltre eden ve kalınlaştıran diffüz tip kanser ise glandüler veya tübüler yapılar oluşturmaksızın birbirlerinden ayrı duran, çoğunluğu müsinöz tipte (taşlı yüzük hücreleri) malign hücre tabakasından oluşmuştur. Diffüz tip kanser, intestinal tipin tersine midenin proksimal bölümünde yerleşme eğilimi göstermektedir (21, 22). Dünyanın her yerinde aynı sıklıkta görülen bu kanser türü çevresel faktörlerden etkilenmez ve çoğunlukla aile içi bir dağılım gösterir. İntestinal tipe nazaran daha genç yaşlarda ortaya çıkan diffüz tip kanserde ortalama görülme yaşı 48 olarak tanımlanmıştır. Kadınlarla erkekler arasında oran birbirine çok yakın olup kadınlarda biraz daha fazla görülmektedir. Diferansiyasyon derecesi daha düşük olduğu için intestinal forma oranla prognozu daha kötüdür. Non-metaplazik mide mukozasında gelişen displazinin diffüz tip kanser için öncü lezyon olabileceği ileri sürülmüş olmakla birlikte (21, 24) bu tip kanserde henüz tanımlanabilmiş bir öncü lezyon olmadığı düşünülmektedir. Yüksek riskli toplularda daha çok intestinal tip görülmekle birlikte, düşük riskli bölgelerde her iki tipin görülme insidansları birbirine eşittir (25). Her iki tip mide kanseri de Helikobakter Piloni ile

yakından ilişkilidir. Diffüz tip kanserin aktif inflamasyonun doğrudan bir sonucu olduğu, intestinal tip kanserin gelişiminde ise gastrik epitelin intestinal metaplaziye uğramış olması gerekliliği öne sürülmektedir. Bu durumda erişkinlerde H. pilori eradikasyonunun diffüz kanser riskini hemen azaltabileceği, intestinal tip kanserde ise, intestinal metaplazi gibi ileri bir prekanseröz aşamaya gelmişse bakterinin yok edilmesinin daha düşük düzeyde bir önleyici etki gösterebileceği düşünülmektedir (26).

Tablo 1. İntestinal ve Diffüz Tip Mide Kanserinin Karşılaştırılması

Özellikler	İntestinal Tip	Diffüz Tip
Patoloji	Kitle veya ülserasyon oluşturacak şekilde mide duvarında kitle	İnfiltrasyon ve mide duvarında kalınlaşma Ayrı ayrı duran bağlantısız hücreler, sıklıkla taşlı yüzük hücreleri görülür.
Öncü lezyon	Multifokal atrofik gastrit, intestinal metaplazi, displazi	Tanımlanmış bir öncü lezyon yok
Erkek/kadın oranı	2/1	1/1
Yaş	7. dekad	5. dekad
Çevresel faktörlerle ilişki	Belirgin	Yok
Helikobakter Piloni	İlişkili	İlişkili
Ailesel kümelenme	Belirgin değil	Belirgin
Lokalizasyon	Mide distali	Mide proksimali
Prognoz	Daha iyi	Kötü

Distal mide kanserlerinin tersine proksimal mide kanserleri sosyoekonomik düzeyi yüksek olan populasyonda daha sık görülmektedir. Günümüzde gelişmiş ülkelerde distal mide kanserlerinde gözlenen azalmanın aksine proksimal mide ve gastroözofageal bileşke kanserlerinin insidansında artış saptanmaktadır (27, 28) . Ülkemizde yapılan prospektif bir çalışmada proksimal bölge kanserlerinin insidansında artış olmadığı belirtilmiştir (29). Epidemiyolojik veriler yalnızca kardiya dışı kanserlerin H. Piloni ile bağlantılı olduğunu kardiya kanserlerinin ise bu infeksiyonla bağlantısı olmadığını göstermiştir (22, 30). Histolojik olarak görünüşleri benzer olabilmesine rağmen bu iki farklı anatomik bölgenin kanserlerinin etiyolojik faktörleri ve dolayısı ile patogenezlerinin farklı olduğu düşünülmektedir.

Kardiya kanserleri distal özofagosun adenokanserleri ile benzer özellikler gösterecek şekilde distal bölge kanserlerinden ayrı bir ortak patogenezi taşıyabilirler. Son çalışmalarda, özellikle Barrett metaplazisinin eşlik ettiği proksimal kanserlerle distal tip mide kanserleri arasında moleküler genetik farklılıklarında bulunduğu gösterilmiştir (31).

Çoğu kanser için geçerli olan genetik faktörlerin etkisi midede de tesbit edilmiştir. İskandinavya’da yapılan bir çalışmada, mide kanseri gelişmesi göreceli riskinin monozigot ikizler için 9.9, dizigot ikizler için 6.6 kat arttığını ortaya konmuştur. Bu çalışmadan çıkan matematiksel sonuçlar; genetik olarak aktarılabilen faktörlerin mide kanserinin % 28’inden, paylaşılan çevresel faktörlerin % 10, paylaşılmamış çevresel faktörlerin % 62 oranında sorumlu olduğunu göstermiştir (32).

Gastrik kanser gelişiminde rol oynayan risk faktörleri; moleküler biyoloji ve genetik, çevresel faktörler ve prekanseröz lezyonlar olarak üç başlık altında toplanabilir.

Moleküler Biyoloji ve Genetik

A) Familial Genetik Özellikler

Genel olarak mide kanserlerinin % 8-10’unun ailesel bir kümelenme sergilediği ve dominant bir genetik geçiş gösterdiği bildirilmiştir. Birinci derece akrabalarında mide kanseri bulunan bireylerin, bu kanserin gelişimi için 2-3 kat artmış bir göreceli risk taşıdığı bilinmektedir (33, 34). Kardeşlerden birinde mide kanseri geliştiğinde diğer kardeşte de görülme olasılığı, anne ve babada olduğunda çocukta görülme olasılığından daha fazladır. Anneleri mide kanseri olan bireylerde risk, babaları olanlardan daha fazladır. Birinci derece akrabasında mide kanseri olan bireylerde diffüz tip kanser olma olasılığı daha fazladır ve daha genç bir yaşta gelişmektedir.

B) Herediter Mide Kanseri

Herediter mide kanseri otozomal dominant geçişli olup aile içinde erken yaşlarda kanser gelişmektedir. Hastalıkta altta yatan temel değişiklik, E-Kadherin geninin germ hücreleri düzeyinde mutasyona uğramış olmasıdır. Hastalığın penetransı % 70 olup, ortalama 38 yaşında görülmektedir (35, 36). Hastaların neredeyse tümü diffüz tip

adenokarsinomdur. Herediter mide kanseri düşünülmesi için aynı aileden iki ardışık kuşak etkilenecek şekilde en az üç mide kanserli hasta bulunmalı, hastalardan en az ikisi birinci dereceden akraba olmalı ve hastalardan birinde 50 yaş öncesinde mide kanseri gelişmiş olmalıdır. Önleyici yaklaşım olarak böyle bir aile ile karşılaşıldığında, aile bireyleri endoskopik izlem altına alınmalıdır. Ancak diffüz tip erken gastrik kanserin tanısı çok zordur. E-kadherin mutasyonu araştırmak üzere genetik testlerin yapılması ve eğer mutasyon saptanırsada profilaktik olarak erken gastrik rezeksiyon düşünülebilecek seçeneklerdendir ancak bu işlemin morbiditesi hala çok yüksek düzeydedir (37, 38). E-kadherin mutasyonu taşıyanlarda kolon, prostat kanseri ve infiltratif lobuler meme kanseri gibi diğer neoplazmlarda bildirilmiştir.

C) Familial Kanser Sendromları

Familiyal Adenomatöz Polipozisli (FAP) hastalar, % 35'den %100'e kadar değişen oranlarda gastrik adenom prevalansı göstermektedir. Bu hastalarda mide kanseri görülme riski normal populasyondan yaklaşık 10 kat daha fazladır (30-31). Güncel olarak bu hastalara her 3-5 yılda bir endoskopik izlem önerilmektedir. Ayrıca FAP'lı hastalarda görülen fundik poliplerden de kanser gelişebileceği bildirilmiştir (39).

Peutz Jeghers sendromlu hastalarda da mide kanseri insidansının arttığı bildirilmiştir (33).

Herediter non-polipozis kolorektal kanserli (HNPCC) hastaların, Lynch sendromu tip 2 olarak adlandırılan ve aralarında mide kanserinin de yer aldığı kolon dışı malignitelerinin eşlik ettiği alt grubunda, yaklaşık % 11 oranında mide kanseri gelişme olasılığı bulunmaktadır (40).

D) Li Fraumani Sendromu

Familiyal, otozomal dominant geçişli, aile içinde çocuklar ve genç erişkinlerde görülen, aralarında yumuşak doku ve kemik sarkomları, beyin tümörleri, adrenal korteks tümörleri, premenapozal meme kanserleri ve gastrik kanserlerinde bulunduğu geniş bir kanser spektrumuyla kendini gösteren bir sendromdur. Germ hücrelerinde p53

mutasyonunun sendromun oluşumuna neden olduğu bildirilmiştir. Juvenil Polipozis’de de genetik geçiş olduğu bildirilmiştir.

E) A Kan Grubu

Endemik olmayan bölgelerde bile A kan grubu bireylerde O kan grubu olanlara kıyasla mide kanseri insidansının 1.2 kat fazla olduğu ve O kan grubunun mide kanserli hastalarda daha az rastlandığı bildirilmiştir (41). Çin’de yapılan çalışmada, mide kanseri için prekanseröz lezyonlar olan displazi ve intestinal metaplazi ile A kan grubu arasında bir bağlantı olabileceği gösterilmiştir (42).

Yine mide kanseri ile ilişkisi bulunan pernisiyöz anemi hastalığı, A kan grubu olanlarda daha yüksek oranlarda gösterilmiştir. Fakat bu bağlantının kesin mekanizması çözülememiştir. Üzerinde çalışılan husus; H. Piloni’nin gastrik epitelyum hücresi üzerinde bulunan Lewis kan grubu antijenlerine tutunduğu ve böylece kronik gastrit ve giderek mide kanseri gelişimine ilerleyen bir süreci başlattığıdır (43).

F) Genetik Anormallikler ve Moleküler Biyoloji

Son yıllarda gerçekleştirilmiş araştırmalarda gerek intestinal gerekse de diffüz tip mide kanserinin patogenezi ışık tutabilecek çeşitli genetik ve moleküler değişiklikler saptanmıştır. Kanser riskindeki bireysel farklılıklar, normal popülasyonun önemli bir bölümünde taşındığı bilinen farklı genlerin özgün, ayrı ayrı allelleriyle (genetik polimorfizm) ilişkili bulunmuştur. Genetik polimorfizm sayesinde, H. Piloni, nitratlar gibi değişik çevresel etkenlere karşı vücut değişik reaksiyonlar gösterir. Bununla birlikte herhangi bir karsinojenik unsur yoksa, çok yüksek risk taşıyan allel bile herhangi bir problem yaratmayabilir (44).

Ras onkogen, K-sam onkogen, C erb B 2 onkogen, hücre siklusu regülatörleri, C-myc geni gibi onkogenlerin aktivasyonu (17, 51, 54), tümör süpresör genlerinin inaktivasyonu (P 53, adenomatöz polipozis coli (APC)) geni, p16 geni, p 27 geni, deleted colon cancer (DCC), frajil histidin triad (FHIT) mide kanserleri ile olan ilişkisi çalışmalarla açıklanmıştır (22, 44, 45).

Yine bu bağlamda büyüme faktörleri, telomeraz reaktivasyonu, mikrosatellit instabilitesi, hücreler arası adezyon azalması ve trefoil peptidler (22, 46) mide kanserinin genetik örgüsünde anomalileri ispatlanmış antitelerdir.

Çevresel Faktörler

A) Helikobakter Piloni (HP) Enfeksiyonu

1983'de Barry Marshall ve Robin Warren tarafından mide biyopsi örneklerinde H. Piloni'nin üretiltiğinin bildirilmesine dek, asit ortamı nedeni ile steril kabul edilen midede, bakteriyel çalışmalar gözardı edilmiştir (48). H. Piloni, kronik gastrit, peptik ülser, gastrik adenokanser ve MALT (mucosa associated lymphoid tissue) lenfoma gelişiminde 1. dereceden sorumlu olduğu kanıtlanmış bir bakteri olup, mide kanseri ile arasındaki ilişki bir dekad aşkın süredir bilinmektedir (49, 50).

H. Piloni enfeksiyonu ile kronik gastrit ve ülser arasındaki ilişki bildirildikten sonra gastrik kanser ile ilgili çalışmalar yoğunluk kazanmıştır. 1965 yılında Lauren mide karsinomunu, birbirlerinden yalnızca morfolojik özellikleri ile değil aynı zamanda klinik ve epidemiyolojik karakterleri açısından da farklılık gösteren intestinal ve diffüz tip olarak iki gruba ayırmıştır.

İntestinal metaplazi ve gastrik karsinom arasındaki ilişki kesin olarak saptanamamakla birlikte çoğu araştırmacı tarafından, intestinal tip mide karsinomlarının, intestinal metaplazi zemininden, diffüz tip karsinomların ise prekürsör bir lezyon olmaksızın, normal mukozadan kaynaklandığı görüşü kabul görmektedir. Yapılan bazı histopatolojik çalışmalara göre kronik aktif gastrit ile başlayarak, kronik atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve displazi ile karsinoma uzanan süreç 16-24 yıl gibi uzun sürede gerçekleşmektedir (51).

Kanser gelişiminde ana etkenin enfeksiyonun edinildiği yaş olduğu ve karsinogenez için uzun bir indüksiyon zamanı gerektiğini düşündüren sonuçlar vardır. Kuipers ve ark. uzun süren H. Piloni enfeksiyonunun kanser gelişiminde önemli bir risk faktörü olan, atrofi ve intestinal metaplaziye yol açtığını göstermişlerdir. Correa (52), H. Piloni'nin gastrit, intestinal metaplazi ve sonra mide kanseri için önemli bir risk faktörü olduğunu vurgulamıştır. Japonya'da yapılan bir çalışmada genç yaştaki mide kanserlilerde H. Piloni

ile güçlü bir ilişki olduğu bildirilmiş, yaşın ilerlemesi ile antikorlar azaldığından H. Pylori'nin saptanamadığı öne sürülmüştür (53).

Histolojik olarak intestinal tip mide karsinomunun prevalansının üçüncü dünya ülkelerinde H. Pylori ile birlikte artış gösterdiği epidemiyolojik çalışmalarda bildirilmektedir. Bununla birlikte H. Pylori (+) liği ile karsinomun histolojik alt tipi arasında bağlantı olmadığı da bildirilmiştir (54). Değişik çalışmalarda H. pylori antikorlarının mide kanseri vakalarında kontrol grubuna oranla, anlamlı olarak yüksek bulunması önemli bir bulgudur. Kan örneklerinin alınması ile mide kanseri tanısı arasındaki zamanı Parsonnet 14.2, Nomura 19-22 yıl olarak bildirmektedir (55). Formann kontrollerde %47, mide kanserlilerde %69, Parsonnet, kontrollerde %61, mide kanserlilerde %84, Nomura, kontrollerde %76, mide kanserlilerde %94 oranında H. Pylori antikoru tesbit etmiştir (55, 56, 57).

Eurogast çalışma grubu, H. Pylori (+) olan grupta, karsinom gelişme riskinin, H. Pylori (-) olanlara oranla 6 kat arttığını göstermiştir. H. Pylori seropozitifliği ve bakterinin kolonize olduğu mide mukoza örneklerinin histopatolojik incelenmesine dayanan çalışmalar H. Pylori'nin mide kanseri gelişimindeki rolüne ilişkin güçlü kanıtlar ortaya koymaktadır (58).

H. Pylori ile kronik atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve gastrik asit sekresyonundaki bozukluk ilişkili bulunmuştur (59). H. Pylori, üreaz enzimi aracılığı ile lokal pH artışına neden olur. Bu lokal pH değişikliği gastrin üzerindeki feed back engellemenin kalkması için yeterli olabilir. H. Pylori infeksiyonu kan gastrin düzeyini yükseltir. Bakteri, antral mukozada G ve/veya D hücreleri, oksintik mukozada ise parietal hücreler üzerinde direkt yada indirekt (infeksiyona karşı gelişen iltihabi yanıtı bağlı) yollarla etkili olarak asit sekresyonunu bozar, asit salgısının azalması, diyetle bulunan nitratların N-nitroso bileşiklerine dönüşümüne ve mide ortamında oksidasyon-redüksiyon dengesinin bozulması ile mide. Mukozasında oksidatif zarara yol açar (60).

Normal mide, bir konsantrasyon gradientine karşı lümene, nitrit ve reaktif oksijen metabolitlerinin güçlü bir inhibitörü olan askorbik asit salgılar (61). Houben ve Stockbrügger atrofik gastrit gelişen bölgede, midede askorbik asit düzeylerinin düşmesi, intestinal metaplazi ve N-nitroso bileşiklerinin göreceli katkılarını incelemiştir (62). H. Pylori infeksiyonunun midenin askorbik asit salgısını azalttığı, midedeki tüm serbest C vitamininin, inaktif dehidroaskorbik asit şeklinde bulunduğu gösterilmiştir. Ek olarak

gastrit ve metaplazi ile birlikte mukus üretimindeki değişiklikler, karsinogenez veya luminal faktörlere mukozal yatkınlığı arttırabilirler. Bütün bu karsinogenik faktörler H. Pylori'nin neden olduğu epitel hücre proliferasyonu ile birleştiğinde karsinogenez için gerekli zeminin oluştuğu düşünülmektedir. H. Pylori ile mide mukozasının kolonizasyonu hemen her zaman lokal iltihap ile sonuçlanır. Kalıcı iltihap ise atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve distal yerleşimli mide kanseri riskini arttırır (63).

H. Pylori infeksiyonunun tüm dünyada yaygın olması ve çok fazla sayıda insanı etkilemesine karşın, infekte hastaların ancak küçük bir bölümünde mide kanseri gelişmesi, özel bakteriyel ürünlerin salınmasına, konağın bakteriye cevabındaki farklılıklara ya da konak ve bakteri arasındaki etkileşim farklılıklarına bağlı olabilir (64).

B) Diyet

Mide kanseri oluşmasında diyet faktörünün önemi üzerinde durulduktan sonra bazı ülkelerdeki diyet alışkanlıkları değişimi neticesinde mide kanseri insidansında da bariz bir azalma olmuştur. Son 2 dekata kadar tüm dünyada en yaygın görülen kanser mide kanseri iken, mortalite oranları batı toplumlarında giderek düşmüştür. Mide kanserleri halen Asya'da Avrupa ve Kuzey Amerika'dan daha sıklıkta görülmektedir (22, 23).

Mide kanserleri insidansındaki azalma, buzdolaplarının yaygın kullanımı ve bunun neticesinde taze sebze ve meyve tüketiminin artması ve turşu türü gıdaların azalması ile paralellik göstermektedir (65, 66, 67, 68). Bu görüşte etkili olan faktör bireyin diyetindeki tuzsuz gıdanın artmasıdır. Buzdolabındaki düşük ısı taze gıdaların bakteri mantar ve diğer etkenlerle bulaşını azaltmada ve nitrit oluşumunu engellemektedir. Bunun tersine yüksek oranda tuz içeren aralarında nitrat ve polisiklik aromatik aminlerinde bulunduğu katkı maddeleriyle korunmuş gıdaların alınması, mide kanseri riskini arttırmaktadır (69). Nitritler, doğal rengi korumak ve botulismus toksinini önlemek amacı ile işlenmiş bir çok et ürününde kullanılmaktadır. Mide içindeki nitritler karsinojenik nitrozaminlere dönüşerek mide kanseri riskini artırabilirler. C vitamini ve fenoller gibi fitokimyasalları içeren meyve ve sebzelerin diyetle yüksek miktarlarda alınması nitritlerin nitrozaminlere dönüşmesini geciktirmektedir.

Turşu, tütsülenmiş gıdalar, soya sosu, kurutulmuş ve tuzlanmış et ve balıkta yoğun olarak bulunan tuz komponenti mide kanseri etiolojisinde suçlanan diğer bir etkidir. Tek

başına tuz mide kanseri gelişme riskini % 50-80 oranında artırdığı belirtilmiştir (65, 66).Tuz, mide mukozası üzerine doğrudan hasar verici ve inflamasyon oluşturunca bir etki göstermektedir. Deneysel bir çalışmada, gastrik epitelyum hücrelerinin replikasyon hızını artırdığı, tuz alımı arttıkça hücrelerin mitotik aktivitelerinin de arttığı sıçanlarda gösterilmiştir (70).

Soya sosu fermente soya fasulyesi gibi yüksek oranda tuz yüklü soya ürünlerinin aksine taze soyanın kanser hücreleri üzerine antiproliferatif etki gösterdiği bilinmektedir (71).

Yüksek ısılarda pişirilen etlerde, çığ etlerde bulunmayan bir takım kimyasal maddeler açığa çıkmaktadır. Sığır, domuz, balık ve hindi etinde bulunan aminoasitlerle, kas yapısındaki bu etlerin içinde bulunan kreatinin molekülü arasında, yüksek ısı altında kimyasal bir reaksiyon sonucunda heterosiklik aminler adı verilen mutajen maddeler ortaya çıkmaktadır. Haftada 4 kez veya daha sık sığır eti tüketenlerde mide kanseri riskinin daha az oranda tüketenlere kıyasla daha fazla arttığı tesbit edilmiştir (72, 73). Isı, heterosiklik amin oluşumunda en önemli etkidir. Izgara ve yağda kızartma çok yüksek ısı gerektirdiğinden heterosiklik amin oluşumu bu yöntemlerle gerçekleşmektedir.

Mide kanserinin oluşmasında neden olduğu düşünülen diğer iki madde nitrit ve nitratlardır. Nitratlar kurutulmuş tahıllarda ve gıda koruyucularında bulunmaktadır. Nitritler gıdalar ile alınmakla birlikte genellikle nitratlardan oluşmaktadır. Nitritler amin ve amidler ile birleşerek nitrozamin ve nitrozamidleri (N-nitrozo bileşikleri) meydana getirirler ve bunların karsinojen olduğu sıçanlarda ispatlanmıştır (74). Bu maddelerin artışının hipoklorhidri ile birlikte olduğu bildirilmiştir (75). Bu maddelerin hayvanlarda kanserojen olduğu gösterilmiştir. Midenin hipo veya aklorhidri durumunda nitrit yapan bakterilerde artış olduğu gözlenmiştir.

C) Antioksidanlar ve Mikronütrienler

Metabolizma normal seyrinde işlerken serbest oksijen radikalleri açığa çıkmakta ve bunlar hücrelerdeki yağ, protein ve DNA yapısına zarar verebilmektedir. Antioksidanlar bu zararlı bileşikleri ortamdaki uzaklaştırmakta veya nötralize etmekte ve metabolizmanın devamlılığını sağlamaktadır. Başlıca; karotenoidler, vitamin C, vitamin E, polifenollerin

sayılabileceği bu antioksidanlar sebze ve meyvelerde bol miktarda bulunabilmektedir. Tüm bu antioksidanların, aralarında mide kanserinin de bulunduğu bazı kanser türlerinin gelişme riskini azaltabileceği öngörülmektedir. C vitamini reaktif oksijen metabolitlerini süpürücü etki gösterir ve böylece DNA hasarını azaltır (76). Mide sıvısı içindeki askorbik asit düzeyleri hem nitrat alımıyla hemde omeprazol tedavisi ile azalmaktadır (77).

D) Meslek

Kömür madeni işçileri, kauçuk ve asbestle ilgili çalışanlarda mide kanseri insidansında artış olduğu bildirilmiştir (78, 79).

E) Radyasyona Maruz Kalma

Radyasyon ve mide kanseri arasında kurulan bağa rağmen son yapılan çalışmalarda radyasyona maruziyetin böyle bir risk artışı taşımadığı bildirilmiştir (80, 81).

F) Epstein-Bar Virüs (EBV) Enfeksiyonu

EBV, lenfoid ve epitelyal kanserlerle birliktelik göstermektedir. Mide, meme ve hepatosellüler karsinomda EBV'nin birlikte görüldüğü ve patogenezlerinde rol oynayabileceği bildirilmiştir (82). Yoğun lenfositik infiltrasyon ve kötü diferansiye mide kanserleri ile ilgilidir. Genel mide adenokarsinomlarında % 7-10 oranında kanser dokusu içinde insitu hibridizasyon yöntemi ile saptanmaktadır. EBV ilişkili karsinom erkeklerde, midenin orta ve proksimalini tutmakta, parsiyel rezeksiyon sonrası gelişen mide kanserlerinde daha fazla oranlarda görülmektedir. EBV enfeksiyon beraberliği olan bütün olgularda, tüm kanser hücrelerinde virüs bulunmaktadır, bu da enfekte tek bir hücrenin proliferasyonunu düşündürmektedir. Tüm bu bulgular mide karsinomu patogenezinde virüsün etkisini düşündürmektedir (83).

G) Yaşanılan Fiziksel Çevre

Diyet alışkanlıkları, yaşanılan bölgedeki toprak ve içilen suda yüksek oranda nitrat bulunması en önemli çevresel etkenlerdir. Yaşamın erken dönemlerinde bir veya daha fazla çevresel faktörlere maruz kalmanın, intestinal tip mide kanseri gelişimine katkı sağladığını düşündürmektedir (22, 23).

H) Sigara İçimi

Olgu kontrollü çalışmalarda sigara içiminin risk faktörü olduğu kanıtlanmıştır. Genç yaşta sigara içimine başlayanlarda ve ağır içicilerde bu risk 2 katına yaklaşmaktadır (84, 85).

I) Alkol

Önceleri alkolün mide kanseri için bir risk faktörü olduğu düşünülüyorken son zamanlarda yapılan çalışmalarda değişik görüşler bildirilmektedir. Bir grup çalışmada risk faktörü olmadığı belirtilmişken (86, 87) diğer bir grup çalışmada proksimal kanserler ile ilişkilendirilmiştir (88).

I) Sosyoekonomik Durum

Sosyoekonomik düzeyin düşüklüğü, artmış mide kanseri oranı ile ilişkilendirilmiştir (89). Bununla birlikte yeterli hijyen sağlanamaması, H. Piloni enfeksiyonu yüksekliği, elverişsiz yaşam koşulları, taze gıda tüketiminin yetersiz oluşu da bu durumla beraberdir.

Tablo 2. Diyet ve Mide Kanseri İlişkisi

Mide Kanserine Karşı Koruyucu Etkisi Olanlar	Mide Kanseri Riskini Artıranlar
Sebze ve meyveler Antioksidanlar (Cvitamini, beta-karoten, alfa-tokoferol, selenyum) Polifenoller (Siyah ve yeşil çay) Fermente olmayan soya (soya sütü, soya fasulyesi, soya tohumu) Taze balık	Tuz Nitratlar Nitritler ve nitrozaminler Heterosiklik aminler (ızgara ve kızartma et) Fermente soya (soya sosu) Aflatoksin (küflenmiş buğdaygiller, çekirdek tohumları, Yağda kızartılmış yiyecekler, yağlı yiyecekler)

PREKANSERÖZ LEZYONLAR

A) Kronik Atrofik Gastrit ve İntestinal Metaplazi

Atrofik gastritte mukozal atrofi ve sellüler hiperproliferasyon birlikte dir. Kronik gastritte uzun süren iltihabi olay sonucu bezlerin tek tek hasarlanması ve bunun yerini bağ dokusunun alması ile atrofi gelişir. Atrofi sonucu mukoza incelir. Mide kanserli olguların % 80-90'ında atrofik gastrit söz konusudur. Atrofik gastritli olguların %10'unda 10-20 yıllık süreçte mide kanseri gelişmektedir. Mide karsinomu sıklığı gibi intestinal metaplazi sıklığıda yaşla doğru orantılı olarak artmaktadır. İntestinal tip karsinomlu midelerde, diffüz tip karsinomlulara göre intestinal metaplazi daha sıktır (90, 91).

B) Pernisiyöz Anemi

Pernisiyöz anemide görülen kronik otoimmün atrofik gastrit mide karsinomu için belirgin bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bu grupta mide kanseri prevalansı % 1-3'tür. Son araştırmalar karsinom riskinin otoimmün gastrit varlığında değil eşlik eden diyet faktörlerinden kaynaklandığını düşündürmektedir. Atrofik gastrit aklorhidriye sebep olur. Bu da lümeninde anaerobik bakterilerin çoğalmasına yol açar ve bunlarda gıdalardaki nitritleri karsinojenik nitrozo bileşikleri oluşturmak üzere metabolize ederler. İntestinal metaplazi, aklorhidri ve n-nitroza bileşiklerin oluşumu kanser gelişiminde sorumlu tutulmaktadır. Yapılan çalışmalarda mide karsinomlu olguların % 2'sinde pernisiyöz anemi olduğu gözlenmiştir. Pernisiyöz anemi zemininde intestinal tipte kanser riski 3-5 kat artmıştır (92).

C) Hipertrofik Gastrit (Menetrier Hastalığı)

Hipertrofik gastriti (Menetrier hastalığı) olan kişilerde mide kanseri riski yaklaşık %10 olduğu bildirilmektedir (93). Bu hastalarda hem intestinal hem de diffüz tipte mide karsinomu görülebilmektedir. Fakat bu hastalık nadir olarak görülür.

D) Polipler

Mide polipleri genel olarak hiperplastik ve adenomatöz polip olarak ikiye ayrılır. Genel olarak hiperplastik poliplerden kanser gelişmeyeceği kabul edilse de bu poliplerden de karsinom gelişebileceği gösterilmiştir. 1,5 cm' den büyük hiperplastik poliplerde karsinom riski artmaktadır (94).

Mide adenomları da kolon adenomları gibi adenom çapının 2 cm' den büyük olması durumunda karsinom riski taşır. Gastrik adenomlardaki malignite riski çeşitli çalışmalarda farklı olarak bildirilmiştir. Bildirilen en yüksek risk % 11'dir (95).

E) Postgastrektomi

Selim lezyonlardan dolayı yapılan gastrektomilerden sonra mide kanseri insidansı artmaktadır (96). Daha çok Billroth II operasyonundan sonra görülen remnant mide kanseri süreye doğrudan ilgilidir (97). İlk ameliyatın yapıldığı yaşın ve ameliyattan sonra geçen sürenin kanser oluşumunda önemli olduğu, özellikle postoperatif 20 yıldan sonra risk arttığı vurgulanmıştır (98).

Gastrektomi sonrası atrofik gastrit ve intestinal metaplazi daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Remnant mide kanserinin safra ve pankreas salgıları ile özel olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir (99).

F) Gastrik Displazi

Displazi hafif, orta ve ağır olmak üzere üç aşamada değerlendirilmektedir. Fakat bu üç aşama şeklindeki sınıflama yeterli olmamaktadır. Bunun için yeni sınıflamalar önerilmektedir.

Displazi terimi prekanseröz lezyonu tanımlar. Ağır displazi erken mide karsinomlarında % 40-100, ilerlemiş mide karsinomlarında % 5-80, peptik ülserli vakalarda %1 oranında görülmüştür (100).

Prospektif çalışmalarda hafif derecedeki displazinin % 60-70 oranında gerilediği; orta derecede displazisi olanlarda % 10-15, ağır derecede displazisi olanlarda ise % 20-80 oranında karsinom geliştiği saptanmıştır.

Bu değerler eşliğinde displazinin takip ve tedavisi tartışmalar yaratmaktadır. Ağır displazi için sık aralıklar ile kontrol önerildiği gibi doğrudan cerrahi girişim de önerilmektedir (101).

G) Kronik Peptik Ülser

Geçmiş yıllarda gastrik ülserlerin % 10 oranında kansere dönüştüğüne inanılırdı. Endoskopik ve radyolojik tetkiklerdeki gelişmeler bu olguların çoğunun ülserle beraber görülen gastrik kanserler olduğunu göstermiştir (48). Kronik benign ülserler pratik olarak kanserleşmezler, ancak kansere bağlı ülserler benign görünümde olabilir ve bazen medikal tedavi ile geçici olarak iyileşebilirler. Mide ülserlerinde endoskopik biyopsi alınarak histolojik ayırım mutlaka yapılmalıdır. İlk biyopsi negatif olsa bile tedavi sonrasında ülserin durumu yeniden endoskopik olarak değerlendirilerek biyopsiler tekrarlanmalıdır. Son yıllarda geniş olgu katılımlı (cohort) çalışmalarda, gastrik ülser tanısı konulanlarda 9 yıl izlemde gastrik kanser gelişme risk oranı, (ratio) 1. 8 olarak saptanmıştır (102).

H) Helikobakter Piloni

Mide kanseri öncül lezyonu olduğu kabul edilen bakteri ile ilgili ayrıntılı bilgi yukarıda verilmiştir.

4. HİSTOPATOLOJİ

Gastrik karsinomlar, klinik ve patolojik özellikleri dikkate alınarak, yıllar içerisinde değişik biçimlerde sınıflandırılmışlardır. Geçmişten günümüze gelen bu sınıflamalar kronolojik sırasına göre:

- Borrmann sınıflaması 1926, (makroskopik görünümüne göre):

Tip I (polipoid), Tip II (ülser), Tip III (ülseroinfiltratif), Tip IV (İnfiltratif).

- Stout (Tümör Patolojisi Atlası) sınıflaması 1953, (makroskopik görünümüne göre):

Ülsero-vegetan, Penetran yayılan, Yüzeysel yayılan, Linitis Plastica,

Sınıflandırılmayan tip.

- Lauren sınıflaması 1965 (histolojik özelliklerine göre):

İntestinal ve Diffüz tip.

- Ming sınıflaması 1977 (büyüme şekline göre):

Ekspansif ve infiltratif.

- Gastrik Kanser için Japon topluluğu 1981:

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

- Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflaması 2000:

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

- İnvazyon derinliğine göre:

Erken Gastrik Karsinom, İlerlemiş (Geç) Gastrik Karsinom.

- Differansiasyon derecesine göre:

İyi Differansiye, Orta Derecede Differansiye, Az Differansiye.

- Tümör lokalizasyonuna göre:

Proksimal ve Distal

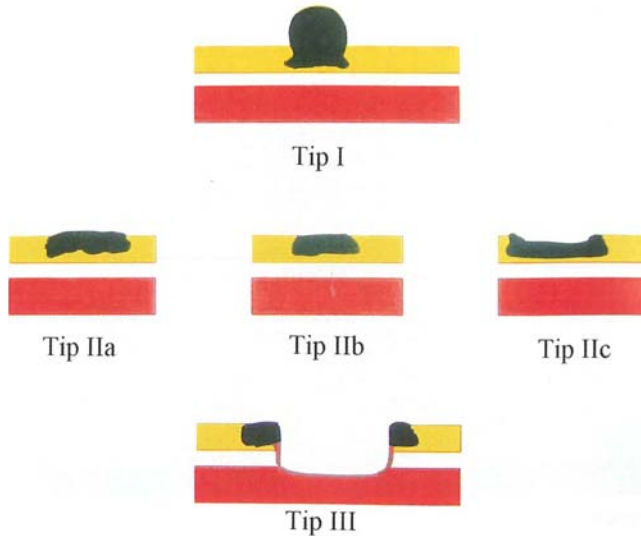
Erken Gastrik Karsinomların Makroskopik Klasifikasyonu

Erken mide kanseri için Japon Gastroenterolojik Endoskopi Derneği tarafından önerilen ve tüm dünyada kabul gören makroskopik klasifikasyon kullanılmaktadır (103).

- Tip I; Polipoid
- Tip II; Mukozal yüzeyin pürüzsüz olması ile karakterize olmuş süperfisyal tip.

Yüzeyden birkaç mm yükselmiş bir plak şeklinde olan tipi (Tip IIa). Mukozanın renginde sadece fokal bir değişiklik ile tanımlanmış olabilen flat tip (Tip IIb). Yüzeyden birkaç mm basılmış ve intakt veya minimal erode olmuş bir yüzeye sahip olan yüzeye göre deprese olmuş tip (Tip IIc).

- Tip III: Ülsere olan tip.



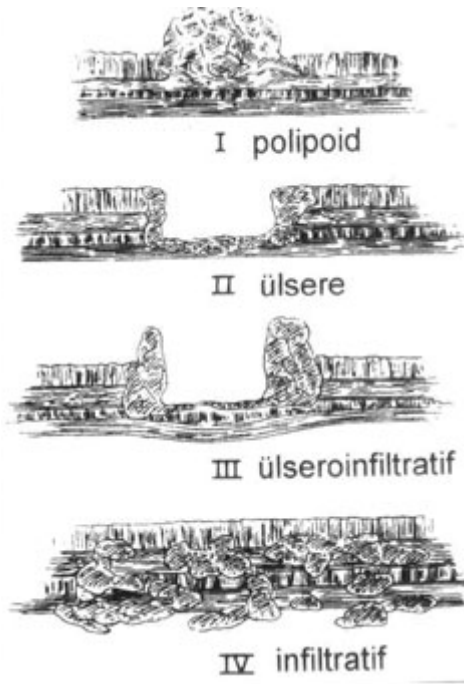
Şekil 1. Erken Mide Kanseri Makroskopik Sınıflama

Bu lezyonlar endoskopik olarak gözleendiği zaman, biyopsi yapıldığında yüksek bir kanser varlığı saptanmıştır.

İlerlemiş Gastrik Karsinomların Makroskopik Klasifikasyonu

İlerlemiş gastrik karsinomların makroskopik klasifikasyonunda ilk kez tanımlanan ve günümüzde de kullanılan Borrmann sınıflaması kullanılmaktadır (104).

- Tip I (Polipoid Karsinom): Ülserasyon içermeksizin nodüller, geniş tabanlı, polipoid bir lezyondur.
- Tip II (Ülsere Karsinom): Bir malign ülser veya kubbesinde bir ülserasyon bulunan fungiform tümörler.
- Tip III (Ülseroinfiltratif Karsinom): İnfiltratif bir tabana sahip ülsere tümör.
- Tip IV (İnfiltratif Karsinom): Mukozal bir kitle veya ülserasyon olmaksızın gastrik duvarın diffüz kalınlaşmasıdır.



Şekil 2. İlerlemiş mide kanserinde Borrmann sınıflaması

Endoskopide karşılaşılmış olan benign gastrik ülserlerin bütün kadranlarından multipl biyopsiler alınması gerekliliği vurgulanmıştır. Benign görünen ülserlerin %7'sinde histolojik olarak malignite saptanmıştır.

Erken Evre Mide Kanserlerinde Mikroskopik Özellikler

Hastaların büyük bir çoğunluğunun cerrahi tedaviden fayda görmesi ve ileri mide kanserlerinden yaşam sürelerinin dramatik olarak farklı oluşu nedeniyle erken mide kanserlerinin ileri mide kanserlerinden ayrımı önem taşımaktadır. Bu gruba boyutları ve

bölgesel lenf bezi tutulumuna bakılmaksızın lamina propria ve/veya submukozaya invazyon gösteren tümörler dahil edilmektedir.

Endoskopik inceleme yönteminin gelişmesi ve mide kanseri riski yüksek olan popülasyonlarda asemptomatik hastalarda bile endoskopik tarama yönteminin uygulanması ile bazı ülkelerde erken mide kanserinin insidansı % 30-50' lere yükselmektedir. Tümörlerin % 10'u multisentriktir. Sıklıkla midenin distalinde, küçük kurvatur boyunca yerleşim gösterirler. Genellikle 2 cm veya daha küçük boyutta karşımıza çıkmakla birlikte 8 cm boyuta ulaşan olgular da mevcuttur. Histolojik incelemede tüm karsinom tipleri görülebilir. İntramukozal tümörlerin yüksek gradli displazi ile ayırımında güçlüklerle karşılaşılabilir.

İleri Evre Mide Kanserlerinde Mikroskopik Özellikler

Mide mukozasının hücresel çeşitliliği ve tümörlerin önemli bir kısmının intestinal metaplazi zemininde gelişmesi, bu tümörlerin oldukça geniş morfolojik spektrum göstermesine neden olmaktadır. Müköz boyun bölgesinde bulunan proliferatif hücreler iki yönde differansiasyon göstererek hem yüzey epitel ve foveolar bölge hücrelerinin, hem de alt mukozadaki bez epitel hücrelerinin gelişiminde kök hücre görevi üstlenmektedir. Bu da tümörlerin heterojen karakterde olmasına yol açmaktadır.

Özellikle epidemik bölgelerde intestinal metaplazinin eşlik ettiği tümörlerde morfoloji, intestinal epitel hatırlatır niteliktedir. Mide tümörlerinin histolojik sınıflandırılmasında günümüze kadar pek çok sınıflama ortaya atılmış olmakla birlikte, hiçbiri tümörlerin fenotipik ve genotipik özelliklerini tam anlamıyla yansıtmamaktadır. Bunlardan günümüzde kullanılanları Lauren (105) ve WHO (106) sınıflamalarıdır.

Lauren Sınıflaması

1965 yılında ortaya atılan ve kabul gören bu sınıflamaya göre temel olarak tümörler intestinal ve diffüz olmak üzere iki gruba ayrılırlar.

Mide tümörlerinin % 70'i intestinal tiptir. Lauren sınıflamasına göre tümörlerin yaklaşık % 25'i hem intestinal hem diffüz tümör özellikleri içermekte olup bu tümörler diffüz gruba alınmaktadır.

Geniş alanda intestinal tip, fokal alanda diffüz tip morfoloji içeren tümörlerde bu sınıflamanın tam anlamıyla uygulanması problem oluşturmaktadır.

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

İntestinal tipte E/K oranı 2/1 olup, ortalama görülme yaşı 55'tir. Genellikle lümen içine doğru gelişen ve duvarı infiltre eden kitle oluştururlar. Tipik olarak intestinal metaplazi ve HP gastriti zemininde gelişirler. Diyet ve çevresel faktörler intestinal tip kanserin etiyolojisinde önemli rol alır.

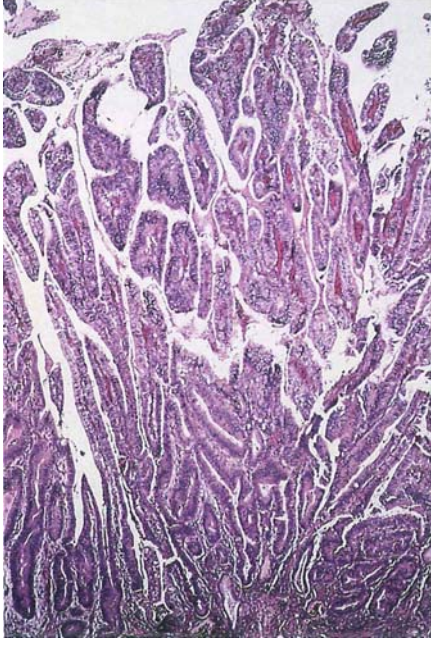
Diffüz tipte cinsiyet dağılımı eşit olmakta veya hafif kadın üstünlüğü görülmektedir. Hastalar intestinal tipe göre daha genç yaşta olup tanı aldıklarında ortalama yaş 48'dir. İntestinal tipe oranla HP gastriti ve intestinal metaplazi ile birliktelik düşüktür. Muhtemelen çevresel faktörlerle desteklenmiş genetik etiyolojik faktörler tümör oluşumundan sorumludur. Yaşam süresi intestinal tipe göre düşüktür.

WHO Sınıflaması

Bu sınıflamaya göre mide kanserleri dört temel gruba ayrılırlar:

Tübüler Adenokarsinom

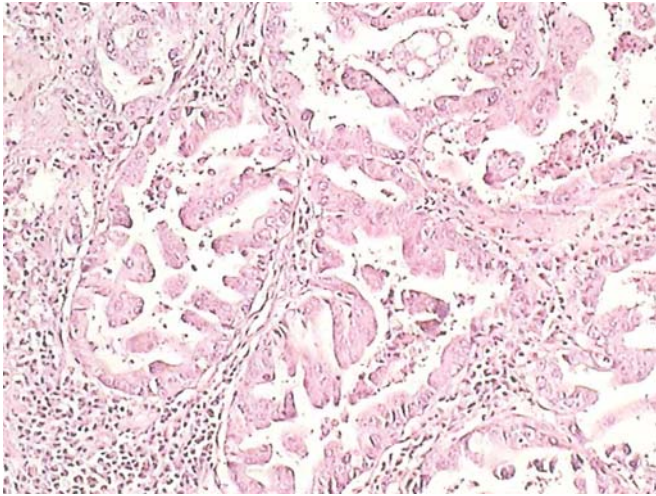
Tümör dilate, dallanan tübüler, asiniler ve solid yapılar şeklindedir. Papiller yapılar eşlik edebilir. Tümör hücreleri kolumnar, küboidal veya lümen içindeki müsine bağlı yassılaştırmış olabilir. Berrak hücreler görülebilir. Tümör stromasında belirgin lenfositik infiltrasyon olan az diferansiye ve poligonal tümör hücrelerinin bulunduğu durumlarda medüller karsinom (Lenfoepitelyoma benzeri karsinom) olarak adlandırılırlar. Bazen lenfoid stroma oldukça belirgin olur ve lenfoma ile ayırıcı tanı yapılması gerekir. Bu durumda immünohistokimyasal incelemede sitokeratin (CK) immünreaktivitesi önem kazanır.



Resim 1. Tübüler Adenokarsinom

Papiller Adenokarsinom

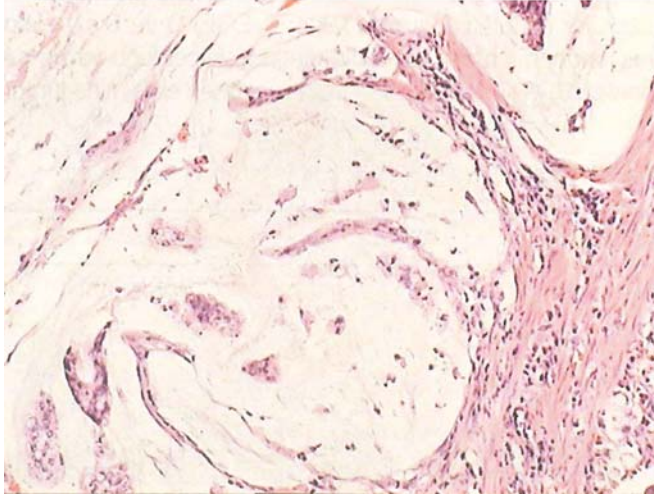
Tümör fibrovasküler bağ doku çevresinde dizilim gösteren silindirik küboidal hücrelerden oluşan parmaklı çıkıntılar şeklindedir. Bazı tümörlerde tübüler yapılar eşlik eder ve bunlar papillotübüler tümör olarak adlandırılır. Nadiren mikropapiller yapı bulunur.



Resim 2. Papiller Adenokarsinom

Müsinöz Adenokarsinom

Tümör içeren alanın yarısından fazlasında ekstrasellüler müsin gölleri bulunur. Tümör hücreleri müsin üreten kolumnar hücrelerle döşeli bez yapıları oluşturabilir ya da müsin gölleri içinde yüzer tarzda birkaç hücreli gruplar şeklinde karşımıza çıkar. Dağınık taşlı yüzük hücreleri bulunabilir, fakat bunlar hiçbir zaman baskın olmazlar.



Resim 3. Müsinöz Hücreli Adenokarsinom

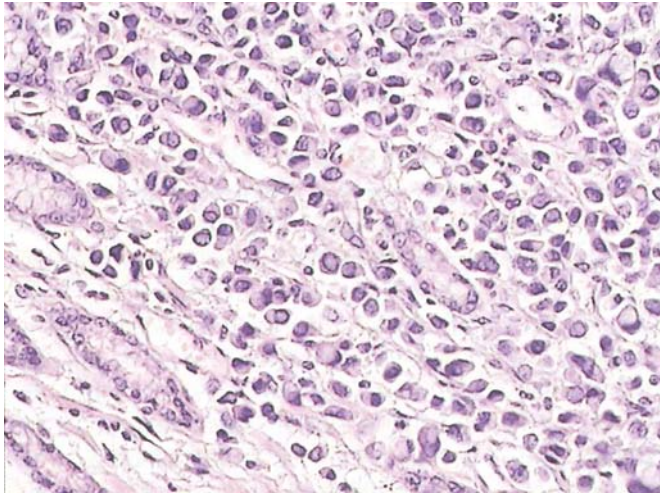
Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom

Tümör dokusunun yarısından fazlası intrasitoplazmik müsin içeren, izole yada gruplar oluşturan tümör hücrelerinden meydana gelir. Taşlı yüzük hücreli karsinom terminolojisine karşın intrasitoplazmik müsin içermeyen tümör hücreleri de görülebilmektedir.

Stromada desmoplazi genellikle belirgindir. Tümör hücreleri lamina propriayı genişleterek yayılım gösterir. Bazı olgularda tümör hücreleri oldukça seyrek ve tek tek dağılım gösterirler. Rutin hematoksilen eozin (H&E) boyalı kesitlerde hücreler rahatlıkla gözden kaçabilir. Bu durum, endoskopik biyopsilerin ve radikal materyallerde cerrahi sınırların sağlıklı değerlendirilmesini güçleştirir. Bu tip olgularda periyodik asit Schiff (PAS), alsian blue (AB), müsikarmen gibi konvansiyonel histokimyasal yöntemler yanı sıra CK antikoru ile immünohistokimyasal boyama gerektirebilir. Beş farklı tip tümör

hücresi karşımıza çıkabilir. Bunlar arasında en tipik olanı sitoplazma içindeki müsin nedeniyle nükleusları bir kenara itilmiş olan, yuvarlak şekilli taşlı yüzük hücreleridir. Sitoplazmalarında AB ile boyanan asit müsin bulunur. Bu hücrelerin dışında nükleusları ortada, mitoz içermeyen ya da seyrek mitotik aktivite gösteren histiosit benzeri hücreler, koyu eozinofilik sitoplazmalı, bir miktar sitoplazmik granül içeren, sitoplazmalarında PAS pozitif nötral müsin bulunan ufak hücreler, çok az miktarda müsin içeren ya da müsin içermeyen ufak hücreler ya da müsin içermeyen, iri anaplastik hücreler görülebilmektedir.

Taşlı yüzük hücreli lenfoma, lamina propria müsin varlığı, ksantom, dökülmüş ve ölü yüzey epitel hücrelerinin eşlik ettiği gastritler taşlı yüzük hücreli karsinomun ayırıcı tanısında akılda tutulması gereken lezyonlardır.



Resim 4. Taşlı Yüzük Hücreli Adenokarsinom

Nadir Görülen Tipler

Bu tümörler % 1 sıklıkta görülürler. Lauren ve WHO sınıflamalarının temel parçalarını oluşturmazlar.

Adenoskuamöz Karsinom

Hem adenokarsinom hem de skuamöz hücreli karsinom alanları içeren tümörler olup iki komponent arasında geçiş olabilir. Benign görünümde skuamöz epitel adaları içeren

tümörler ise adenoakantam (skuamöz metaplazi gösteren adenokarsinom) olarak adlandırılır. Biyolojik davranış adenokarsinom komponentinin diferansiyasyonuna bağlıdır.

Skuamöz Hücreli Karsinom

Bu tanı için tümörün tamamının mide mukazasında yer alması ve özofagus yayılımı olmaması gerekmektedir. Skuamöz hücreli karsinom tersiyer sifiliz, koroziv asit alımı ve uzun süreli siklofosamid tedavisine bağlı gelişebilir.

Pariyetal Hücreli Karsinom

Derin mukozal yerleşimli veya intramural nodül şeklindedir. Müsin ve nöroendokrin granül içermeyen eozinofilik granüler sitoplazmalı hücrelerin solid adalar ve bazen bez yapısı oluşturduğu tümörlerdir. Sitoplazmaları fosfotungstik asitlen (PTAH) ve Luxol fast blue ile pozitif boyanır. Prognozları klasik adenokarsinomdan daha iyidir (107).

Medüller Karsinom

Lenfoepitelyoma benzeri karsinom veya yoğun lenfoid stromalı az diferansiye karsinom olarak da adlandırılabilir. Olguların büyük bir kısmında Epstein Barr virüs (EBV) tanımlanmıştır. EBV eşlik etsin etmesin tüm medüller karsinomlar erkeklerde daha sık görülmektedir, her iki grup için anöploidi ve anormal ploidi sıklığı benzerdir. EBV eşlik eden olgularda eşlik etmeyenlere göre p53 mutasyonunun daha az oranda saptanması nedeniyle bu olgularda prognozun daha iyi olduğu vurgulanmaktadır (108).

İndifferansiye Karsinom

Herhangi bir yöne farklılaşmanın izlenmediği tümörlerdir. Lauren sınıflamasına göre sınıflandırılmayan grupta yer alır. Mide karsinomları içinde % 6 sıklıkta görülmektedirler. Nöroendokrin tümörler ve mikst tümörlerden ayrımı için immünohistokimyasal ve elektron mikroskopik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hepatoid Karsinom

Hem bez epiteli hem de hepatosit yönünde farklılaşma gösteren mide tümörleridir.. Belirgin safra sekresyonu olabilir. Hücrelerin sitoplazmalarında bol miktarda glikojen mevcuttur. Hyalen globüller bulunabilir. İmmunhistokimyasal incelemede alfa-fetoprotein (AFP), alfa1-antitripsin, alfa1-antikemotripsin, albümin, prealbumin, transferin yanı sıra kanaliküler poliklonal karsino embriyojenik antijen (CEA) immünreaktivitesi bulunur. Hepatoid karsinom tanısı için tek başına AFP pozitifliği yeterli değildir. Bu tümörler oldukça agresif seyirli olup yaygın venöz invazyon gösterirler.

Koryokarsinom

Nadir de olsa adenokarsinom ve koryokarsinomun bir arada olduğu mide tümörleri gözlenebilmektedir. Olguların 1/3'ü pür koryokarsinomlardır.

Koryokarsinomatöz komponent diğer organlarda görülen koryokarsinomlara benzer şekilde mono nükleer trofoblast ve sinsityotrofoblastlardan oluşur. Trofoblastik alanlardan adenokarsinom alanlarına geçiş gözlenebilir. İmmunhistokimyasal olarak β -hCG pozitifdir.

Karsinosarkom

Sarkomatoid diferansiyasyon gösteren karsinom olarak da adlandırılır. Oldukça nadir olan bu tümör genellikle yaşlı erkeklerde görülür. Bu tümörlerde klasik adenokarsinom komponenti yanı sıra iğsi hücreli sarkomatöz komponent eşlik eder. Nöroendokrin tümör özellikleri de görülebilmektedir (109).

Mide Karsinomlarında Evreleme

TNM KLASİFİKASYONU (WHO-2000)

1. Primer Tümör: Kanserin mide duvarına penetrasyonunun derecesini gösterir.

- X : Primer tümör değerlendirilemedi
- T0 : Primer tümör mevcut değildir
- Tis : İn situ Karsinom. Lamina propria invazyon göstermeyen intraepitelyal tümör
- T1 : Tümör lamina propria veya submukozada sınırlıdır
- T2 : Tümör muskularis propria veya subserozada sınırlıdır
- T3 : Tümör komşu dokulara (dalak, transvers kolon, diafragma, pankreas, abdominal duvar, adrenal bez, böbrek, ince barsak, retroperitoneum) invazyon göstermeden serozayı geçmiştir
- T4 : Tümör komşu dokulara invazedir

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

- NX: Regional lenf nodu tutulumu değerlendirilemedi.
- N0: Regional lenf nodu metastazı mevcut değildir.
- N1: Metastazlı regional lenf nodu sayısı 1-6 arasındadır.
- N2: Metastazlı regional lenf nodu sayısı 7-15 arasındadır.
- N3: Metastazlı regional lenf nodu sayısı 15'den fazladır.

3. Uzak Metastaz:

- MX: Uzak metastaz değerlendirilemedi
- M0: Uzak metastaz mevcut değildir.
- M1: Uzak metastaz mevcuttur.

Evre Grupları

Evre 0	Tis N0 M0
Evre IA	T1 N0 M0
Evre IB	T1 N1 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 N1/2/3 M0
	T1/2/3 N3 M0
	Herhangi T Herhangi N M1

5. KLİNİK

Mide Kanserleri genel olarak prognozu kötü bir hastalıktır ve klinik belirti verdiklerinde hastalar şifa şansını kaybetmişlerdir. Klinik bulgular tümörün yerine, hastalığın evresine ve metastazların varlığına bağlıdır.

Erken evre kanserlerde, yani tümörün invazyonunun mukoza ve submukozaya sınırlı olduğu durumlarda, hastaların büyük çoğunluğu bulgu vermemektedir. Özellikle Japonya gibi izlem protokolu uygulayan ülkelerde, erken mide kanseri, tüm mide kanserlerinin % 90'ını kapsarken, böyle bir protokol uygulamayan batı ülkelerinde % 20, bizim ülkemizde ise % 10 civarındadır.

Yapılan çalışmalarda, erken mide kanserinin % 80'inin asemptomatik hastalar olduğu tesbit edilmiştir. Semptom veren grupta ise en fazla dispeptik yakınmalar bulunmuştur (110). Bu hastalar antiasid ile rahatladıklarından tanı koyulması gecikmiştir. Dispeptik hastalarda alarm belirtilerine çok çok az rastlanmıştır.

İleri evre mide kanserinde ise klinik bulgular daha fazladır. Bu grupta asemptomatik hasta oranı % 5 den daha azdır. Hastaların büyük çoğunluğu iştahsızlık ve kilo kaybından yakınır (> % 95) (107). Erken doyma, epigastrik ağrı, disfaji, bulantı, kusma ve üst gastrointestinal sistem kanaması diğer bulgulardır (111). Semptomlar genellikle 3 aydan daha kısa sürelidir.

İleri evre mide kanserinde hemen daima lokal yayılım mevcuttur. Lokal yayılım; direkt invazyon ile çevre dokulara olurken, lenfojen yol ile de bölgesel lenf bezlerine olmaktadır. Küçük kurvaturdaki bir tümör gastrohepatik ligament ile karaciğer hilusuna, büyük kurvaturdaki tümör gastrokolik ligament yolu ile transvers kolona, ön duvardaki tümör büyük omentum ile karın ön duvarına, arka duvar tümörü küçük omentum, pankreas, aorta ve diğer damarlara, kardiya veya proksimal mide tümörü özofagus, diyafram ve karaciğer sol lobuna yayılabilir.

Lokoregional yayılım neticesinde safra yolları tutulumu neticesinde sarılık, kaşıntı, koyu idrar ve akolik dışkı saptanabilir. Mide büyük kurvatura yerleşmiş bir tümör, tranvers kolona direk invazyon yaparak gastrokolik fistül gelişmesine yol açabilir. Bu durum malabsorbsiyon bulguları, dışkıda sindirilmemiş gıdalar ve ağızda fekaloid koku (fekaloid halitozis) ile birlikte (112).

İleri dönem mide kanserlerinde uzak metastaz hastaların yarısında görülmekte ve karaciğer metastazları başı çekmektedir (% 40). Fizik muayenede sert, nodüllü, büyümüş karaciğer, laboratuvar bulgusu olarak alkalen fosfataz ve gama glutamil transferaz değerlerinde yükselmeler tesbit edilebilir. Akciğer metastazları ikinci sırada gelir. Kemik iliği ve peritona yayılım ise % 10 dolaylarındadır.

Fizik muayenede tesbit edildiğinde ileri evre mide kanserleri ile birlikte olan bulgular; uzak lenfojen yayılıma bağlı sol supraklavikular bölgede lenf bezi metastazı (Virchow nodulu), göbeğin ve etraf dokunun infiltrasyonu (Sister Mary Josef nodulu) ve sol aksiler lenf bezi metastazıdır (Irish nodulu). Diğerleri ise Krukeunberg tümörü olarak adlandırılan, periton boşluğuna dökülen tümör hücrelerinin overlere ekilmesi sonucunda gelişen metastaz ve Bloomer Rafi olarak adlandırılan, Douglas boşluğuna metastazı gösteren rektal tuşedeki basamak benzeri hisdir.

Paraneoplastik sendromlar ise tümörün kendisinin veya metastazlarının salgıladığı sitokinlere bağlı olarak ulaşmaktadır. Bunlar arasında Trousseau sendromu (periferik tromboflebitler ve buna bağlı trombotik olaylar), aksillada hiperpigmente lezyon (akantozis nigrikans), membranöz glomerulonefrit ve buna bağlı nefrotik sendrom, yaygın damar içi pıhtılaşması, nöropatiler, milroanjiyopatik hemolitik anemi, ani başlayan sebaroik keratoz, kaşıntı ve dermatomyozit sayılabilir. Özellikle Trousseau sendromu ve akantozis nigrikans saptandığında visseral organ malignensileri için ileri araştırma yapmalıdır (113,114,115).

Tümörün lokalizasyonuna göre de klinik değişebilmektedir. Özellikle kardiya yerleşimli tümörlerde katı gıdalara karşı disfaji gelişebilir (116). İleri evre antral tümörler pilor obstruksiyonu ile birlikte olabilir. Diffüz mide kanserleri ise genişleme yeteneğinin kaybolmasından dolayı erken doyma ile beraberdir (117).

Tablo 3. Mide Kanserinde Erken ve İleri Evre Klinik Bulgular (110)

Klinik	Erken Mide Kanseri	İleri Evre Mide Kanseri
Asemptomatik veya sessiz	% 80	% < 5
Peptik ülser sendromları	% 10	% 20
Bulantı veya kusma	% 8	% 30
İştahsızlık	% 8	% 30
Erken doyma	% 5	% 20
Karın ağrısı	% 2	% 50
Kanama	% <2	% 20
Kilo kaybı	% <2	% 60
Disfaji	% <1	% 25
Ele gelen kitle	-	% 5

6. TEDAVİ

A) Cerrahi Tedavi

Mide kanserinde şifa bulma şansı ancak küratif cerrahi rezeksiyon ile mümkündür. Küratif rezeksiyon, peritoneal ve uzak organ metastazı olmayan hastalarda patolojik metastaz yapmış lenf bezlerinin tamamının, mide piyesi ile birlikte ve temiz cerrahi sınırlarla çıkarılmasıdır.

Japon Mide Kanseri Araştırma Cemiyeti (The Japanese Research Society for the Study of Gastric Cancer, JRSGC) tarafından, mide kanserinin patolojik değerlendirilmesinde bazı temel kurallar belirlendi (118). Bu kurallar Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (The American Joint Committee on Cancer) ve Kansere Karşı Uluslararası Birlik (The International Union Against Cancer) tarafından da kabul edildi (119). Böylece mide kanserinin evrelemesinde ve takibinde tek bir kaynak belirlendi.

JRSGC'ye göre midenin lenf bezleri 16 grupta toplanmakta ve istasyonlarına göre N1'den N3'e kadar sınıflandırılmaktadır. Lenf bezlerinin bu sıralamasına paralel olarak, lenf bezi diseksiyonlarında D0' dan D3' e kadar ayrılmaktadır.

D0 diseksiyon N1 grubu lenf bezlerinin tamamını diseke edilmediğini, D1 diseksiyon N1 grubunun tamamının diseke edildiğini, D2 diseksiyon N1 ve N2 grubu lenf bezlerinin tamamının diseke edildiğini, D3 diseksiyon N1, N2 ve N3 grubu lenf bezlerinin tamamının diseke edildiğini ifade etmektedir.

Mide kanserinde sağ kalım üzerinde önemli faktörlerden bir tanesi de lenf noduna tümör infiltrasyonudur. No olan hastalarda 5 yıllık sağ kalım % 85-90 düzeyinde iken, N 1 grubunda % 60-70, N 2 grubunda % 30-33 ve N 3 grubunda ise % 10-17' lere düşmektedir (120). ABD ve Japon literatürünün karşılaştırıldığı çalışmada; ABD de vakaların çoğunluğunun ileri evrede olduğu, oysa Japonya'da daha sıklıkla evre 1 mide kanserleri

cerrahisi yapıldığı ve tüm evrelerde 5 yıllık sağ kalım oranlarının Japonya’da daha yüksek olduğu belirtilmektedir (121).

Batılı cerrahlar D1 diseksiyon ile D2 diseksiyonu karşılaştırdıklarında, D2 diseksiyonun hem morbiditesinin hem de mortalitesinin D1 diseksiyona göre daha yüksek olduğunu, buna karşın sağ kalım açısından farkları olmadığını bildirmektedirler (122). Sadece mukoza ve submukozaya sınırlı erken mide kanserlerinde D 1 lenf bezi diseksiyonu yeterli olabilir. (123). Buna karşın Sano ve ark’ ları, lenfografi ile yaptıkları çalışmada , hastaların % 13 ‘ünde N1 grubu lenf bezlerine metastaz olmaksızın N 2 grubu lenf bezlerine metastaz saptandığını ve D 2 lenf bezi diseksiyonunun küratif mide kanseri cerrahisinde standart olması gerektiğini belirtmektedirler (124).

Japonyada tüm cerrahlar mide kanserinde D2 rezeksiyonu rutin olarak kullanmaktadırlar (125).

Türkiye ‘de bazı merkezlerde yapılan retrospektif çalışmalarda D2 diseksiyon ile D1 arasında morbidite yönünden fark bulunmamış olmakla birlikte D2 diseksiyon geçirenlerde sağ kalım belirgin olarak daha uzun bulunmuştur.

Paraaortik lenf bezi diseksiyonunun profilaktik olarak yapıldığı hastalarda sağ kalımın arttığı yönünde bildiriler olmakla birlikte (126,127), genel olarak D3 lenf bezi diseksiyonunun sağ kalıma etkisi olmadığı yönünde uzlaşmıştır ve ayrıca bu diseksiyon artmış pankreatik fistül, şilöz fistül ve akciğer komplikasyonları ile birlikte (128,129).

Mide kanseri cerrahisinde bir başka önemli nokta, midenin ne kadarının alınacağıdır. Rutin olarak total gastrektomi yapılmasını önerenler olmakla birlikte (130) tüm mide kanserlerine total gastrektomi yapmanın morbiditeyi arttırdığı fakat sağ kalımı arttırmadığı belirtilmektedir. Bu nedenle temiz cerrahi sınır elde etmek koşuluyla aşağıda belirtilen endikasyon varlığında total veya subtotal gastrektomi yapmaya karar verilmelidir (131).

Standart Subtotal Gastrektomi Endikasyonları

T1 tümör (1 cm'den daha fazla temiz cerrahi sınır elde etmek koşuluyla)

Sınırları belirgin T2 ve T3 tümör (3 cm'den daha fazla temiz cerrahi sınır elde etmek koşulu ile)

İntermediate veya infiltratif T2 ve T3 tümör (5 cm'den daha fazla temiz cerrahi sınır elde etmek koşulu ile)

Standart Total Gastrektomi Endikasyonları

Borrmann Tip 4 diffüz mide kanserleri

Sağ parakardiyal (1 nolu), sol parakardiyal (2 nolu) veya splenik hilus (10 nolu) lenf bezlerinden birinin makroskopik olarak pozitif olduğu tümörler

Subtotal gastrektomi şartını sağlamayan diğer tümörler

Japon Mide Kanseri Birliği (The Japanese Gastric Cancer Association, JGCA) 2001 yılında doktorlar için tedavi rehberlerini yayınladı (132). Bu rehberler; hastanın klinik tanısı ve klinik evresine göre uygun tedaviyi seçme olanağını sağlamakta, farklı uygulamalar ve uygun olmayan tedavileri önlemeye yardımcı olmaktadır.

Bu rehberlere göre tedavinin asıl hedefi, hastanın sağ kalımını uzatmaktır.

Tümör yükünün azaltılması, palyasyon sağlanması veya hayat kalitesinin iyileşmesi ise ikincil hedefleridir.

Klinik Evresine Göre Mide Kanserinin Tedavisi

Evre I kanserlerin tedavisi(T1N0, T1N0)

Mukozal karsinom olarak da adlandırılan evre I tümörlerde lenf nodu metastazı % 5'den azdır. Bu tanıdaki hastalara endoskopik ya da laparoskopik olarak sınırlı mide rezeksiyonu uygulanabilir.

Evre II kanserlerin tedavisi (T1 N2, T2N1, T3N0)

Tüm evre II kanserlerin tedavisi standart gastrektomidir. Standart gastrektomi, temiz cerrahi sınırlarla total veya subtotal mide rezeksiyonu ve ilaveten D2 lenf bezi diseksiyonudur.

Evre III A kanserlerin tedavisi (T2N2, T3N1, T4N0)

T ve N kategorisine göre; T2N2 ve T3N1 tümörlerde standart gastrektomi yapılır.

T4N0 tümörlerde ise tutulan organla birlikte genişletilmiş kombine rezeksiyon yapılır.

Çünkü T4N0 hastalarda makroskopik rezidüel tümör kalması (R1), rezidüel tümör kalmayanlara (R0) göre sağ kalımı belirgin olarak kısaltmaktadır. Yine bu evrede adjuvan veya neoadjuvan kemoterapi endikasyonu vardır.

Evre III B kanserlerin tedavisi (T3N2, T4N1)

Bu evrede de T ve N kategorisine göre T3N2 hastalarda standart gastrektomi,

T4N1 hastalarda ise R0 rezeksiyon elde edebilmek için genişletilmiş kombine rezeksiyon yapılır. Bu evrede adjuvan kemoterapi, neoadjuvan kemoterapi veya adjuvan radyoterapi endikasyonu vardır.

Evre IV kanserlerin tedavisi (N3, M1, CY1)

T evresi ne olursa olsun N3 hastalar, uzak organ metastazı olanlar (M1) veya sitoloji pozitif (CY1) hastalar evre IV olarak kabul edilir. N3 veya T4N2 hastalar hariç evre IV hastalarda sadece cerrahi ile kür sağlanamaz. N3 veya T4N2 hastalarda ise D3 diseksiyonla R0 rezeksiyon sağlanabildiği ve sağ kalımı arttırdığına dair yayınlar mevcuttur (132). Evre IV hastalarda cerrahinin dışındaki tedavi modelitelerinin sağ kalıma katkısı yoktur, ancak tümör yükünü hafifletme ve kısmen semptomları hafifletme etkisi olabilir. Genel durumu iyi anrezektabl hastalarda kemoterapi endikasyonu vardır.

Subtotal Gastrektomi

Subtotal rezeksiyonda midenin % 80 'nin rezeksiyonu gerekir. Küçük kurvaturda rezeksiyon sınırı kardianın yaklaşık 2 cm altında olmalıdır. Kalan fundus, dalak hilusundan gelen kısa gastrik arterler ile kanlanır.

Median insizyon ile batına girilir. Bilateral subkostal insizyonu tercih eden cerrahlar da vardır. Median insizyonun üst sınır ksifoidden başlayıp, hastanın fiziki yapısına göre göbeğin 2-3 cm altına kadar inebilir. İlk önce genel eksplorasyon yapılmalıdır. Karaciğer metastazı, omental implantasyonlar ve asit yapılacak operasyonun radikal olmayacağını göstergesidir.

Subtotal gastrektomi sadece midenin distal tümörlerine uygulandığından rezeksiyonun distal sınır pilorun mümkün olduğu kadar ötesinde olmalıdır. Piloru invaze

etmemiş mide kanserinde, pilordan itibaren 2-3 cm distalden duodenumu kesmek yeterlidir. Pilor direkt invazyon var ise, kesiyi 4-5 cm distalden yapmak gerekir.

Duodenum stapler ya da elle kapatılabilir.

Subtotal gastrektomide mide rezeksiyonu ve lenfadenektomi, total gastrektomideki gibi radikal olmalıdır. Sadece 2 numaralı, kardianın solundaki lenf ganglionları, lenf disseksiyonunun dışındadır. Küçük kurvaturdaki 1 nolu lenf bölgesi lenfadenektominin içinde yer alır. Lenf disseksiyonu duodenum güdüğü kapattıktan sonra gastroduodenal arter boyunca yapılmalıdır. Ana hepatik arteri bulmak kolay olduğundan daha sonra lenfadenektomiye buradan devam edilmelidir. Hepatik arter bifurkasyonunun ötesine kadar disseksiyona devam edilir. Sağ gastrik arter buradan bağlanır. Subtotal gastrektomide I ve II. lenf disseksiyonu bölgeleri dışında retropankreatik ve aort etrafındaki ganglionlara da lenfadenektomi uygulanmalıdır. Bunun için Kocher manevrası yapmak gerekir. Medialde sol gastrik arter ve ven disseke edilip çıkış bölgelerinden bağlanırlar. Arkada disseksiyon diafragmatik kruslara doğru devam edip, sol ve sağ frenik arterler bağlanır.

Büyük kurvatura da ise omentum majusun çıkarılması zorunludur. Bununla beraber transvers kolon mezosunun ön yaprağı ve pankreasın ön kapsülü de beraber çıkarılır.

İnce barsak retrokolik veya antekolik olarak getirilir. Alkalen reflüyü önlemek için Roux en Y gastrojejünostomi yapılması daha uygundur (133).

Total Gastrektomi

Total gastrektomide de median ya da bilateral subkostal insizyon ile batına girilebilir. Sol torakoabdominal insizyon da özofagogastrik bölge tümörleri için alternatif insizyondur.

İlk önce genel bir eksplorasyon yapılmalıdır. Hastalığın yaygınlığına göre küratif rezeksiyon yapılıp yapılamayacağına karar verilir.

Radikal küratif rezeksiyon kararı verilen vakalarda omentumun kolondan ayrılması ile rezeksiyona başlanır. Bu disseksiyon ile transvers kolon mezosunun ön yaprağına girilir. Eğer doğru planda gidiliyor ise hemen hemen kanama görülmeyecektir. Herhangi bir kanama yanlış plan olduğunu gösterir. Standart rezeksiyon pankreasın alt kenarına doğru devam edip pankreasın ön kapsülü çıkarılır.

Sağ gastroepiploik arter pankreasın inferior kenarında ortaya konur ve bağlanıp kesilir.

Disseksiyona pankreasın üst kenarında devam edilerek splenik arter ortaya konulur.

Kısa gastrik arterler dalağa yakın olarak bağlanıp, kesilirler. Bu noktada küçük omentumun karaciğer alt yüzünden disseksiyonu da kolaylaşır. Küçük kurvatur tarafı sağ özofagogastrik bileşkeye kadar serbestleştirilir.

Bu aşamada duodenum birinci kıtasının kesilmesi de kolaylaşır. Stapler ya da sütür materyalleri ile duodenum güdüğü kapatılabilir. Bundan sonraki disseksiyona porta hepatis üstünden başlanılabilir. Hepatik bifurkasyon ortaya konulup ana hepatik arter ile pankreasın üst kenarı arasındaki lenf nodu içerebilecek dokular çıkarılır.

Disseksiyona çölyak trunkustan devam edilir. Sol gastrik arter çölyak trunkustan çıktığı yerden bağlanır. Disseksiyona sağ krus boyunca çölyak trunkus temizlenir ve disseksiyon dalak hilusuna kadar hastalığın yaygınlığına bağlı olarak uzatılabilir. Dalak mümkün olduğu kadar korunmalıdır. Sol krus ve sol surrenalde gözden geçirilmelidir. Özofagogastrik bileşke mobilize edildikten sonra özofagusa klemp konulup mide ayrılır. Standart rekonstruksiyon Roux En Y metodudur. Jejunajejunal anastomozun en az özofagojejunal anastomozun 40 cm distalinde olması gerekir. 40-50 cm'de özofageal reflü en azdır. Özofagojejunostomi anastomozu sirküler uç stapler ya da elle yapılabilir. Her iki tekniğin birbirine üstünlüğü ve dezavantajı vardır.

Ameliyat sonrası nazogastrik tüpün konulması ve süresi ayrıca batın dreni konulması cerrahın yaklaşımına göre değişmektedir. Post 1. gün nazogastrik tüpü çeken ve eğer pankreas fistülü riski yoksa batın dreni koymayan yaklaşımlar da vardır (134).

B. Kemoterapi

Mide kanserinde tek potansiyel küratif tedavi yöntemi cerrahidir (135). Hastaların % 80'i ameliyat edilmekle birlikte küratif rezeksiyon oranı % 31-61 arasındadır (136). Küratif rezeksiyon sonrası 5 yıllık sağ kalım % 35-40 kadardır. Palyasyon amaçlı cerrahi sonrası ortalama sağ kalım 5-6 ay olup, hastaların çok azı 2 yıl yaşamaktadır (137). Hastalardaki yüksek risk ve kısa yaşam süreleri nedeni ile cerrahi dışındaki ek tedavilerinde kullanılması zorunlu hale gelmektedir.

İleri evre mide kanserlerinin tedavisinde, prognozun iyileştirilmesinde, operasyondan sonra ise mikrometastazları önlemek için kemoterapiye ihtiyaç duyulmaktadır. Yapılan tedavilerde kemoterapi rejimine bakılmaksızın, kemoterapinin sağ kalım üzerine olumlu etkileri olduğu tespit edilmiştir (138).

Mide kanseri evresi arttıkça adjuvan kemoterapi, radyoterapi veya kemoradyoterapiye başvurma sıklığı da paralel olarak artmaktadır. Adjuvan tedavi yöntemlerine başvurma oranlarının düşük olmasının bir nedeni, mide kanseri tanısı konmuş ve opere edilmiş hataların büyük kısmının 60 yaş üzerinde olmasıdır.

Lokal rekürrens sıklıkla mide yatağında ya da yakın lenf nodlarında olmaktadır. Bunun yanında anastomoz hattında, kalan mide dokusunda ya da duodenal güdükte de lokal rekürrens görülebilmektedir (139).

Mide kanseri tedavisinde standart kemoterapi rejimi bulunmamaktadır. Kemoterapi rejimleri içinde en sık kullanılan ajan fluorourasil olmaktadır. Tek ajan olarak da uygulanabildiği gibi, FAM (fluorourasil, doksorubisin, metotraksat), ELF (etoposid, lökoverin, fluorourasil) ve ECF(epirubisin, sisplatin ve sürekli infüzyon fluorourasil) kombine rejimlerinin önemli bir parçası olarak da kullanılabilir.

Mide kanserinde efektif adjuvan tedavi rejimlerinin bulunması için çok sayıda faz II ve faz III çalışması düzenlenmiştir. Metastatik mide kanseri tedavisinde ilk olarak 70'li yılların sonunda 5-fluorourasil (5-FU), doksorubisin ve mitomisin kombinasyonu kullanılmıştır.

5-fluorourasil (5-FU), doksorubisin ve mitomisin(FAM) rejimi dışında birçok kombinasyon da değişik meta-analizlerle değerlendirilmiş ve kemoterapinin tek başına adjuvan tedavide etkili olmadığı sonucuna varılmıştır. Rezeke edilmiş mide kanserinin adjuvan kemoterapi ile tedavisinde başarısızlığın temel nedenlerinden biri etkili kemoterapötik rejimlerin olmamasıdır. FAM ve benzeri kombinasyonlar genellikle % 35 dolayında yanıt oranı sağlamakta, tam yanıt oranı sadece % 2 civarında gerçekleşmekte ve maalesef kısa süreli olmaktadır.

C. Radyoterapi

Mide adenokarsinomlarının radyoterapiye (RT) orta derecede duyarlı olmaları ve mide çevresindeki organların (karaciğer, böbrek, medulla spinalis ve barsaklar) RT'ye

duyarlılıklarının farklı olmalarından dolayı mide ışınlamaları fazla uygulanmamış ve eldeki veriler sınırlı kalmıştır. RT uygulamalarını preoperatif, postoperatif, intraoperatif, lokal anrezektabil veya postoperatif kalıntı hastalık varlığında ve palyatif RT olarak gruplandırmak mümkündür (140).

Preoperatif Radyoterapi

Cerrahi olarak çıkarılabilecek mide tümörlerinde cerrahi öncesi RT ile tümörde küçülme sağlanarak cerrahi sırasındaki yayılmaların önlenmesi amaçlanmıştır. Üzerinde yapılan çalışmalarda gösterilen avantajına rağmen (141) preoperatif RT halen kabul görmüş bir tedavi olmayıp uygulanımı kemoterapi ile birlikte, lokal ileri, çıkarılamayacak veya sınırlı cerrahi yapılabilecek hastalarda önerilmektedir.

Postoperatif Radyoterapi

Erken evre, mukozada sınırlı tümörlerde gerek lenf bezi tutulumu gerekse lokal nüks nadir iken submukozayı tutmuş tümörlerde, lenf bezi metastazı %20 hastada görülmüştür (142). Lenf bezi metastazı gelişiminde risk faktörleri olarak tümörün histolojik diferansiyasyonu, boyut (>3 cm) ve lenfatik damar invazyonu bulunmuştur. Bu 3 risk faktörünün de olmadığı durumda lenf bezi metastazı %5'e düşmektedir.

Tam olarak çıkarılan mide kanserlerinde uzun yıllar boyunca RT uygulamasının etkinliği gösterilememekle beraber cerrahi sonrası özellikle lenf bezi veya seroza tutulumu olan hastaların yaklaşık %60'ında tümör yatağında, bölgesel lenfatiklerde, güdük veya anastamoz sınırında nüks görülmüştür (143,144)

Postoperatif RT ile ilgili faz II çalışmalara serozayı aşan, lenf bezi metastazı olan ve cerrahi sınırda tümör olan hastalar alınmış olup RT, 35-50 Gy arasındaki dozlarda 3Ü sahadan uygulanmış ve eş zamanlı olarak 5-fluorourasil (5-FU), adriamisin, mitomisin-C gibi kemote-rapötik ilaçlar verilmiştir (145,146). Çalışmalarda hasta sayıları az olup (23-57 hasta) 3 yıllık sağ kalım oranları %33-43 arasında değişmektedir.

Bu konuda prospektif, randomize bir çalışma yapan İngiliz Mide Kanseri Grubu, cerrahi olarak tam rezeksiyon yapılan 436 hasta cerrahi, cerrahi + RT ve cerrahi +

kemoterapi (KT) kollarına ayrılmış ve 5 yıllık sağ kalım oranları benzer bulunurken, lokal nüks sırasıyla %27, %10 ve %19 olarak görülmüştür (147, 148).

Günümüzde mide kanseri standart tedavisinde evre 1A (T1N0) hastalar için adjuvan tedavi önerilmemekte, evre 1B hastalardan lenf bezleri tutulumu olan (T1N1) veya yetersiz diseksiyon yapılmış (DO) hastalarda, postoperatif kemoradyoterapi önerilmektedir. Evre II ve III hastalarda ise cerrahi sonrası kemoradyoterapi önerilmiş ve standart tedavi olarak kabul görmüştür. Bununla beraber yan etkilerin azımsanmayacak derecede olması sebebiyle çalışma kriterlerine uyan seçilmiş hastalarda, deneyimli merkezlerde uygulanması gerekmektedir (149).

İntraoperatif Radyoterapi

Cerrahi sırasında, tümörlü bölgenin ışınlanması işlemidir. Bu teknikle tümörlü dokular normal dokulardan ayrılarak daha yüksek dozla ışınlanabilmektedir. Tek başına (çıkanlabilen tümörlerde tümör yatağına yönelik) veya eksternal RT ile beraber (çıkarılamayan tümörlerde, kalıntı tümör bölgesine yönelik) uygulanabilir. İntraoperatif RT'de ekipman ve ameliyathane şartları önemlidir. Bu konudaki en önemli çalışma Takahashi ve Abe'nin çalışmasıdır (150). Randomize çalışmada hastalar cerrahi ve cerrahi + İntraoperatif RT kollarına ayrılmışlar, RT 28-35 Gy dozda verilmiştir. 5 yıllık sağ kalım sonuçları değerlendirildiğinde evre I hastalarda anlamlı bir sağ kalım farkı görülmezken diğer evrelerde intraoperatif RT ile daha iyi sağ kalımlar görülmüştür.

Lokal İleri veya Postoperatif Kalıntı Hastalıkta Radyoterapi

Mide kanserinde asıl tedavi cerrahi olduğu için cerrahi yapılamayan veya cerrahi sonrası kalıntı hastalığı olan hastalarda sağkalım sonuçları oldukça düşüktür. Çeşitli çalışmalarda RT ve KT ile 5 yıllık sağkalım oranları %0-%20 arasında değişmektedir (151, 152). Bu evredeki hastalarda RT ile beraber tek ajan 5-FU uygulamalarının sağ kalımı arttırdığı ve daha iyi palyasyon sağladığı pek çok çalışmada gösterilmiştir (153, 154).

Lokal ileri inrezeke tabıl veya postoperatif kalıntı hastalıkta eş zamanlı RT ve 5-FU önerilmektedir. Hastaların performans durumuna göre sistemik KT ilave edilebilir.

Palyatif Radyoterapi

Mide kanserine bağlı gelişen lokal semptomlar olan tıkanma, ağrı, kanama ve safra kanalı tıkanıklıklarında RT kullanılabilir. Hastaların yaklaşık %50-%75'inde RT ile semptomlarda gerileme görülebilir (155). Sıklıkla 30 Gy/10 fr RT dozu uygulanmaktadır (156). Eğer hastaların performans durumu uygun ise RT ile beraber KT kullanımını cevap oranlarını arttırabilir (157,158). Palyasyon süresi ortalama 4-18 ay arasında değişmektedir (156,159).

Lokal semptomların dışında kemik ve beyin metastazlarında da palyatif RT (30 Gy) kullanılabilir.

D. Kemoradyoterapi

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

Kemoterapi bir kaç mekanizma ile radyasyonun etkisini arttırabilmektedir.

Radyasyonun hücredeki hedefi DNA yapısıdır. DNA hasarını çift sarmallı yapısını kırarak meydana getirmektedir. Tümör hücresi bu etkiyi DNA tamiri yaparak dengelemeye çalışmaktadır. DNA tamirini inhibe eden ilaçlar bu nedenle radyasyon etkisini potansiyalize edebilmektedirler. Hidroksiüre, fluorourasil, sisplatin ve irinotekan gibi kemoteropötikler DNA tamirini inhibe etmektedirler. Bunun yanında hücrelerin bazı hücre siklusu dönemlerinde radyasyona yanıtları daha fazla olmaktadır.

Radyoterapi ile en sık kombine edilen sitotoksik ajan fluorourasildir. Radyoterapi sırasında sürekli infüzyon şeklinde ya da aralıklı boluslarla verilmektedir. Yakın zamanda paklitakselin de radyoterapiyle kombinasyonunun efektif olduğu gösterilmiştir (159).

Kemoradyoterapinin etkinliğini inceleyen belki de en geniş çalışma Mc Donald ve ark. (160) tarafından planlanmıştır. Evre Ib- evre IV arası 556 Mo hasta randomize edilmiş, bir gruba adjuvan kemoradyoterapi uygulanmış, diğer gruba ise tedavi verilmemiştir. Kemoradyoterapide ajan olarak fluorourasil kullanılmış, radyoterapiden beş gün önce, radyoterapi sırasında, 1. gün, 4. gün, son üç gün ve radyoterapi sonrasında bir siklus daha verilmiştir. Radyoterapi olarak 45 Gy, 5 hafta sürede 25 fraksiyonda

uygulanmıştır. 3 yıllık sağ kalım oranları tedavi grubunda % 50, almayan grupta % 42,3 3 yıllık hastaliksız sağ kalım oranları tedavi grubunda % 48 ve tedavi almayan grupta % 31 olarak bulunmuştur. Tedavi grubu lehine sonuç bildiren tek çalışmaya olmasının yanında ciddi eleştirilere hedef olmuştur. En büyük itiraz operasyonlarda hastaların % 52'sine Do rezeksiyon ve yalnızca % 10'una D2 disseksiyon uygulanmış olmasından kaynaklanmaktadır. Bunun sonucunda yetersiz cerrahi uygulanmış grupta kemoradyoterapinin sağ kalıma katkısının olabileceği şeklinde yorumlanabilir.

Neoadjuvan Kemoterapi

Potansiyel olarak rezektabl mide kanseri hastalarında preoperatif kemoterapi etkinliğinin araştırıldığı çalışmalarda preoperatif kemoterapiye yanıtı prognostik bir faktör olduğu ve yanıt veren hastalarda 5 yıllık sağ kalımın vermeyenlere oranla iki kat daha fazla olduğu belirtilmiştir (161). Neoadjuvan kemoterapide metastatik hastalıkta etkinliği kanıtlanmış ilaçlar kullanılmaktadır. Yapılan bir faz 3 çalışmada neoadjuvan verilen grup ile verilmeyen grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (162). Konu ile ilgili daha fazla faz 3 çalışmaya ihtiyaç vardır.

Preoperatif Kemoradyoterapi

Preoperatif kemoradyoterapinin amacı tümör dokusunun küçültülerek R0 rezeksiyon yapılmasının kolaylaştırılması ve cerrahi manüplasyonlarla tümör hücrelerinin ekimi ve diğer alanlara implante olmasını engellemektir. Preoperatif kemoradyoterapi henüz deneysel aşamadır.

E. İntraperitoneal Kemoterapi (İPK)

Mide kanserinden sonra rekürenslerin yaklaşık yarısı mide yatağında ya da çevresindeki lenf nodlarından gelişmektedir (163,164). Bu durum operasyon sırasında yerleştirilen kateter aracılığı ile kemoterapötik ajanların intraperitoneal olarak verilmesi hipotezini doğurmuştur.

Halen uygulanmakta olan intraperitoneal kemoterapi yöntemleri, hipertermik ve normotermik olarak verilen; intraoperatif ve postoperatif kemoterapidir.

İPK'nin amacı kemoterapötik ajanların etkinliğini artırılmasıdır. İntraperitoneal yolun, intravenöz yola üstünlüğü peritoneal boşlukta yüksek ilaç konsantrasyon sağlanmasıdır.

Mide kanseri tedavisinde İPK uygulamasında en sık kullanılan ajanlar mitomisin-C, sisplatin ve fluorourasil'dir. Sisplatin, fluorourasil ve mitoksantron uygulanmasında yüksek peritoneal / plazma oranları elde edilebilmektedir. Bu ajanlar arasında en iyi doku penetrasyonunu sisplatin göstermektedir.

İPK içinde kullanılan tüm ajanlar için geçerli olabilecek bir durum metabolize olmadan ilacın sistemik dolaşıma geçmesidir. Bu durumda tümöre ilaç ikinci defa ulaştırılmış olmaktadır.

7. BULGULAR

Mide kanseri nedeni ile kliniğimizde son iki dekatta cerrahisi gerçekleştirilmiş 388 hasta çalışmamıza dahil edildi. Bunlardan 132 hasta 1990-1999 yılları (A periyodu), 256 hasta 2000-2009 yılları (B periyodu) arasında idi.

Mide kanserlerinin lokalizasyona göre ortalama görülme yaşı incelendiğinde; PMK'lerinde 62.9, O-DMK'lerinde 60.6 olarak tesbit edildi. Tümörün görüldüğü yaş grupları lokalizasyona göre değerlendirildiğinde her iki lokalizasyonda ve periyotta 60-69 yaş aralığında daha fazla tümör görüldü ($p<0.0005$). Lokalizasyona göre yaş grupları dağılımında istatistiksel olarak anlam görülmedi ($p=0.289$) (Tablo 4 ve Grafik 1).

Tablo 4. Mide Kanserlerinde Lokalizasyona Göre Yaş Aralıkları Dağılımı

Yaş Aralığı	Toplam		PMK	O-DMK	P Değeri
<40	27 (% 6.9)	<0.0005*	7 (% 7.1)	20 (% 6.9)	0.289**
40-49	44 (% 11.3)		6 (% 6.1)	38 (%13.6)	
50-59	80 (% 20.6)		18 (% 18.2)	62 (%21.4)	
60-69	132 (% 34.2)		38 (% 38.3)	94 (% 32.5)	
70+	105 (% 27)		30 (% 30.3)	75 (%25.6)	
Total	388		99	289	

*: Yaş aralığı dağılımının değeri

** : Lokalizasyonlar arası yaş dağılımının karşılaştırılması değeri

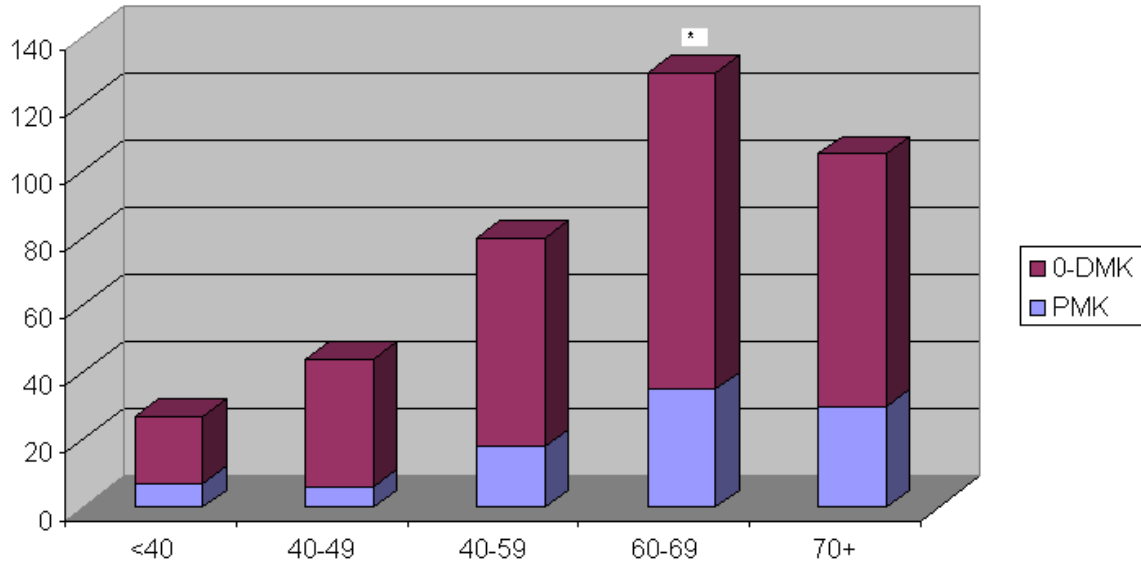
Periyodlara göre dağılım incelendiğinde her iki periyotta yaş aralığı dağılımında farklılık bulunmadı ($p=0.111$) (Tablo 5).

Tablo 5. Mide Kanseri Görülme Yaş Aralığının Periyodlara Göre Dağılımı

Yaş Aralığı	Toplam	A Periyodu	B Periyodu	P Değeri
<40	27 (% 6. 9)	11 (% 8. 3)	16 (% 6. 3)	0. 111**
40-49	44 (% 11. 3)	15 (% 11. 4)	29 (%11. 3)	
50-59	80 (% 20. 6)	21 (% 15. 9)	59 (%23)	
60-69	132 (% 34. 2)	55 (% 41. 7)	77 (% 30. 1)	
70+	105 (% 27)	30 (% 22. 7)	75 (%29. 3)	
Total	388	132	256	

*: Yaş aralığı dağılımının değeri

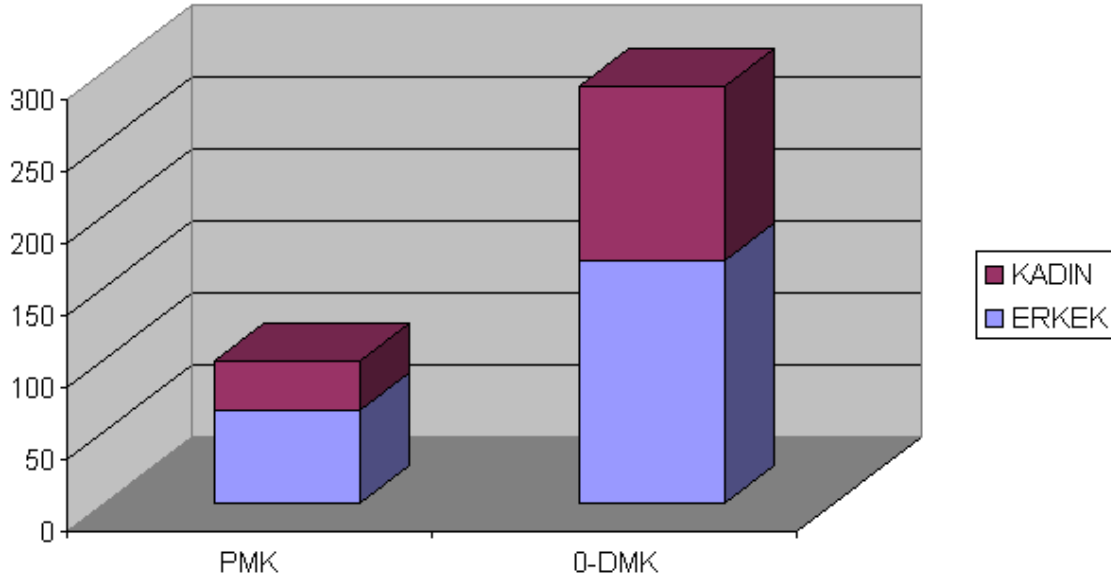
** : Periyodlar arası yaş aralığı dağılımının karşılaştırılması değeri



* :Her iki lokalizasyon ve periyodda en çok tümör görülen yaş aralığı (p=0.0005)

Grafik 1. Mide Kanserlerinin Lokalizasyona Göre Yaş Aralıklarında Görülme Sayıları

Cinsiyet açısından mide tümörü görülen lokalizasyonlar incelendiğinde; PMK 99 hastanın kadın erkek sayıları sırası ile 34-65 (% 34.3-% 65.7) ve O-DMK 289 hastanın 120-169 (%41.5-% 58.5) olup lokalizasyonlara göre tümör görülmesinin cinsiyetler arası farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0. 546) (Grafik 2). E/K oranı 1.52 olarak tesbit edildi.



Grafik 2. Mide Kanserlerinin Lokalizasyonlara Göre Cinsiyet Dağılımı

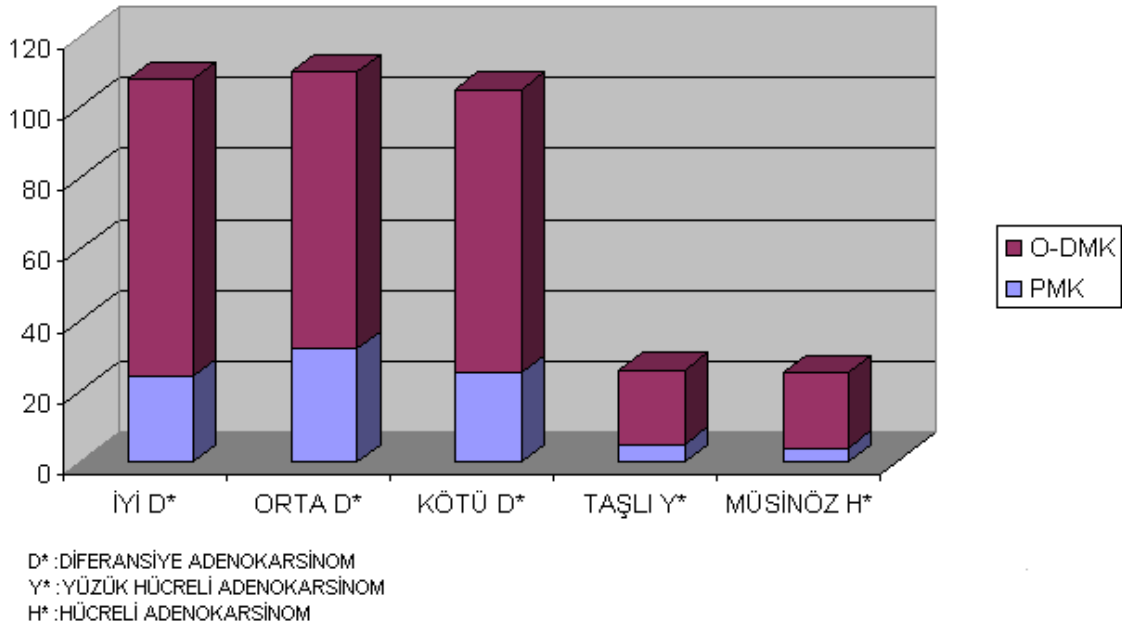
Mide kanserlerinde lokalizasyona bakılmaksızın son iki dekatta en fazla görülen histolojik tipler; sırası ile %27.8 ve 28.2 ile iyi ve orta derece diferansiye adenokarsinom oldu. PMK'lerinde en fazla orta derece diferansiye (%32.3), O-DMK'lerinde ise en fazla iyi diferansiye adenokarsinom (% 29) tesbit edildi. Taşlı yüzük hücreli adenokarsinom O-DMK'lerinde daha fazla yüzde ile görüldü (Tablo 6 ve Grafik 3). Histolojik tiplerin lokalizasyonlara göre görülme oranlarının istatistiğinde anlamlılık tesbit edilmedi ($p=0.5666$).

Tablo 6. Mide Kanserlerinde Lokalizasyonlara Göre Görülen Histopatolojik Tipler

Histolojik Tip	Toplam		PMK	O-DMK	P Değeri
İyi diff.	108 (% 27.8)	p=0.022*	24 (% 24.2)	84 (% 29)	0. 5666**
Orta diff.	110 (% 28.2)		32 (% 32.3)	78 (% 27.2)	
Kötü diff.	105 (% 27)		25 (% 25.2)	80 (% 28)	
Taşlı yüzük hücreli	26 (% 6.7)		5 (% 5.05)	21 (% 7.2)	
Müsinöz	25 (% 6.4)		4 (% 4.04)	21 (% 7.2)	

*: Histolojik tip dağılım aralığı değeri

** : PMK ve O-DMK'lerinin histolojik tiplere göre karşılaştırılmasının değeri



Grafik 3. Mide Kanserlerinde Görülen Histopatolojik Tiplerin Lokalizasyonlara Göre Görülme Sayıları

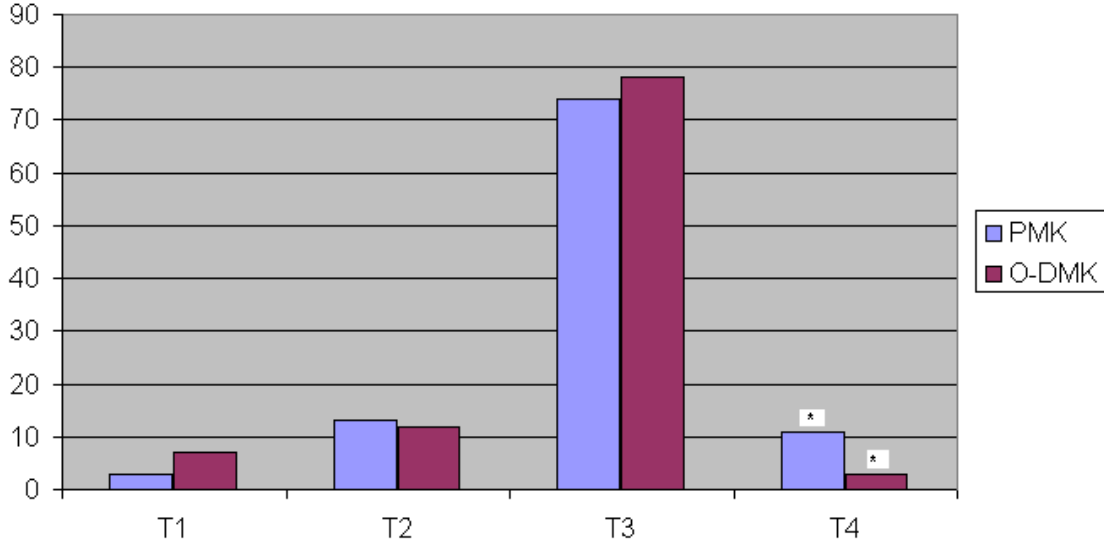
Mide tümörünün mide duvarına yaptığı invazyon derinliği, son iki dekatta genel olarak incelendiğinde en fazla görülen evre; T3 oldu ($p < 0.0005$). Lokalizasyonlar arası karşılaştırmada T4 evreli tümörler, PMK'lerinde daha fazla görüldü ($p = 0.013$). T3 tümörler PMK ve O-DMK'inde sırası ile %73.7 ve %78.2 idi (Tablo 7 ve Grafik 4).

Tablo 7. Mide Tümörlerinde Son İki Dekatta İnvazyon Derinliğinin Lokalizasyonlara Göre Görülme Değerleri

İnvazyon Derinliği	Toplam		PMK		O-DMK		P Değeri
T1	23 (%5.9)	p<0.0005*	3 (%3.1)	P<0.0005*	20 (%6.9)	P<0.0005*	0.013**
T2	48 (%12.3)		13 (%13.1)		35 (%12.1)		
T3	299 (%77)		73 (%73.7)		226 (%78.2)		
T4	18 (%4.6)		10 (%10.1)		8 (%2.8)		
Toplam	388		99		289		

* : İnvazyon derinliğinin dağılım değeri

** :İnvazyon derinliğinin PMK VE O-DMK'lerinde karşılaştırılmasının değeri



* değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.13)

Grafik 4. Son İki Dekatta PMK ve O-DMK'lerinde T Evrelerinin Görülme Oranlarının Karşılaştırılması

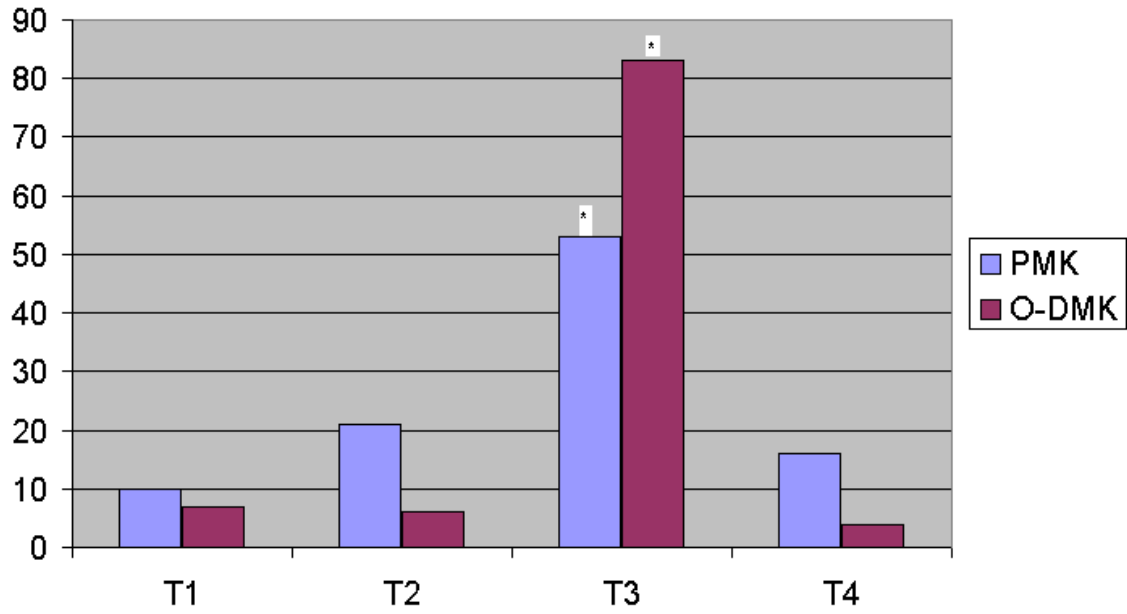
A periyodunda O-DMK'lerinin T3 evresinde PMK'lerinden daha fazla oranda görülmesi anlamlı olarak tesbit edildi ($p<0.011$). Genel toplamda en az T1, en çok T3 evrelerinde tümör görüldü ($p<0.0005$) (Tablo 8 ve Grafik 5).

Tablo 8. A Periyodunda İnvazyon Derinliğinin Lokalizasyonlara Göre Görülme Değerleri

İnvazyon Derinliği	Toplam	PMK	O-DMK	P Değeri
T 1	10 (%7.6)	2 (% 10.5)	8 (% 7.1)	P<0.0005*
T 2	11 (% 8.3)	4 (%21.1)	7 (%6.2)	
T 3	104 (% 78.8)	10 (%52.6)	94 (%83.2)	
T 4	7 (%5.3)	3 (%15.8)	4 (%3.5)	
Toplam	132	19	113	

*: İnvazyon derinliğinin dağılım değeri

** : İnvazyon derinliğinin PMK VE O-DMK'lerinde karşılaştırılmasının değeri



* değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.011)

Grafik 5. A Periyodunda PMK ve O-DMK'lerinde T Evrelerinin Görülme Oranlarının Karşılaştırılması

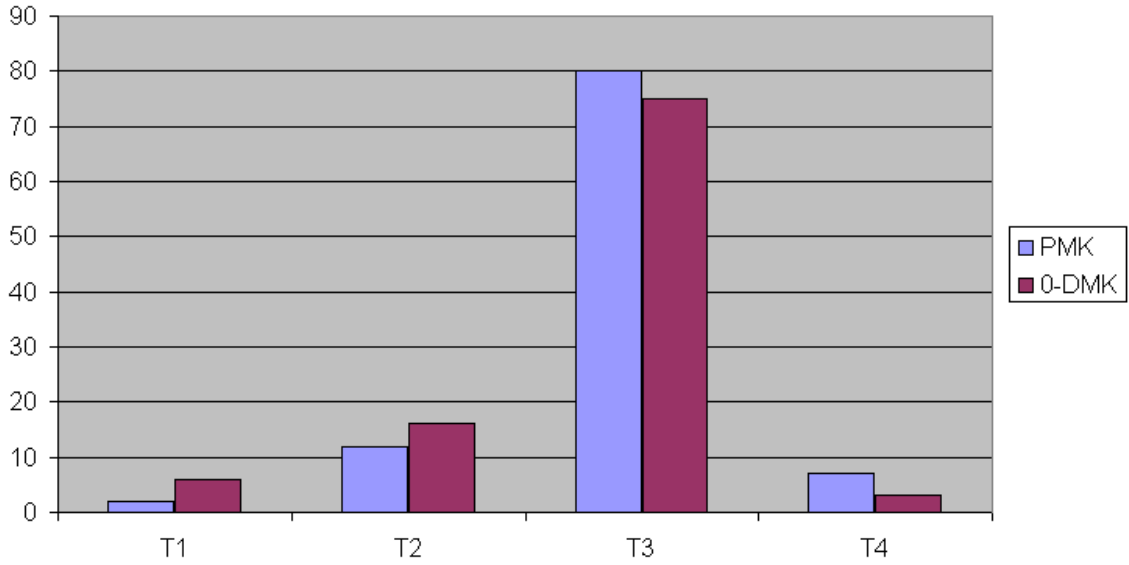
B periyodunda T3 tümör PMK'lerinde %81.1, O-DMK'lerinde %74.6 olarak tesbit edildi. Lokalizasyonlara göre T evresi dağılımında anlamlılık görülmedi (p=0.080). B periyodunda en az T1 ve T4 en çok ise T3 evresinde tümör görüldü (p<0.0005) (Tablo 9 ve Grafik 6).

Tablo 9. B Periyodunda İnvazyon Derinliğinin Lokalizasyonlara Göre Görülme Değerleri

İnvazyon Derinliği	Toplam		PMK		O/DMK		P Değeri
T 1	13 (% 5)	p<0.0005*	1 (%1.3)	P<0.0005*	12 (%6.6)	P<0.0005*	0.080**
T 2	38 (% 14.8)		9 (%11.8)		29 (%16.1)		
T 3	196 (% 76.7)		61 (%80.4)		135 (%75)		
T 4	9 (%3.5)		5 (%6.5)		4 (%2.3)		
Toplam	256		76		180		

*: İnvazyon derinliğinin dağılım değeri

** : İnvazyon derinliğinin lokalizasyonlara göre karşılaştırılmasının değeri



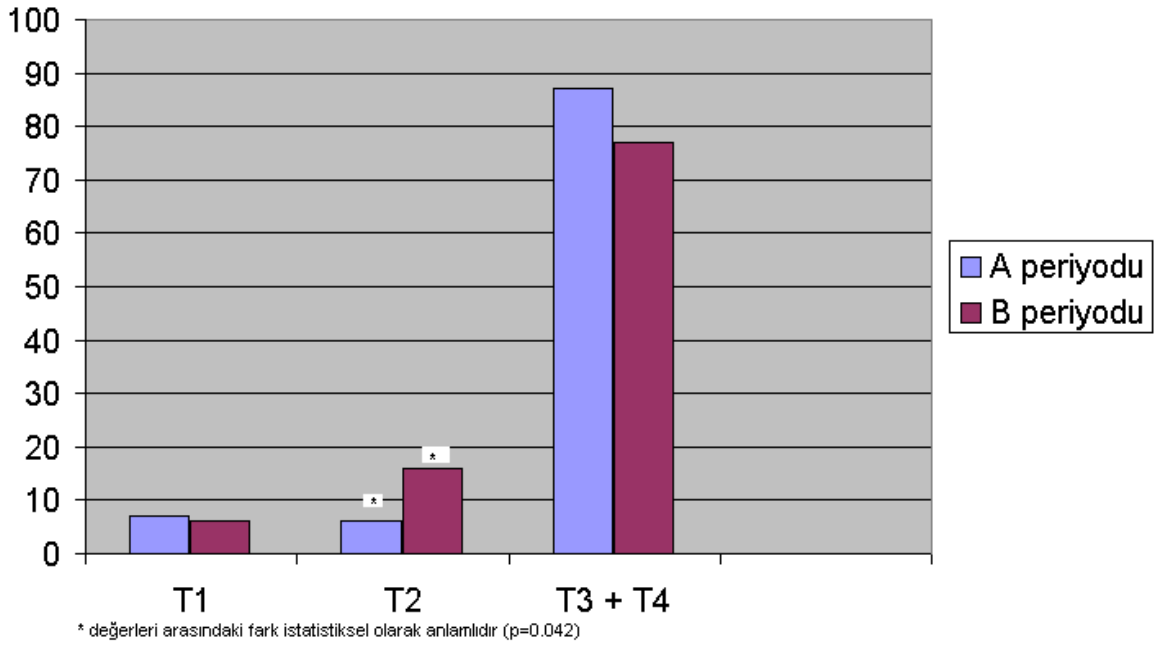
Grafik 6. B Periyodunda PMK ve O-DMK'lerinde T Evrelerinin Görülme Oranlarının Karşılaştırılması

Mide kanseri evrelerinin dekatlar ve lokalizasyonlar arası karşılaştırılması yapıldığında, PMK için sırası ile A ve B periyodunda T1 evreli tümör % 10.5 - % 1.3, T2 evreli tümör % 21.1-% 11.8, T3 ve T4 evreli tümör toplamı % 68.4- % 86.9 olarak bulundu ve T evresi dağılımında periyodlar arasında fark görülmedi.

O-DMK için ise sırası ile A ve B periyodunda T1 evreli tümör %7.1 ve % 6.6, T2 evreli tümör %6.2 ve %16.1, T3 ve T4 evre toplamı % 86.7 ve % 77.3 oldu ve O-DMK'lerinde B periyodunda daha fazla T2 evre tümör yakalanması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.042$) (Tablo 10 ve Grafik 7).

Tablo 10. Mide Kanseri Evrelerinin Dekatlar ve Lokalizasyonlar Arası Karşılaştırılması

T evresi	PMK		p=0.06	O-DMK		p=0.042
	A periyodu	B periyodu		A periyodu	B periyodu	
T1	2 (%10.5)	1(%1.3)	p=0.06	8(%7.1)	12(%6.6)	p=0.042
T2	4(%21.1)	9(%11.8)		7(%6.2)	29(%16.1)	
T3+T4	13 (68.4)	66(%86.9)		98(%86.7)	139(%77.3)	



Grafik 7. O-DMK'lerinin T Evrelerinin Görülme Oranlarına Göre A ve B Periyodlarında Karşılaştırılması

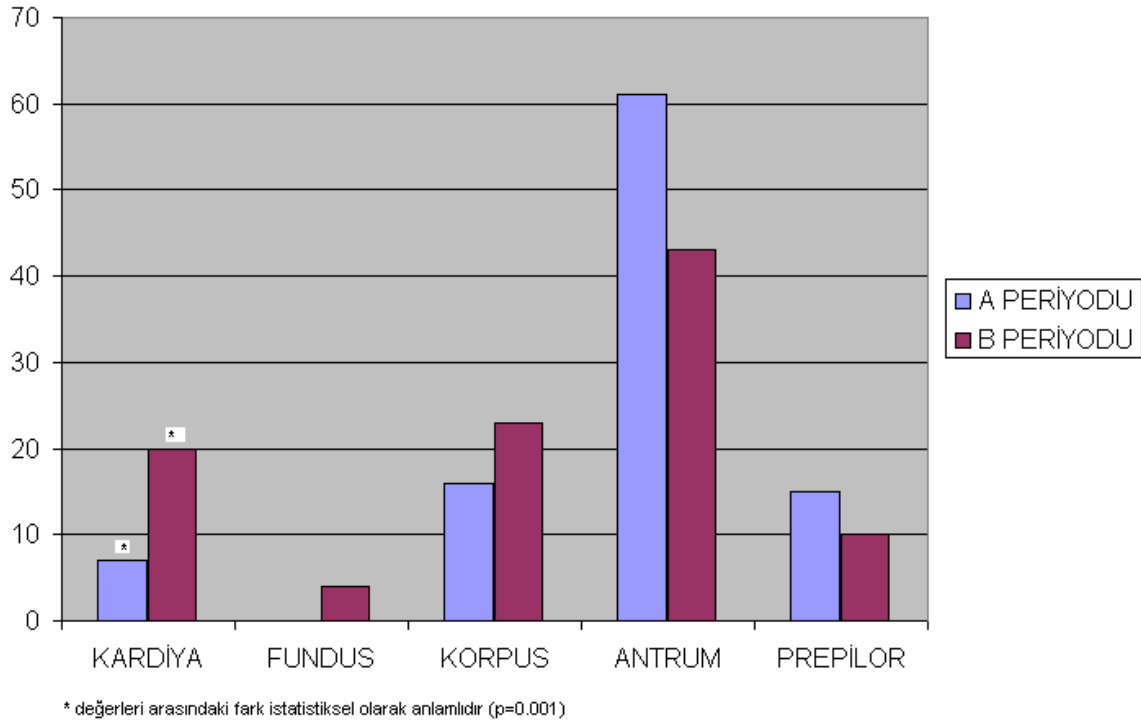
Mide kanserinin görüldüğü anatomik bölgelerin karşılaştırılmasında kardiya ve korpus tümörlerinde son dekatta artış görüldü (A periyodunda %7.6 kardiya ve %16.6 korpus, B periyodunda %19.5 kardiya ve %23 korpus). Her iki periyotta da en fazla görülen tümör bölgesi antrum olarak sabit kaldı Antrum; bütün hastalar göz önüne alındığında son 2 dekatta %49.7 ile en fazla mide tümörü görülen lokalizasyon oldu ($p<0.0005$) (Tablo 11 ve Grafik 8). Kardiya bölgesi tümörlerindeki son dekattaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$).

Tablo 11. Mide Kanserlerinin Midenin Anatomik Lokalizasyon ve Periyodlara Göre Görülme Değerleri

Lokalizasyon	Toplam	A Periyodu	B Periyodu	P Değeri
Kardiya	60	10 (%7.6)	50 (%19.5)	0.001**
Fundus	3 (%0.7)	0	3 (%1.2)	
Korpus	81 (%20.8)	22 (%16.6)	59 (% 23)	
Antrum	193 (%49.7)	81 (%61.4)	112 (% 43.8)	
Prepilor	46 (% 11.8)	19 (%14.4)	27 (% 10.5)	
Toplam	388	132	256	

*: Tümör görülme lokalizasyonlarının dağılım değeri

** : Tümör görülme lokalizasyonlarının periyodlara göre karşılaştırılması değeri

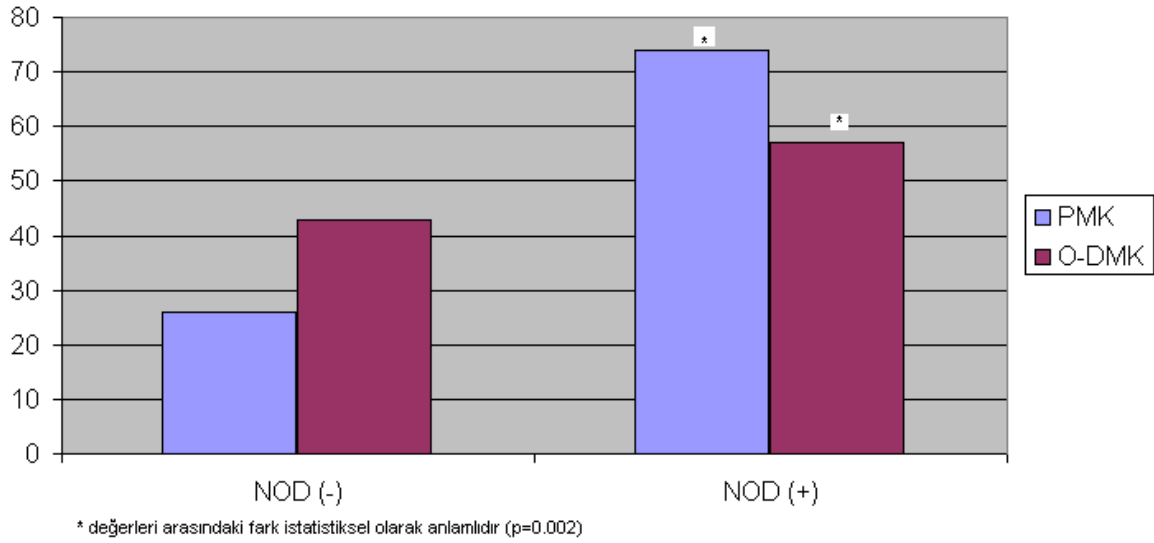


Grafik 8. Mide Kanserlerinin Görülme Lokalizasyonlarının Her İki Periyotta Karşılaştırılması

Mide tümörü ile invaze olmuş lenf nodu durumu değerlendirildiğinde genelde 95 PMK cerrahisi yapılan hastanın 25'inde lenf nodu negatif ve 70'inde lenf nodu pozitif; 293 O-DMK cerrahisi yapılan hastanın 126'sında lenf nodu negatif 167'sinde lenf nodu pozitif olarak tesbit edildi. PMK'lerinde son iki dekatta lenf nodu pozitifliği oranlarının O-DMK'lerine göre daha fazla olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.002$) (Tablo 12 ve Grafik 9).

Tablo 12. Mide Kanserlerinde Son İki Dekatta Lokalizasyona Göre Lenf Nodu İnvazyonu Bilgileri

LOKALİZASYON	TOPLAM	NOD NEGATİF	NOD POZİTİF	P DEĞERİ
PMK	95	25 (%26.3)	70 (%73.7)	0.002
O-DMK	293	126 (%43)	167 (%57)	
TOPLAM	388	151	237	



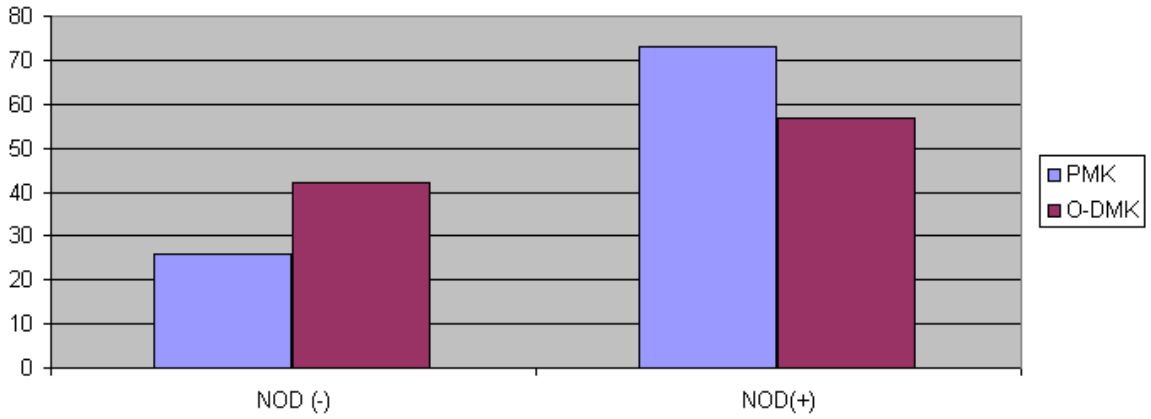
Grafik 9. Mide Kanserlerinde Son İki Dekatta Lokalizasyona Göre Lenf Nodu İnvazyonu Bilgileri

Periyodlara göre lenf nodu invazyonu incelendiğinde ; A periyodunda PMK görülen 19 hastanın 14'ünde ve O-DMK görülen 113 hastanın 65'inde lenf nodu invazyonu pozitif bulundu (Tablo 13 ve Grafik 10). B periyodunda ise PMK görülen 76 hastanın 55'inde lenf nodu invazyonu pozitif iken O-DMK görülen 180 hastanın 99'unda lenf nodu invazyonu pozitif bulundu (Tablo 14 ve Grafik 11). Bu sonuçlar incelendiğinde PMK'lerinin O-DMK'lerine oranla daha fazla lenf nodu pozitifliği göstermesi A periyodunda istatistiksel olarak anlamlı değilken (p=0.165), B periyodunda anlamlı bulundu (p=0.008).

Tablo 13. A Periyodunda Lenf Nodu İnvazyonu Durumu

LOKALİZASYON	TOPLAM	NOD NEGATİF	NOD POZİTİF	P DEĞERİ
PMK	19	5 (26.3)	14 (73.7)	0.165*
DMK	113	48 (42.5)	65 (57.5)	
TOPLAM	132	53	79	

*: A periyodunda PMK ve O-DMK'lerinin lenf nodu invazyonuna göre karşılaştırılmasının değeri.

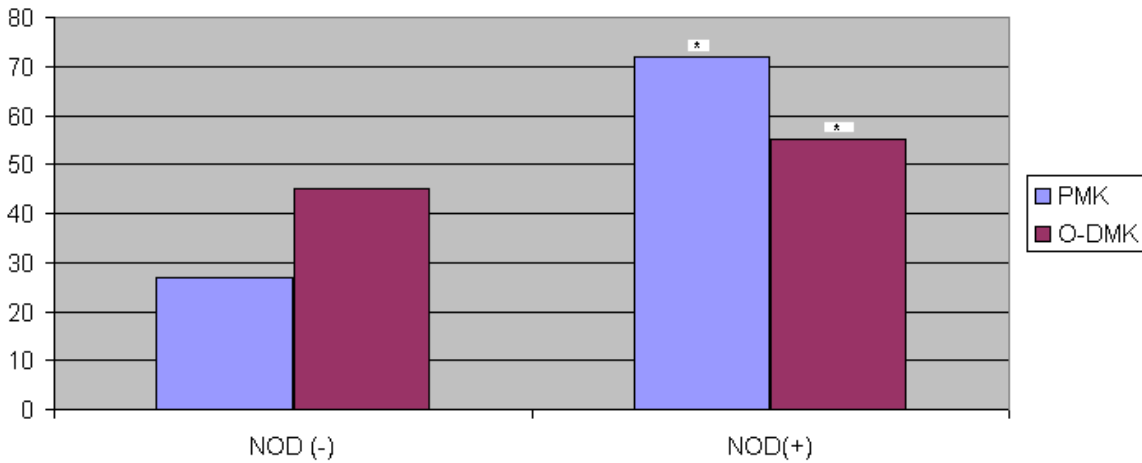


Grafik 10. Mide Kanserlerinde A Periyodunda Lokalizasyona Göre Lenf Nodu Bilgileri

Tablo 14. B Periyodunda Lenf Nodu İnvazyonu Durumu

LOKALİZASYON	TOPLAM	NOD NEGATİF	NOD POZİTİF	P DEĞERİ
PMK	76	21 (27.6)	55 (72.3)	0.008*
DMK	180	81 (45)	99 (55)	
TOPLAM	256	102	154	

*: B periyodunda PMK ve O-DMK'lerinin lenf nodu invazyonuna göre karşılaştırılmasının değeri. PMK'lerindeki nod pozitifliği oranının yüksek oluşu anlamlı bulunmuştur (p=0.008)



* değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.008)

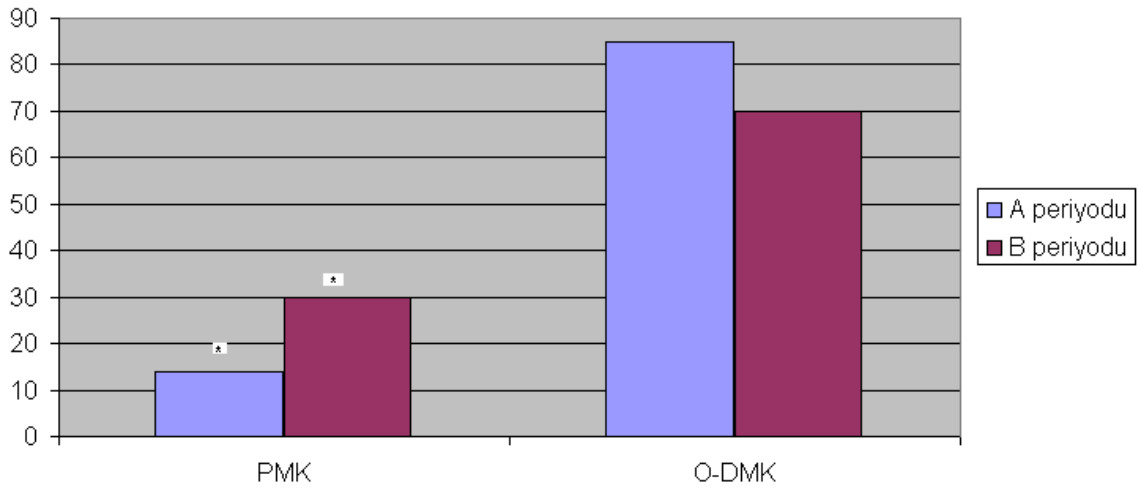
Grafik 11. Mide Kanserlerinde B Periyodunda Lokalizasyona Göre Lenf Nodu İnvazyonu Bilgileri

PMK ve O-DMK, son iki dekatta karşılaştırıldığında son dekatta PMK'lerinin görülme oranlarının arttığı tesbit edildi (Tablo 15). A periyodunda %14.4 olan PMK'lerinin B periyodunda %29.6 olarak görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.001$).

Tablo 15. Mide Kanserlerinin Periyodlara Göre Lokalizasyon Dağılımı

LOKALİZASYON	TOPLAM	A PERİYODU	B PERİYODU	P DEĞERİ
PMK	95 (%24.4)	19 (%14.4)	76 (%29.6)	0.001*
O-DMK	293 (% 75.6)	113 (85.6)	180 (%70.4)	
TOPLAM	388	132	256	

*: PMK ve O-DMK' lerinin A ve B periyodunda karşılaştırılmasının değeri. PMK' lerinin B periyodunda artışı anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$).



* değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.001$)

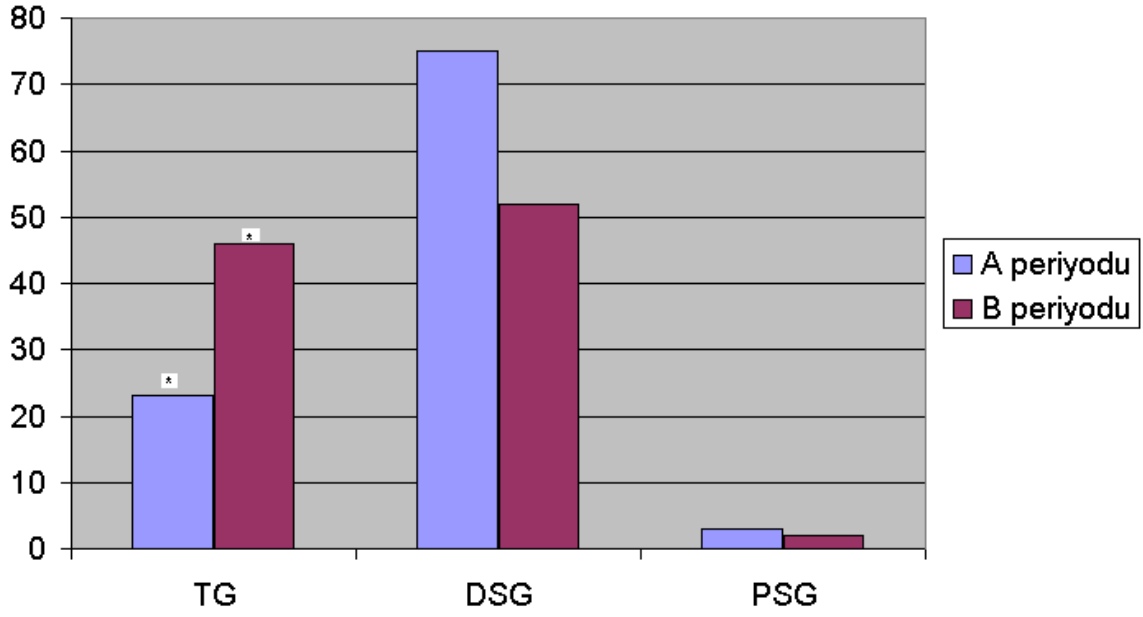
Grafik 12. Mide Kanserlerinde A ve B Periyodunda PMK ve O-DMK'lerinin Görülme Oranlarının Karşılaştırılması

Mide kanseri tedavisi için yapılan cerrahi metod incelendiğinde A periyodunda yapılan 132 ameliyatın 98'i (%74.2) DSG ve 31'i (%23.5) TG bulundu. B periyodunda yapılan 256 ameliyatın 134'ü (%52.3) DSG ve 118'i (%46.1) TG oldu. PSG; A ve B periyodlarında sırası ile 3 ve 4 adet yapıldı (Tablo 16). B periyodunda gözlenen TG oranlarındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$) (Grafik 11).

Tablo 16. Mide Kanserlerinde Son İki Dekatta Yapılan Cerrahi Metodlar

Yapılan Cerrahi	Toplam	A Periyodu	B Periyodu	P Değeri
DSG	232 (% 59.7)	98 (%74.2)	134 (%52.3)	0.001*
PSG	7 (% 1.8)	3 (%2.3)	4 (%1.6)	
TG	149 (% 38.40)	31 (%23.5)	118 (%46.1)	

*: Yapılan cerrahi metodların A ve B periyodunda karşılaştırılmasının değeri. TG'nin B periyodunda daha fazla yapılması anlamlı bulunmuştur (p=0.001).



* değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.001)

Grafik 13. Son İki Dekatta Yapılan Ameliyat Metodlarının Karşılaştırılması

8. TARTIŞMA

Mide kanseri tüm dünyada kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sıradadır. Her yıl tüm dünyada mide kanserine yaklaşık 870. 000 kişi yakalanmakta ve 650. 000 kişi bu kanser yüzünden ölmektedir (165). Gelişmiş ölkelerde insidansı azalmakla birlikte proksimal mide lokalizasyonunda görölen tümörlerde artış bildirilmektedir (166, 167, 168, 169). Gelişen cerrahi tekniklerle birlikte postoperatif komplikasyonlarının azalmasına rağmen prognozu kötüdür. Kötü prognoz; teşhiste gecikme, lokal ve sistemik nüks ile ilişkilidir. Erken mide kanseri ve Japonya'dan gelen veriler dışlanırsa mide kanserlerinde 5 yıllık sağ kalım % 25-40'dır (170, 171, 172). Hastalıkla ilgili Japonya'dan gelen verilerde 5 yıllık sağ kalım oranlarının % 90 ' larda olması , ölkede uygulanan tarama programları neticesinde hastalığın erken evrede yakalanma oranının yüksekliğine bağlanmıştır (173, 174).

Genel kabul proksimal midede görölen tümörlerin prognozunun orta ve distalde görölenlere nazaran daha kötü olduğu yönündedir fakat bunun kesin nedenleri açıklanamamıştır (166, 167).

Mide kanseri erkeklerde kadınlara oranla 1. 8 - 2 kat fazla görölmektedir. İnsidansı yaşla artmakla birlikte en fazla 6 ve 7. dekatta görölmektedir (5). Alici ve ark' ile Costa ve ark' nın sırası ile 138 ve 230 mide kanserli hastanın analizinde de E/K oranı 1.57 ve en fazla görölme yaşı 60 yaşından sonra olduğu (173, 174), Gaito ve ark' ın 1473 hasta ile yaptığı çalışmada yaşın bağımsız bir prognostik faktör olduğu belirtilmiştir (175).

Dong Yi ve ark' ın yaptığı çalışmada PMK için ortalama yaş 55. 2, O-DMK için 56. 7 bulunmuştur ve PMK' lerinin daha erken yaşta göröldüğü yönünde, istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmiştir ($p < 0. 03$) (176). Wilkinson ve ark' ın (88) yaptığı çalışmada; PMK' lerinin erkeklerde, daha erken yaşlarda ve 50-69 yaş arasında daha sık göröldüğü belirtilmiş olmakla birlikte PMK' lerinin daha ileri yaşlarda göröldüğü belirten çalışmalar da mevcuttur (177, 166). Hindistan'da yapılan bir çalışmada da PMK' lerinin erkeklerde

daha erken yaşlarda görüldüğü bildirilmiştir (178). Bizim çalışmamızda E/K oranı 1.52 ve her iki periyotta ve proksimal ve diğer bölgelerde en fazla görülme yaşı 60-69 yaş aralığı olarak bulundu ($p < 0.0005$).

Tümörün midedeki lokalizasyonuna göre yaş faktörü incelendiğinde PMK'lerinde ortalama yaş 62.9, O-DMK'lerinde ise 60.6 bulundu ve lokalizasyona göre yaş dağılımında istatistiksel olarak anlam görülmedi ($p=0.289$).

Bütün periyotlarda görülen kanser histolojik tipleri lokalizasyon farkı gözlemlenmesinin karşılaştırıldığında iyi, orta ve kötü diferansiye tipler birbirine yakın oranlarda görüldü. Lokalizasyona yönelik incelendiğinde PMK'lerinde en fazla görülen tip orta derece diferansiye adenokarsinom iken, O-DMK'lerinde iyi diferansiye adenokarsinom oldu. Taşlı yüzük hücreli form ise en az oranda görüldü. Tümörün lokalizasyonuna göre histolojik tip dağılımında istatistiksel olarak anlamlılık tesbit edilmedi ($p=0.5666$). Benzer çalışmalarda her iki lokalizasyonda da en fazla görülen histolojik tipin kötü diferansiye adenokarsinom olduğu belirtilmiş olup istatistiksel olarak tümörün lokalizasyonu ile histolojik tipi arasında anlam görülmemiştir (176).

Mide kanserlerinde; tümör dokusunun mide duvarına yaptığı invazyonun derecesi, hastalığın evresi, lenf bezlerinin metastaz yönünden durumu prognozu belirleyen en önemli faktörlerdir (179). Erken evrelerde prognoz iyi olmasına karşın ileri evrelerde çoğu hasta küratif cerrahi şansını yitirmiştir. 5 yıllık sağ kalım Evre 1A da % 78, Evre 1 B de %58, Evre 2 de % 34, Evre 3A da % 20, Evre 3B de % 8 ve Evre 4 de % 7 dir (6). Mide kanserlerinde T1 evresinde cerrahiye giden olguların oranı Amerika Birleşik Devlet 'lerinde % 9, Almanya'da % 18, Portekiz' de % 14 ve Japonya' da % 40-60 olarak bildirilmiştir (180, 181). Lokalizasyonlara göre incelendiğinde T1 oranlarını PMK için Kunisaki ve ark.(182) % 29.3, Dong Yi ve ark. (176) %11.8, O-DMK için ise Dong Yi ve ark. (176) % 29.5, Strong ve ark. (183) %34 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda mide kanserinin mide duvarına yaptığı invazyonun derinliği; tümörün lokalizasyonu gözlemlenmesinin son 2 dekat gözününe alındığında; T1 % 5.9, T2 % 12.3, T3 %77, T4 %4.6 olarak tesbit edildi. T3; hem A ve B periyodunda hem de PMK ve O-DMK ' da en fazla görülen evre oldu ($p < 0.0005$).

PMK için yapılan incelemede; A ve B periyodunda T evresinin dağılımında bir fark görülmedi ($p=0.06$). O-DMK için yapılan incelemede T2 evreli tümörlerin B periyodunda daha fazla görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.042$). Çalışmamızda; genel

toplamda T1 evresi % 5.9, sırası ile A ve B periyodlarında PMK' lerinde %10.5 ve %1.3, O-DMK' lerinde ise %7.1 ve %6.6 oranlarında tesbit edildi. T1 evresi için hem periyodlar arası hem de lokalizasyonlar arası anlamlı fark görülmedi. PMK' lerinde en az görülen T evresi %3.1 ile T1 ($p < 0.0005$), O-DMK' lerinde ise en az görülen evre %2.8 ile T4 oldu. T1 evreli tümörler genel olarak PMK' lerinde %3.1, O-DMK' lerinde ise %6.9 oranında görüldü.

T2 evreli tümörleri PMK ve O-DMK'lerinde sırası ile Dong Yi ve ark. %14 ve %15.2, Kunisaki ve ark. %26.2 ve %29.3 olarak bildirmişlerdir (176,182). Bizim çalışmamızda T2 evresi genel toplamda %12.3, son iki dekat lokalizasyonlara göre incelendiğinde PMK' lerinde %13.1, O-DMK' lerinde %12.1 oranında görüldü. T2 evresi periyodlara göre incelendiğinde, B periyodunda O-DMK' lerinde daha fazla oranda görülmesi anlamlı bulundu ($p < 0.42$).

T3 evreli tümörleri PMK ve O-DMK' de sırası ile Dong Yi ve ark. %59.4 ve %44.8, Strong ve ark. Kore' de %16 ve A. B. D.'de %29 olarak bildirmişlerdir (176, 183).

Bizim çalışmamızda T3 evresi genel toplamda %77 oranında, son iki dekat lokalizasyonlara göre incelendiğinde PMK' lerinde %73.7, O-DMK'lerinde %78.2 oranında görüldü. Periyodlara göre incelendiğinde, A periyodunda T3 evresinin O-DMK'lerinde daha fazla görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0.01$). T3 evresi diğer çalışmalarda da en fazla görülen evre olmakla birlikte görülme oranı çalışmamızda çok daha yüksek olmuştur. Yurtdışı çalışmalarda T1 ve T2 toplamı mide tümörlerinin çoğunu oluşturuyorken, çalışmamızda tek başına T3 evresi, tüm tümörlerin büyük kısmını teşkil etmektedir. İleri evre ve kötü prognoz ile birlikte olan T3 evresindeki bu yığılma daha çok tümörün ancak semptomatik hale gelmesinden sonra tanı girişimlerinin başlatıldığı yönünde yorumlanmıştır.

T4 evreli tümörleri Dong Yi ve ark' 1, PMK ve O-DMK' de sırası ile %14.8 ve %10.5, Strong ve ark'ı Kore' de %0.4 ve A.B.D' de %2 olarak bildirmişlerdir (176, 183). Bizim çalışmamızda T4 evresi genel toplamda %4.6 oranında, son iki dekat lokalizasyonlara göre incelendiğinde PMK' lerinde %10.1, O-DMK' lerinde %2.8 oranında görüldü. Son iki dekatta T4 evreli tümörlerin PMK' lerinde daha fazla görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0.13$). PMK' lerinin kötü prognozuyla ilgili ileri sürülen nedenlerden biri, O-DMK' lerine nazaran daha ileri evrede cerrahi yapılmasıdır ve bizdeki sonuçlarda benzer olmuştur (184, 185, 186). T4 evresinin diğer çalışmalarda daha

fazla olması palyasyon amacı ile cerrahi standartların zorlanması veya rezektabl olmayan hastaların neoadjuvan kemoradyoterapi ile rezektabl hale getirilmeleri olabilir.

Mide kanserlerinde lenf bezi metastaz durumu da önemli prognostik kriterlerdendir (187). Midenin lenfatik drenajını yapan lenf nodları 16 istasyona ayrılmıştır. 6 tanesi perigastrik bölgede olup geriye kalan 10 tanesi komşu major damarlar, pankreas arkası ve periaortal bölgededir. Mide kanseri cerrahisinde lenf nodu diseksiyonunun genişliği de üzerinde oldukça tartışılan bir konudur. Diseksiyonlarının tanımlanmasında, sadece perigastrik lenf nodları ile sınırlı diseksiyon D1, perigastrik lenf nodlarına ilave edilen hepatik, sol gastrik, çölyak, splenik arter ve splenik hilus bölgesi lenf nodları diseksiyonuna D2, D2 diseksiyona ilave edilen porta hepatis ve periaortik bölge lenf nodu diseksiyonuna D3 diseksiyon denilmektedir. D2 ve D3 diseksiyon genişletilmiş lenfadenektomi olarak da isimlendirilmektedir (188). D1 ve genişletilmiş lenfadenektomi ile cerrahisi yapılan hastalar arasında yapılan prospektif randomize çalışmalarda; genişletilmiş lenfadenektominin yaşam süresine katkı sağlamadığı belirtilmiştir (188, 189, 190, 191). ABD’ de 400 hasta ile yapılan randomize çalışmada D2 diseksiyonda D1’ e oranla postoperatif morbidite ve mortalite oranlarının daha yüksek olduğu bulunmuştur. (Morbidite oranları D1 ve D2 sırası ile % 28 ve 46, mortalite oranları D1 ve D2 sırası ile % 6 ve 13). 5 yıl sağkalım oranları karşılaştırıldığında ise D1 ‘de % 35, D2’ de % 33 olmuştur (191). Almanya’ da yapılan çalışmada da ABD ile benzer rakamlar bulunmakla birlikte D2 diseksiyon yapılan hastalarda nüks oranları daha az olarak tesbit edilmiştir (192). Bununla birlikte ABD’de halen mide kanseri için en fazla yapılan diseksiyon türü D1 ve Asya ülkelerinde rutin olarak kullanılan diseksiyon türü D2 dir (125). Cornejo ve ark. ileri evre mide kanserli 50 hastaya D1 diseksiyon, 50 hastayada D2 diseksiyon uygulamışlardır. İki grup arasında yapılan mortalite ve morbitide karşılaştırmalarında; mortalite oranları sırası ile D1 ve D2 diseksiyonda %8 ve % 4 olup, morbidite oranları %24 ve %12 ve 3 yıllık sağ kalım D1 diseksiyon için % 36, D2 diseksiyon için % 56 olarak bulunmuştur (p=0. 04). Bu sonuçlarla ileri evre mide kanserli hastalara D2 lenfadenektomi ile birlikte yapılan gastrektomiyi önermişlerdir (193). Fundeni Klinik Enstitüsü Genel Cerrahi ve Karaciğer Transplantasyon Departmanında mide adenokarsinomu nedeniyle opere edilen 443 hastaya küratif rezeksiyon uygulanmış olup 226’ sına D1, 227 sine D2 veya D3/4 diseksiyon yapılmıştır. 5 yıllık sağ kalım D1’ de % 32, D2/3/4’ te % 51, 8 (p<00001) bulunmuştur. Çalışma mide kanserinin radikal

cerrahisinde en azından D2 lenfadenektomi gastrik rezeksiyon yapılmasını desteklemektedir (194).

Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (American Joint Committee on Cancer-AJCC)'nin son yayınlarında çıkarılan lenf nodunun lokalizasyonu yanında sayısının da çok önemli olduğu belirtilmiş ve spesimende en az 16 adet lenf nodunun var olması önerilmiştir (195). Huang ve ark'ın kardiya ve fundustan kaynaklanan mide kanseri tanılı ve D2 küratif rezeksiyon yapılan 236 hastanın retrospektif incelenmesinde yeterli sayıda rezekte edilen toplam lenf nodu varlığında, metastatik lenf nodu sayısındaki düşük düzeyin (%30 altı) sağ kalımı artırdığını saptamıştır (196). Know ve ark. diseke edilen lenf bezi sayısının metastatik lenf bezine oranı %0, %1-25, %26-50 ve % 50 'nin üzeri olarak gruplandırmış ve beş yıllık yaşam süresi sırası ile %83, %66, %30 ve %23 olarak bildirmişlerdir (197). Çok merkezli bir çalışmada 777 ileri gastrik kanserli olgu retrospektif olarak taranmış ve hastalığa spesifik sağ kalımda istatistiksel olarak belirgin fark; 11 lenf nodu metastazi eşik seviyesinde görülmüştür. Bu çalışmada hastalar lenf nodu metastaz sayısı <10 ve > 10 olmak üzere iki gruba ayrılmış, lenf nodu metastaz sayısı < 10 olanlarda prognozun daha iyi olduğu görülmüştür (198). Siewert ve ark. 1654 mide kanserli hastayı inceledikleri çalışmada lenf nodu tutulum oranlarının % 20' nin üzerinde olmasının en önemli kötü prognostik gösterge olduğunu bildirmişlerdir. Diğer bir çalışmada, genişletilmiş lenfadenektomi yapılan hastalarda, çıkartılan metastatik lenf nodu sayısının artacağı ve bu sayede sağ kalımın uzatılabileceği vurgulanmıştır. Metastatik lenf nodunun sayısı ve seviyesi önemli bir prognostik faktördür (199).

Bizim çalışmamızda mide tümörü ile invaze olmuş lenf nodu durumu değerlendirildiğinde genelde 95 PMK cerrahisi yapılmış hastanın %26 3' ünde lenf nodu negatif ve %73.7' sinde lenf nodu pozitif ; 293 O-DMK cerrahisi yapılmış hastaların %43' ünde lenf nodu negatif ve %57' sinde lenf nodu pozitif olarak tesbit edildi. Son iki dekatta ve B periyodunda PMK' lerinde lenf nodu pozitifliği oranlarının yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırası ile p=0. 002 ve p=0. 0008). Benzer çalışmayı yapan Dong Yi ve ark'nın sonuçları farklı olmuştur. PMK' lerinde lenf nodu pozitif hastalar daha fazla sayıda iken , O-DMK' lerinde lenf nodu negatif hastalar çoğunluktadır (176). Bu sonuçlar; çalışma grubumuzda hem PMK hemde O-DMK'lerinde tümörün daha ileri evrede yakalandığı ve cerrahi yapıldığı yönünde yorumlandı. Oysa O-DMK' lerinde erken

dönemle uyumlu lenf nodu negatif vakalar diğer merkez çalışmalarında çoğunlukta olmuştur.

Mide kanserlerinde lezyon midenin 1/3 proksimalini tutuyorsa TG, 2/3 distal tutulumlu ise DSG ile tedavi edilirler. Bununla birlikte midgastrik bölgede geniş lezyonlarda ve infiltratif tümörlerde yine cerrahi prosedür TG' dir. Distal tümörlerde DSG yerine TG yapmanın surveyeye katkısı olmayacağı bildirilmiştir (200, 201). Yine yapılan çalışmalarda; DSG sonrası hayat kalitesi TG' ye nazaran daha üstün (201), cerrahi sonrası yaşam sürelerinin aynı ancak morbidite ve mortalite oranlarının TG' de daha fazla olduğu bulunmuştur (202, 177). İtalya' da randomize bir çalışmada, TG ile sınırlı negatif DSG arasında sağ kalım açısından fark bulunmamıştır (200). TG sadece tümör lokalizasyonu ve histopatolojisi gerektiriyorsa yapılmalıdır (203). TG; PMK' lerinde uygun cerrahi yöntemdir. Bu bölge kanserlerinde, PSG ve özafagogastrostomi, sınırlı cerrahi tedavi seçeneğidir. Buhl ve ark.'ı 89 hastaya PSG, TG ve DSG yapmışlar, PSG'de mide yanması ve istahsızlık semptomlarının sık olduğunu, yaşam kalitesinin bozulduğunu ve çalışma kapasitesinin azaldığını tespit etmişlerdir (204). PSG'de reflü özofajit insidansı daha yüksek ve teknik olarak küçük kurvatur boyunca lenfadenektomi yapılması daha zor bulunmuştur (204). Tüm bu nedenlerden dolayı proksimal bölge için cerrahlarının çoğunun seçeneği TG olmuştur. Biz çoğunlukla antrum tümörlerinde DSG, korpus ve daha proksimalde TG' yi tercih etmekteyiz. Bizim çalışmamızda mide kanseri için yapılan cerrahi prosedürler incelendiğinde A periyodunda yapılan 142 ameliyatın 98' i (% 74.2) DSG ve 31' i (%23.5) TG , B periyodunda toplam 388 ameliyatın 134' ü (% 52. 3) DSG ve 118' i (% 46. 1) TG bulundu. PSG, A ve B periyodlarında sırası ile 3 ve 4 adet yapıldı. Mide tümörlerindeki lokalizasyon değişimi, yapılan cerrahi uygulamanın gereksinimini de değiştirmiştir. DSG; antrum tümörlerine yapıldığından ve antruma karşın daha proksimal tümörlerin görülme oranlarında artış olduğundan son dekatta DSG oranlarındaki azalma da buna paralel olmuştur.

Mide kanseri görülme insidansı son dekatlarda gelişmiş ülkelerde azalmaktadır (166, 167, 168). Distal bölge mide tümörlerinde de azalma olmasına karşın proksimal bölge tümörlerinde artış görülmüştür ve bu artışın nedeni açıklanamamıştır (205, 206, 207, 208) . Powel ve ark. (208) kardiya bölgesinde adenokarsinom insidansını 1960-1966 yılları arasında 100.000' de 0.75 iken,1970-1981 yılları arasında 100.000'de 2.01, Crane ve ark.(209) özofagogastrik bileşkede adenokarsinom insidansını 1971-1980 yılları arasında

100.000' de 0.6 iken, 1991-2000 yılları arasında 100.000'de 2.5 olarak bildirmişlerdir. PMK görülmesindeki bu artışı; gastroözofageal reflü ve ana bağı oluşan Barret' izasyona bağlayanlar olduğu gibi distal ve orta mide kanserlerindeki azalmanın göreceli bir yansıması olarak değerlendirenler de mevcuttur (210) H.Pilori enfeksiyonu ve atrofik gastrit insidansındaki azalma antrum ve korpus kanserlerinde de azalmaya neden olmuştur (211). Wilkinson ve ark. (88) yaptıkları retrospektif çalışmada risk faktörleri olarak PMK için alkol, sigara kullanımı ve Barret özofagusu, O-DMK için H. Pilori enfeksiyonu ve mide ülserini belirtmiş sonraki çalışmalarda bu sonuçlar desteklenmiştir (212). Dong Yi ve ark. (176) çalışmasında proksimal tümörleri %11. 1, Maehara ve ark. (213) % 21.8 ve Sakaguchi ve ark. (214) % 24.3, Cherian ve ark. %5.6 (178) belirtmişlerdir.

PMK' lerinin 5 yıl sağ kalım oranları O-DMK' lerine oranla daha düşüktür. Piso ve ark. R0 rezeksiyon sonrası 5 yıllık sağ kalım oranlarını sırası ile PMK ve O-DMK için % 33.2 ve % 60, Dong Yi ve ark. sırası ile %49 ve % 57.3 olarak belirtmişlerdir (176, 215) PMK' lerinde lenf nodu invazyonu ve T3 ve T4 evrede cerrahiye uğrama oranları daha fazladır (176,215, 216). Pacelli ve ark' nın yaptığı 777 küratif rezeksiyon gerçekleştirilen (187 olgu proksimal, 520 olgu distal) çalışmada retrospektif sağ kalım analizinde; PMK'lerinin, ileri yaş ve tümör evresinin ileri olmasından dolayı daha fazla genişletilmiş cerrahiye ihtiyaç duyduğundan ve postoperatif mortalitenin yüksekliğinden (177), Wilkinson ve ark. (88) ise daha ileri evrede cerrahi yapıldığından dolayı prognozunun kötü olduğunu belirtmiş, benzer çalışmalarla bu görüşler desteklenmiştir (184, 185, 186). Siewert ve ark. (184) ile Pinto ve ark. (217), proksimal mide lokalizasyonunda T3 ve T4 tümörlerinin daha fazla, T1 tümörlerinin ise daha az oranda cerrahisini yaptıklarını istatistiksel olarak anlamlı bulmuştur. Pacelli ve ark. (177) proksimal lokalizasyonun kötü sürvey için bağımsız bir risk faktörü olduğunu, Fuchs ve ark. (23) PMK'lerinin patogenezinin farklılığından dolayı biyolojik olarak daha agresif ve daha kötü prognozlu olduğunu belirtmiştir. PMK' lerinin daha kötü prognozla birlikte olduğunu gösteren bu çalışmalar olmakla birlikte, antrum, korpus ve kardiya lokalizasyonlu tümörlerinin sağ kalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadığını sadece tüm mide lokalizasyonlu tümöre sahip olguların sağ kalım sürelerinin diğer tüm lokalizasyonlu olgularınkinden anlamlı şekilde düşük olduğu da bildirilmiştir. Tüm mide kanserleri için prognoza etki eden faktörler; yaş, tümörün ebatı, seroza ve lenf nodu invazyonu ve tümörün cerrahi olarak rezektabilitesidir (88). Palyasyon amacı ile cerrahi yapılan

hastalarda ise PMK ve O-DMK' leri arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. Proksimal ve diğer bölge lokalizasyonlu mide kanserli hastalar arasındaki sağ kalım farkını ortaya koyan etkenlerden biride operasyon türleri arasındaki farklılıktır. Proksimal bölge tümörlerine uygulanan TG'nin morbiditesi ve mortalitesi DSG' ye kıyasla daha fazla olduğu belirtilmiştir (177).

Bizim çalışmamızda, son iki dekattaki tümör lokalizasyonları incelendiğinde kardiya ve korpus lokalizasyonunda tümörlerin arttığı görüldü. Her iki dönemde de en fazla görülen lokalizasyon antrum olarak sabit kalmakla birlikte kardiya bölgesinde son dekattaki tümör görülme yüzdesindeki artış, istatistiksel olarak anlamlı tesbit edildi ($p = 0.02$). Antrum, bütün hastalar göz önüne alındığında son iki dekatta % 49.7 ile en fazla tümör görülen lokalizasyon oldu. Fundus bölgesinde A periyodunda lezyon görülmezken B periyodunda 3 hasta tesbit edildi. Bu sonuçlar ile midede en az kanser görülen bölge fundus oldu. Antrum ve prepylorik bölgede son dekatta kanser görülmesinde azalma tesbit edildi. PMK ve O-DMK' leri dekatlar arası karşılaştırıldığında, son dekatta PMK'nin görülme oranlarının arttığı tesbit edildi. A periyodunda % 14.4 olan PMK'nin B periyodunda % 28.9 olarak tesbit edilmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.01$). T3 ve T4 evre tümör toplamı A periyodunda O-DMK' lerinde daha fazla iken B periyodunda PMK'lerinde daha fazla bulundu. Son iki dekat karşılaştırıldığında T4 evre tümörlerin PMK'lerinde daha fazla görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0.013$). T1 evre tümörler PMK'lerinde daha az oranda görülse de istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı.

Son iki dekatın karşılaştırmasında B periyodunda O-DMK' lerinde T2 evreli tümörlerin tespit edilme oranlarında artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P < 0.04$). Bunun neticesinde aynı periyodda T3 ve T4 evre tümör toplamı A periyoduna göre daha az oranda görüldü.

9. SONUÇLAR

1. Son iki dekatta en fazla T3 evresinde cerrahi yapılması
2. Son iki dekatta T4 evresinde PMK' lerinin daha fazla görülmesi
3. A periyodunda T3 evresinde O-DMK' lerinin daha fazla görülmesi
4. B periyodunda O-DMK' lerinde T2 evreli tümörlerin daha fazla görülmesi
5. B periyodunda kardiya tümörlerinin artması
6. B periyodunda PMK' lerinin artması
7. PMK' lerinde lenf nodu invazyonunun daha fazla görülmesi
8. B periyodunda TG ameliyatının daha fazla yapılması, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Mide kanserinde sağ kalıma etki eden faktörlerden olan; tümörün mide duvarına invazyon derinliğinin (T evresinin) derecesinin ve metastatik lenf nodu pozitifliği oranlarının çalışmamızda benzer çalışmalardan daha yüksek oranda bulunması önemli bir sağlık problemi olarak karşımızda durmaktadır. Mide kanseri ile ilgili olarak üzerinde asıl duracağımız konu, hastalığın neden geç evrelerde tesbit edildiği olmalıdır. Ülkemizde mide kanseri için tarama programı olmamakla birlikte, benzer sağlık politikası izleyen ülkelere oranla da erken evre tümör tesbit oranlarımız çok düşük düzeydedir. Bir başka açıdan düşünülürse; mide kanseri olarak günlük yaşantısına devam eden hastaların yüzdesi bizim toplumumuzda daha fazladır. Bu hastalar çeşitli nedenlerle kendisine endoskopi ile tanı koyacak hekime götüren yollarda zaman kaybetmektedirler. Bu zaman kaybı; sosyokültürel ve ekonomik nedenlerden kaynaklanabildiği gibi tanı ve tedavi basamaklarında uzun süre bekletilmekten de oluşabilir. Sebebi ne olursa olsun, mide kanseri ile ilgili hekime müracaat ettirecek bilgilendirmeler geniş bir programlama ile topluma verilmeli ve endikasyon konulan hastalara endoskopinin geciktirilmeden yapılması imkanları daha da artırılmalıdır.

10. ÖZET

MİDE KANSERLERİNDE LOKALİZASYON, STAGE, HİSTOPATOLOJİK TİP DEĞİŞİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Mide kanserleri tüm dünyada kansere bağlı ölümlerin ikinci en sık nedenidir. Gelişmiş ülkelerde insidansı azalmakla birlikte kötü prognoz özellikleri ile dikkat çeken proksimal mide kanserlerinin görülme oranlarında artış tesbit edilmiştir ve bunun nedenleri tam olarak anlaşılamamıştır.

Çalışmamızda 1990-1999 (A periyodu) ve 2000-2009 (B periyodu) yılları arasında kliniğimizde mide kanseri cerrahisi uygulanan 388 hastanın tümör özellikleri incelendi ve her iki periyod arasındaki veriler karşılaştırıldı.

Opere edilen hastalarda yaş, tümörün lokalizasyonu, mide duvarına invazyon derinliği, histolojik tipi, lenf nodu invazyon durumu her bir periyodda incelendi ve periyodlar arası karşılaştırmalar yapıldı.

Yapılan istatistiksel değerlendirmelerde; B periyodunda; kardiya lokalizasyonunda görülen tümörlerdeki artışa bağlı olarak proksimal mide kanserlerinde (PMK) artma olduğu, orta-distal mide kanserlerinde (O-DMK) T2 evrede cerrahiye giden hastaların sayısının arttığı ve total gastrektomi ameliyatlarının yapılma oranlarının arttığı, A periyodunda O-DMK'lerinde T3 evresinin PMK'lerinden daha fazla görüldüğü ve son iki dekatta cerrahi yapılan hastaların en çok T3 evresinde olduğu, T4 evre tümörlerin PMK'lerinde daha fazla görüldüğü, lenf nodu invazyonu oranlarının PMK'lerinde daha fazla olduğu, anlamlı olarak tesbit edilmiştir.

PMK'leri son dekatta daha fazla görülmekte, tümörle invaze lenf nodları daha fazla oranda olmakta ve daha ileri evrede cerrahi yapılmaktadır. Mide kanseri tedavisinde ana hedef tümörü erken evrede tesbit etmek olmakla birlikte; kliniğimizde en fazla ileri evre olan ve prognoz beklentisinin düşük olduğu T3 evresinde tümör cerrahisi yapılmış ve erken evre tümör cerrahisi yapılan hastalar çok düşük oranda kalmıştır.

11. SUMMARY

COMPARISON OF LOCALISATION, STAGE, HISTOPATHOLOGICAL PATTERN CHANGES OF OPERATED GASTRIC CANCER PATIENTS IN OUR CLINIC

Gastric carcinoma is second common cause of death due to cancer worldwide. Incidence is decreasing in developed countries, although occurrence rates of proximal gastric cancers are rising with bad prognostic properties, causes of this process is still unexplained.

In our study, tumoral characteristics of 366 patients who has been operated for gastric cancer in our clinic between 1990-1999 (Period A), and 2000-2009 (Period B) is assessed and comparison of data between two periods is done. Age, tumor localization, depth of gastric cancer invasion, histological type, lymph node invasion status of operated patients was examined in two periods, both, and comparisons between periods has been made.

In statistical assessments; In Period B; an increased incidence of proximal gastric cancers (PGC) due to up-rising tumors which sighted in cardiac localization, an increased number of patients who went directly to surgery in stage T2 of Mid-Distal Gastric Carcinoma (M-DGC), and an increased rate of total gastrectomy surgery is determined significantly; In Period A, stage T3 in M-DGC was seen more than PGC's, and in last two decades; operated patients were principally in stage T3, stage T4 tumors were seen much more in PGC's, lymph node invasion rates were significantly higher in PGC's

PGC's are more common in the last decade, tumoral lymph node invasion rates are increased in PGC, and more advanced surgery has been applied. Primary aim in gastric carcinoma treatment is detecting the tumor in early stages, while stage T3, which has a poor prognostic value, and higher tumoral surgery has been applied more commonly in our clinic, and surgery rates of patients with early stage remained very low.

12. KAYNAKLAR

1. American Cancer Society: Cancer fact and figures. 2002 Atlanta, Ga: American cancer society, 2002. <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003141-pdf.pdf>. Son erişim tarihi: 20 Ağustos 2010
2. 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(6):891-903
3. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999;80(6):827-841
4. Cancer Research Campaign. Cancer Stats Mortality- UK. London: Cancer research Campaign, 1999
5. Boland Cr, Scheiman JM, Tumors of the stomach. In. Yamada T, Alpers DH, Owyang C et al. eds. *Textbook of Gastroenterology*. 2nd ed. Philadelphia: J.B.Lippincott; 1995:1495-1523
6. Hundahl, SA, Phillips, JL, Menck, HR. The National Cancer Data Base Report on poor survival of U.S. gastric carcinoma patients treated with gastrectomy: Fifth Edition American Joint Committee on Cancer staging, proximal disease, and the "different disease" hypothesis. *Cancer* 2000; 88:921.
7. Farley D, Donohue J: Early Gastric Cancer. *Surg. Clin. North Am.* 1992;72:401-421
8. Nomura A. Stomach Cancer. In: Schoitenfeld D and Fraumeni JF, editors. *Cancer Epidemiology and Prevention*, 2nd ed. New York : Oxford University Press. 1996;707-724
9. Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Worldwide patterns of cancer mortality. *Eur J Cancer* 1999 ;8:381-400.
10. Muñoz N, Franceschi S. Epidemiology of gastric cancer and perspectives for preventions. *Salud Publica Mex.* 1997 Jul-Aug;39(4):318-30
11. Parkin DM. Epidemiology of cancer: global patterns and trends. *Toxicol Lett.* 1998;102-103:227-34

12. Statistics on gastric cancer. http://surveillance.cancer.gov/joint_report.html. Son erişim tarihi: 20 Ağustos 2010
13. Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. *N.Engl.J Med* 1995;333(1):32-41.
14. Gunderson LL, Donahue JH, Alberti SR. Cancer of the stomach. In: Abeloff M, Armitage J, Niederhuber J, et al. editors. *Clinical oncology*, 2nd ed. Philadelphia: Churchill- Livingstone. 2004;1431-1465
15. Miller BA, Kolonel N, Bernstein I.Jr, Swanson GM, et al. Racial/Ethnic Patterns of Cancer in the United States, 1988-1992. <http://seer.cancer.gov/publications/ethnicity/stomach.pdf> Son erişim tarihi: 20 Ağustos 2010
16. Nevalainen TJ, Jarvi OH. Ultrastructure of intestinal and diffuse type gastric adenocarcinoma. *J Pathol* 1977;122(3):129-36
17. Allum WH, Powell DJ, Mc Conkey CC, et al. Gastric Cancer: a 25- year review. *Br J Surg*. 1989;76(6): 535-40.
18. Neubauer A, Thiede C, Morgner A, et al. Cure of *Helicobacter pylori* infection and duration of remission of low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *J natl Cancer Inst*.1997;89(18):1350-55
19. DİE Ölüm İstatistikleri 1999. <http://www.tuik.gov.tr>. Son erişim tarihi: 20 Ağustos 2010
20. KIDEM İzmir kanser izlem ve denetim merkezi 2000. <http://www.ism.gov.tr/kidem> Son erişim tarihi: 20 Ağustos 2010
21. Crawford JM. Gastric carcinoma. In: Cotran RS, Kumar V, Collins T, eds. *Cotran: Robbins pathologic basis of disease*, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders. 1999;798-802.
22. Koh J, Wang TC. Tumors of the stomach. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, eds. *Gastrointestinal and Liver Disease*, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders. 2002;829-44.
23. Corenaga D, Moriguchis S, Baba H, et al. Clinicopathological of gastric cancer in elderly. *Br J Cancer* 1996;73:798-802
24. Ghandur-Mnaymeh L, Paz J, Roldan E, et al. Dysplasia of nonmetaplastic gastric mucosa. A proposal for its classification and its possible relationship to diffuse-type gastric carcinoma. *Am J Pathol* 1988;12(2):96-114.

25. Lauren P, Nevalainen TJ. Epidemiology of intestinal and diffuse types of gastric carcinoma. A time-trend study in Finland with comparison between studies from high- and low-risk areas. *Cancer* 1993;71(10):2926-2933.
26. Axon A. Review article: gastric cancer and *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(Suppl. 4):83-88.
27. Locke RG, Talley NJ, Carpenter HA, et al. Changes in the site- and histology-specific incidence of gastric cancer during a 50-year period. *Gastroenterology* 1995;109(6):1750-1758.
28. Devesa SS, Biot WJ, Fraumeni Jr. JF. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 1998;83:2049-53.
29. Akbayir N, Cevit R, Eğılmez R. Gastrik Kanserlerde *Helicobacter pylori*, histolojik tip, lokalizasyon ve metaplazi arasındaki ilişkiler. *Endoskopi* 2002;13:49-54.
30. Kuipers EJ, Uytterlinde AM, Pena AS, et al. Long-term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis. *Lancet* 1995;345(8964):1525-28.
31. El-Rifai W, Frierson Jr. HF, Moskaluk CA, et al. Genetic differences between adenocarcinomas arising in Barrett's esophagus and gastric mucosa. *Gastroenterology* 2001 ;121:592-98.
32. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 2000;343(2):78-85.
33. Powell S M, Smith MF, JR. Gastric cancer: Molecular biology and genetics. In: Kelsen DP, Daly JM, Kern SE, Levin B, Tepper JE, eds. *Gastrointestinal Oncology: Principles and Practice*, first ed. : Philadelphia: Lippincott, Williams&Wilkins. 2002:325-340.
34. Zanghieri G, DiGregorio C, Saccheiti C, et al. Familial occurrence of gastric cancer in the 2-year experience of a population-based registry. *Cancer* 1990;66(9):2047-2051.
35. Caldas C, Carneiro F, Lynch HAT, et al. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. *J Med Genet* 1999;36:873-880.
36. Shinmura K, Kohno T, Takahashi M, et al. Familial gastric cancer: clinicopathological characteristics, RER phenotype and germline p53 and E-cadherine mutations. *Carcinogenesis* 1999;155:337-342.
37. Kuntsman DG, Carneiro F, Lewis FR, et al. Early gastric cancer in young, asymptomatic carriers of germ-line E-cadherin mutations. *N Engl J Med* 2001 ;344(25):1904-1909.

38. Chun YS, Lindor N, Smyrk TC, et al. Germline E-Cadherin gene mutations. Is prophylactic total gastrectomy indicated? *Cancer* 2001;92:181-187.
39. Zwick A, Münir M, Ryan C, et al. Gastric adenocarcinoma and dysplasia in fundic gland polyps of a patient with attenuated adenomatous polyposis coli. *Gastroenterology* 1997; 113:659-663.
40. Aarnio M, Salovaara R, Aaltonen L, et al. Features of gastric cancer in hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome. *Int J Cancer* 1997;74:551-555.
41. Ebert MP, Malfertheiner P. Pathogenesis of sporadic and familial gastric cancer: implications for clinical management and cancer prevention. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1059-1066.
42. You WC, Ma JL, Liu W, et al. Blood type and family cancer history in relation to precancerous gastric lesions. *Int J Epidemiol* 2000;29:405-407.
43. Yu, J, Leung WK, Go MY, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* babA2 status with gastric epithelial cell turnover and premalignant gastric lesions. *Gut* 2002;51:480-484.
44. Garte S. Metabolic susceptibility genes as cancer risk factors: time for a reassessment? *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2001;10:1233-1237.
45. Chan AOO, Mc Luk J, Huí WM, et al. Molecular biology of gastric carcinoma: From laboratory to bedside. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:1150-1160.
46. Yoshida Y, Itoh F, Endo T, et al. Decreased DCC mRNA expression in human gastric cancers is clinicopathologically significant. *Int J Cancer* 1998;79:634-639.
47. Tamura G, Yin J, Wang S, et al. E-Cadherin gene promoter hypermethylation in primary human gastric carcinomas. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:569-573
48. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* : 1311-1314, 1984.
49. Otsuji E, Yamaguchi T, Sawai K et al. Regional Lymph Node Metastasis as a predictor of Peritoneal Carcinomatosis in Patients With Borrmann Type IV Gastric Carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1999;94:434-37.
50. Salvon-Harman IC, Cady B, Nikulasson S, et al. Shifting proportions of gastric adenocarcinomas. *Arch Surg* 1994;129:381-89,
51. Craanen ME, Dekker W, Blok P, et al. Intestinal metaplasia and *H.Pylori*: An endoscopic bioptic study of the gastric antrum. *Gut* 1992;33:16-20.

52. Correa P. Clinical implications of recent development in gastric cancer pathology and epidemiology. *Semin Oncol* 1985;12:2-10.
53. Blaser MJ, Kobayashi K, Clover TL, et al. *Helicobacter pylori* infection in Japanese patients with adenocarcinoma of the stomach. *Int J Cancer* 1994;55(5): 799-802
54. Wee A, Kang JY, Ten M. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: correlation with gastritis, intestinal metaplasia, and tumour histology. *Gut* 1992;33:1029-1032
55. Parsonnet J, Vandersteen D, Goates J, et al. *Helicobacter pylori* infection in intestinal- and diffuse-type gastric adenocarcinomas. *J Natl Cancer Inst* 1991;83: 640-643
56. Forman D. Prevalance of *H.pylori* infection in gastric cancer. *Alimentary Pharmacol Ther* 1995;9 (suppl 2): 71 -76
57. Nomura A, Stemmeman GN, Chyou P, et al. *H.Pylori* infection and gastnc carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N Engl J Med* 1991;325:1332-1336
58. Blaser MJ. *H.Pylori* and gastric diseases, science, medicine and future. *BMJ* 1993;316:1507-1510
59. Levi S, Beardshail K, Haddad G, et al. *C.Pylori* and duodenal ulcers : The Gastrin link. *Lancet* 1989;1:1167-1168
60. Ruiz B, Correa P, Foniham ETH, et al. Antral atrophy, *Helicobacter Pylori*, colonization and gastric pH. *Am J Clin Pathol* 1996;105:96- 101
61. Stemmermann G, Heffelfinger SC, Noffsinger A, et al. The molecular biology of esophageal and gastric cancer and their precursors: oncogenes, tumour supressor genes and growth factors. *Hum Pathol* 1994;25:968-81
62. Houben GMP, Stockbrugger RW. Bacteria in the aetio-pathogenesis of gastric cancer: a review. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1995;212:13-18
63. Parsonnet J, Friedmann GD, Wandersteen DP, et al. *H.Pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1992;325:1127-1131
64. Peek R, Miller GG, Tham KT, et al. Heightened inflammatory response and cytokine expression in vivo to CagA +*Helicobacter pylori* strains. *Lab Invest* 1995;71:1237-1241
65. Pall D. Epidemiology of gastric cancer: an evaluation of available evidence. *J Gastroenterol* 2000;35(Suppl. 12): 84-89.

66. Mc Cullough ML, Robertson A, Jacobs AJ, et al. A prospective study of diet and stomach cancer mortality in United States men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:1201-1205.
67. Ji B, Chow W, Yang G, et al. Dietary habits and stomach cancer in Shanghai, China. *Int J Cancer* 1998;76:659-664.
68. Terry P, Yuen ON. Protective effect of fruits and vegetables on stomach cancer in a cohort of Swedish twins. *Int J Cancer* 1998;76:35-37.
69. Uemura N, Mukai T, Okamoto S, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:639-642
70. Chamley G, Tannenbaum SR. Flow cytometric analysis of the effect of sodium chloride on gastric cancer risk in the rat. *Cancer Res* 1985;45:5608-5616.
71. Yanagihara K, Ito A, Toge T, et al. Antiproliferative effects of isoflavons on human cancer cell lines established from the gastrointestinal tract. *Cancer Res* 1993;53:5815-5821.
72. Layton DW, Bogen KT, Knize MG, et al. Cancer risk of heterocyclic amines in cooked foods: an analysis and implications for research. *Carcinogenesis* 1995;16:39-52.
73. Peñçe BC, Landers M, Dunn DM, et al. Feeding of a well-cooked beef diet containing a high heterocyclic amine content enhances colon and stomach carcinogenesis in 1,2-dimethylhydrazine-treated rats. *Nutr Cancer* 1998;30:158-162.
74. Kaya H, Göral V, Yazanel O. Çeşitli malign hastalıklarda tümör göstergeleri. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol* 1994;5:120-23
75. Keighley MRB, Youngs D, Poxon V, et al. Intra-gastric N-nitrosation is unlikely to be responsible for gastric cancer developing after operations for duodenal ulcer. *Gut* 1984;25: 238-45.
76. Drake I, Davies M, Mapstone N, et al. Ascorbic acid may protect against gastric cancer by scavenging mucosal oxygen radicals. *Carcinogenesis* 1996;17:559-562.
77. Mowat C, Carswell A, Wirz A, et al. Omeprazole and dietary nitrate independently affect levels of vitamin C and nitrite in gastric juice. *Gastroenterology* 1999;116:813-822.
78. Kang SK, Burnett CA, Freund E, et al. Gastrointestinal cancer mortality of workers in occupations with high asbestos exposures. *Am J Ind Med* 1997;31:713-718.

79. Harrison JD, Morris DL, Hardcastle JD. Screening for gastric carcinoma in coal miners. *Gut* 1993;34:494-498.
80. Nyberg U, Niiisson B, Travis LB, et al. Cancer incidence among Swedish patients exposed to radioactive thorostrast: a forty-year follow-up survey. *Radiat Res* 2002;157:419-425.
81. Tao Z, Cha Y, Sun G. Cancer mortality in high background radiation area of Yangjiang, China, 1979-1995. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 1999;79:487-492.
82. Herrmann K, Niedobitek G. Epstein-Barr virus-associated carcinomas: facts and fiction. *J Pathol* 2003;199:140-145.
83. Takada K. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma. *Mol Pathol* 2000;53:255-261.
84. Mizoue T, Tokui N, Nishisaka K, et al. Prospective study on the relation of cigarette smoking with cancer of the liver and stomach in an endemic region. *Snt J Epidemiol* 2000;29:232-237.
85. Ye W, Ekstram A, Hansson L, et al. Tobacco, alcohol and the risk of gastric cancer by subsite and histologic type. *Int J Cancer* 1999;83:223-229.
86. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, et al. The role of tobacco, snuff and alcohol use in the aetiology of cancer of the oesophagus and gastric cardia. *Int J Cancer* 2000;85:340-346.
87. Faggiano F, Partanen T, Kogevinas M, et al. Socioeconomic differences in cancer incidence and mortality. *IARC Scientific Publications* 1997;138:65-176.
88. Neal W. Wilkinson, James Hove, Greer Gay, Lina Patel-Parekh, et al. Differences in the pattern of presentation and treatment of proximal and distal gastric cancer: results of the 2001 gastric patient care evaluation. *Annals of Surgical Oncology* 2008;15(6):1644-1650
89. Van Loon A, Goidbohm R, van den Brandt P. Socioeconomic status and stomach cancer incidence in men: Results from The Netherlands Cohort Study. *J Epidemiol Commun Health* 1998;52:166-171.
90. Leung WK, Sung JJY. Review article: Intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 161:209-216
91. Zhang C, Yamada N, Wu YL, et al. Helicobacter pylori infection, glandular atrophy and intestinal metaplasia in superficial gastritis, gastric erosion, erosive gastritis, gastric ulcer and early gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2005;11:791-96

92. Kokkola A, Sjoblom SM, Haapiainen R, et al. The risk of gastric carcinoma and carcinoid tumors in patients with pernicious anaemia: A prospective follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:88-92
93. Komorowski RA, Caya JG. Hyperplastic gastropathy. Clinicopathologic correlation. *Am J Surg Pathol* 1991;15(6):577-85
94. Orłowska J, Jaroszk D, Pachlewski J, et al. Malignant transformation of benign epithelial gastric polyps. *Am J Gastroenterol* 1995;90:2152-2159
95. Morais DJ, Yamanaka A, Zeitune et al. Gastric polyps: a retrospective analysis of 26,000 digestive endoscopies. *Arg Gastroenterol* 2007;44:14-17.
96. Von Holstein CS. Long term prognosis after partial gastrectomy for gastroduodenal ulcer. *World J Surg* 2000;24(3):307-314
97. Caygill CPJ, Hill MJ, Kirkham JS, Northfield TC. Mortality from gastric cancer following gastric surgery for peptic ulcer. *Lancet* 1986;1:929-931
98. Viste A, Opheim P, Thunold J, et al. Risk of carcinoma following gastric operations for benign disease. A historical cohort study of 3470 patients. *Lancet* 1986;30:502-505
99. Ohyama S, Yonemura Y, Miwa K, et al. Proliferation assay of human gastric remnant by bromodeoxyuridine and flow cytometry. *Gastroenterology* 1992;103:789-793.
100. Meister H, Holubarch CH, Haferkamp O, et al. Gastritis, intestinal metaplasia and dysplasia versus benign ulcer in stomach and duodenum and gastric carcinoma-a histographical study. *Pathol Res Pract.* 1979;164(3):259-269
101. Antonioli DA. Precursors of gastric carcinoma: A critical review with a brief description of early gastric cancer. *Hum Pathol* 1994;25:994-1005.
102. Hansson LE, Nyren O, Hsing AW, et al. The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. *N Engl J Med* 1996;335:242-9
103. Marukami T. Pathomorphological diagnosis. Definition and gross classification of early gastric cancer. *Gann monogr* 1971;11:53
104. Borrmann R. Geshwulste des magens und Duodenumums. In: Henke F, Lubarsch O, eds. *Handbuch der Speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*. Berlin: Springer-Verlag. 1926
105. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and so called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1965;64:31-49

106. Fenoglio-Preiser C, Carnerio P, Correa P, et al. In: Hamilton R, Aaltonen LA eds. *Tumours of the Digestive System*, 1st ed. Lyon: IARCP. 2000: 37-52.
107. Rychterova V, Hagerstrand I. Parietal cell carcinoma of the stomach. *APMIS*.1991; 99 (11): 1008-12.
108. Moritani S, Sugihara H, Kushima R, et al. Different roles of p53 between Epstein-Barr virus-positive and -negative gastric carcinomas of matched histology. *Virchows Arch*. 2002; 440(4):367-75.
109. Yamazaki K. A gastric carcinosarcoma with neuroendocrine cell differentiation and undifferentiated spindle-shaped sarcoma component possibly progressing from the conventional tubular adenocarcinoma; an immunohistochemical and ultrastructural study. *Virchows Arch*. 2003;442:77-81.
110. Luk GD. Tumors of the stomach. In : Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH. *Gastrointestinal and liver disease. Pathophysiology / diagnosis / management*, 6th ed. Philadelphia Saunders; 1998: 733-757
111. Koh TJ, Wang TC. Tumors of the stomach. *Gastrointestinal and liver disease. Pathophysiology / diagnosis / management*, 7th ed. Philadelphia: Saunders. 2002:829-855
112. Malliah L, Brosinsky S, Fruchter G, et al. Malignant gastrocolic fistula: Case report and review of the literature. *Am J Proctol Gastroenterol Colon Rectal Surgery* 1980;31:12-17
113. Boland CR, Scheiman JM. Tumors of the stomach. In : Yamada T, Alpers DH, Oweyang C, et al. eds. *Textbook of Gastroenterology*, 2nd ed. Philadelphia: J.B. Lippincott. 1995;1494-1523
114. Ho VC, Gregory B. Cutaneous manifestation of gastrointestinal disorders. Part 2. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:371-383
115. Yeh J, Munn S, Plunkett T, et al. Coexistence of acanthosis nigricans and the sign of Leser-Trélat in a patient with gastric adenocarcinoma: a case report and literature review. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42(2 Pt 2): 357-362
116. Tucker H , Snape W, Cohen S. Achalasia secondary to carcinoma: manometric and clinical features . *Ann Intern Med*. 1978;89(3):315-318
117. Ho SB. Tumors of the stomach & small intestine. In: Friedman SL, McQuaid KR, Grendel JH. *Current diagnosis & treatment Gastroenterology*, 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2003:389-406
118. Katijani T. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. Part I. Clinical classification. *Jpn J Surg* 1981;11:127-139.

119. Beahrs OH, Henderson DE, Hutter RVP, et al. American Joint J Committee on Cancer manual for staging of cancer, 4th ed. Philadelphia: Lippincott. 1992
120. Maruyama K. The most important prognostic factors for gastric cancer: a study using univariate and multivariate analyses. *Scand J Gastroenterol* 1987;63-66
121. Bunt AMG, Hermans J, Smit VT, et al. Surgical/pathologic-stage migration confounds comparisons of gastric cancer survival rates between Japan and Western countries. *J CNn Oncol* 1995;13:19-25.
122. Kelsen DP, Van de Veide CJH, Minsky BD. Gastric cancer: clinical management. In: Kelsen DP ed. *Gastrointestinal Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2002: 383-422
123. Nakamura K, Morisaki T, Sugitani A, et al. An early gastric carcinoma treatment strategy based on analysis of lymph node metastasis. *Cancer* 1999; 85:1500-1505.
124. Sano T, Katai H, Sasako M, et al. Gastric lymphography and detection of sentinel nodes. *Recent Results in Cancer Research* 2000;157:253-258.
125. Sano T, Katai H, Sasako M, Maruyama K. One thousand consecutive gastrectomies without operative mortality. *Br J Surg* 2002;89:122-123
126. Isozaki H, Okajima K, Fujii K, et al. Effectiveness of paraaortic lymph node dissection for advanced gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 1999; 46:549-554.
127. Yonemura Y, Katayama K, Kamata T, et al. Surgical treatment of advanced gastric cancer with metastasis in para-aortic lymph node. *Int Surg* 1991;76:222-225.
128. Maekawa S, Saku M, Maehara Y, et al. Surgical treatment for advanced gastric cancer. *Hepato-gastroenterology* 1996; 43:178-186.
129. Kodama Y, Sugimachi K, Soejima K, et al. Evaluation of extensive lymph node dissection for carcinoma of the stomach. *World J Surg* 1981;5:241-248.
130. Oliveira FJ, Furtado E, Ferrao H, et al. Total gastrectomy for gastric cancer in elderly patients. *Hepatogastroenterology* 1999;46:616-619.
131. Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, et al. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet* 1995;345:745-748
132. Nakajima. Gastric cancer treatment guidelines in Japan. *Gastric cancer* 2002,5:1-5
133. Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ. Operative Strategies. In: Wanebo H ed. *Surgery for gastrointestinal cancer*. Philadelphia: Lippincott-Raven. 1997:310-11

134. Total gastrectomy for carcinoma. In: Nyhus LM, Baker RJ, Fischer JE eds. *Mastery of Surgery*, 3 ed. Boston: Little, Brown and Company. 1997:938-45
135. Dupont JS, Lee JR, Burton GR, et al. Adenocarcinoma of the stomach; review of 1497 cases. *Cancer* 1978;41:941-47.
136. Macdonald JS, Hill MC. In: Ahlgren JD, Mac Donald JS, eds. *Gastrointestinal Oncology*. Philadelphia: JB. Lippincott Co. 1992;162-85.
137. Lawrence WT, Lawrence W Jr. Gastric Cancer, the surgeons viewpoint. *Semin Oncol* 1980;7:400-17.
138. Yagi Y, Sechimo A, Komeoka S. Prognostic factors in stage IV gastric cancer: univariate and multivariate analyses. *Gastric Cancer* 2000;3:71-80
139. Wisbeek WM, Becher EM, Russell AH. Adenocarcinoma of the stomach: autopsy observations with therapeutic implications for the radiation oncologist. *Radiother Oncol* 1986;7:13-18.
140. Smailey SR, Gunderson LL. Stomach. In: Perez CA, Brady LW eds. *Principles and practice of radiation oncology*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven. 1998:1449-1466.
141. Shecepolin IB, Evans SRT, Chorny V, et al. Intensive preoperative radiotherapy with local hyperthermia for the treatment of gastric carcinoma. *Surg Oncol* 1994;3:37-41.
142. Gotoda T, Sasako M, Ono H, et al. Evaluation of the necessity for gastrectomy with lymph node dissection for patients with submucosal invasive gastric cancer. *Br J Surg*. 2001; 88(3): 444-449.
143. Gunderson LL, Sosin H. Adenocarcinoma of stomach. Areas of failure in a reoperation series. Clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1982;8:1-11.
144. Landry J, Tepper JE, Wood WC, et al. Analysis of survival and local control following surgery for gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990;191: 1357-1361.
145. Cudry M, Escermant P, Maire JP, et al. Radiotherapy of gastric cancer with a three-field combination. Feasibility, tolerance and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1987; 13:1821-1825.
146. Slot A, Meerwarldt JH, van Putten WLJ, Treurniet-Donker AD. Adjuvant postoperative radiotherapy for gastric carcinoma with poor prognostic signs. *Radiother Oncol* 1989;16:269-271.

147. Allum WH, Hallissey MT, Ward LC, Hockey MS. A controlled, prospective randomized trial of adjuvant chemotherapy and radiotherapy in resectable gastric cancer. *Br J Cancer* 1989;60:739-744.
148. Hallissey MT, Dunn JA, Ward LC, Allum WH. The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow-up. *Lancet*. 1994;343(8909):1309-1312.
149. Onkolojide 1.Ulusal Konsensüs Toplantısı, Mide kanseri, 18-21 Aralık 2002, Antalya.
150. Takahashi M, Abe M. Intra-operative radiotherapy for carcinoma of the stomach. *Eur J Surg Oncol* 1986; 12:247-251.
151. Schein PS, Novak JA. Gastrointestinal Tumour Study Group: A comparison of combination chemotherapy and combined modality therapy for locally advanced gastric carcinoma. *Cancer* 1982; 49:1771-1777.
152. Klaassen DJ, Macintyre JM, Catton GE, et al. Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas : A randomized comparison of 5-FU alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-FU. An Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1985; 3:373-376.
153. Haas CD, Mansfield CM, Leichman LP, et al. Combined nonsimultaneous radiation therapy and chemotherapy with 5-FU, doxorubicin, and mitomycin for residual localized gastric adenocarcinoma: A Southwest Oncology Group pilot study. *Cancer Treat Rep* 1983; 67:421-424.
154. Child D, Moertel C, Hoibrook B, et al. Treatment of unresectable adenocarcinoma of the stomach with a combination of 5-fluorouracil and radiation. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1968;102:541-549.
155. Kim GE, Shin HS, Seong JS, et al. The role of radiation treatment of extrahepatic biliary tract metastasis from gastric carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994;28:711-717
156. Mantell BS. Radiotherapy for dysphagia due to gastric carcinoma. *Br J Surg* 1982; 69:69-70
157. Nordman E. Value of megavolt therapy in gastric carcinoma. *Bull Cancer* 1976; 63: 217-222
158. Tsukiyama I, Akine Y, Kajiura Y et al. Radiation therapy for advanced gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1988;15:123-127
159. Safran H, Wanebo HJ, Hesketh PJ, et al. Paclitaxel and concurrent radiation for gastric cancer. *Int J Radiation Oncology Bio Phys* 2000;46:889-94.

160. McDonald JS, Smalley S, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345:725-30
161. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasoka M, van-de-Velde CJ, Dutch Gastric Cancer Group. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *Engl J Med* 1999;340:908-14
162. Kang YK, Choi DW, Im YH, et al. A phase III randomized comparison of neoadjuvant chemotherapy followed by surgery versus surgery for locally advanced gastric cancer. *Proc ASCO* 1996;15:215-31.
163. McNeer G, Vanderberg H, Donn F, et al. A critical evaluation of subtotal gastrectomy for the cure of cancer of the stomach. *Ann Surg* 1951;134:1-7.
164. Thomson FB, Robins RE. Local recurrence following subtotal resection for gastric carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1952; 95: 341-44.
165. 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.
166. Blot W. J, Devesa S, Kneller R.W, Fraumeni J. F. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA*, 1991;265:1287-89.
167. Craanen M.E, Dekker W, Blok P, Ferwerda J, Tytgat G N. Time trends in gastric carcinoma : Changing patterns of type and location. *Am J Gastroenterol* 1992;87:572-79.
168. Hansson L E, Sparen P, Nyren O. Increasing incidence of carcinoma of the gastric cardia in Sweden from 1970-1985. *Br J Surg*, 1993;80:374-77.
169. Zhang J, Su X Q, Wu X. J, et al. Effect of body mass index on adenocarcinoma of gastric cardia. *World J Gastroenterol*, 2003;9:2658-61.
170. Bueno S, Marcilla G, Flores P, et al. Prognostic factors in a series of 297 patients with gastric adenocarcinoma undergoing surgical resection. *Br J Surg* 1998;85:255-60.
171. Allgayer H, Heiss M, Schidberg W. Prosnostic factors in Gastric Cancer. *Br J Surg* 1998;85:255-60
172. Wo CH, Lo SS, Shen KH, et al. Incidence and factors associated with recurrence patterns after intended curative surgery for gastric cancer. *World J Surg* 2003;27:157-158
173. Alici S, Kaya S, İzmirli M, et al. Analysis of survival factors in patients with advanced-stage gastric adenocarcinoma. *Med Sci Monit.* 2006;12(5):221-29.

174. Costa ML, de Cassia Braga Riberio K, Machado MA, et al. Prognostic score in gastric cancer: the importance of a conjoint analysis of clinical, pathologic and therapeutic factors. *Ann Surg Oncol* 2007;14(2):362-64
175. Gaito H, Osaki T, Murakami D, et al. Effect of age prognosis in patients with gastric cancer. *ANZ J Surg* 2006;76(6):458-61
176. Dong Yi Kim, Jae Kyoong Joo, Seong Yeob Ryu, et al. Clinicopathological characteristics of patient with proximal third gastric carcinoma. *Acta Chir Belg.* 2004;104(6):677-82.
177. Pacelli F, Papa V, Caprino P, et al. Proximal compared with distal gastric cancer: multivariate analysis of prognostic factors. *Am. Surg.* 2001;67(7):697-703
178. Cherian J V, Sivaraman R, Mathusamy A.K. et al. Stomach Carcinoma in the Indian Sunkontinent :A 16 year trend. *The Saudi Journal of Gastroenterology* 2007;13(3):114-17
179. Adachi Y, Shiraishi N, Suematsu T, et al. Most important lymph node information in gastric cancer: multivariate prognostic study. *Ann Surg Oncol* 2000;7(7):503-507
180. Nakamura K, Ueyama T, Yao T, et al. Pathology and prognosis of gastric carcinoma. Findings in 10,000 patients who underwent primary gastrectomy. *Cancer* 1992;70(5):1030 –1037.
181. Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ, Roder JD. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg* 1998;228(4):449 –61.
182. Kunisaki C, Akiyama H, Nomura M, et al. Surgical outcomes for early gastric cancer in the upper third of the stomach. *J Am Coll Surg* 2005;200(1):15-19
183. Strong VE, Song KY, Park CH, et al. Comparison of gastric cancer survival following R0 resection in the United States and Korea using an internationally validated nomogram. *Ann Surg.* 2010;251(4):640-6.
184. Siewert JR, Böttcher K, Stein HJ, Roder JD, Busch R. Problem of proximal third gastric carcinoma. *World J Surg* 1995;19(4):523-31.
185. Bunt AM, Hermans J, van de Velde CJ, et al. Lymph node retrieval in a randomized trial on western-type versus Japanese-type surgery in gastric cancer. *J Clin Oncol.* 1996;14(8):2289-94.
186. Nakane Y, Okamura S, Boku T , et al. Prognostic differences of adenocarcinoma arising from the cardia and the upper third of the stomach. *Am Surg,* 1993;59(7):423-29.

187. Michelassi F, Takanishi DM, Pantalone D. Analysis of clinicopathologic prognostic features in patients with gastric adenocarcinoma. *Surgery* 1994;118:804-810.
188. Tasako M, Sano T, Yamamoto S, et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 359(5):453-62
189. Noguchi Y, Imada T, Matsumoto A, et al. Radical surgery for gastric cancer. A review of the Japanese experience. *Cancer* 1989;64(10):2053-62.
190. Roder, JD, Bottcher, K, Siewert, JR, et al. Prognostic factors in gastric carcinoma. Results of the German gastric Carcinoma Study 1992. *Cancer* 1993; 72(7):2089-97
191. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group. *Br J Cancer* 1999;79(9-10):1522-30.
192. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999; 340(12):908-14
193. Cornejo C, Portanova M. Comparative study of D1 and D2 ganglionic dissection in advanced gastric cancer at Rebagliati Hospital. *Rev Gastroenterol Peru* 2006;26(4):351-6
194. Vasilescu C, Herlea V, Tidor S, et al. D2 lymph node dissection in gastric cancer surgery: long term results--analysis of an experience with 227 patients. *Chirurgia (Bucur)* 2006;101(4):375-84
195. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 7th ed. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al, editors. New York: Springer. 2010;117
196. Huang CM, Lin BJ, Lu HS, et al. Prognostic impact of metastatic lymph node ratio in advanced gastric cancer from cardia and fundus. *World J Gastroenterol* 2008;21(14):4383-8
197. Know SJ, Kim GS. Prognostic Significance of Lymph Node Metastasis in Advanced Carcinoma of the Stomach. *Br J Surg.*1996;83:1600-3
198. Saito H, Fukumoto Y, Osaki T, et al. Prognostic significance of level and number lymph node metastasis in patients with gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(5):1688-93
199. Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ, Roder JD. Relevant prognostic factors in gastric cancer. Ten-year result of the German gastric cancer Study. *Ann Surg* 1998; 228:449-61

200. 200 Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, et al. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five-year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. *Ann Surg* 1999; 230:170-78
201. Gouzi JL, Huguier M, Fagniez PL, et al. Total versus subtotal gastrectomy for adenocarcinoma of the gastric antrum. A French prospective controlled study. *Ann Surg* 1989; 209:162-66
202. Bnicardi F.C. Schwatz's Principles of Surgery (8th ed.). In: Dempsey D.T.(eds). Stomach. The McGraw-Hill Companies, Inc. 2005:979-980
203. Hargrink HH, van de Velde CJ, Putter H, et al Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol* 2004;22(11):2069-2077
204. Buhl K, Lehnert T, Schlag P, Herfarth C. Quality of life and functional results following different types of resection for gastric carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 1990;16:404-9.
205. Brown LM, Devesa SS. Epidemiologic trends in esophagealand gastric cancer in the United States. *Surg Oncol Clin North Am* 2002;11:235–56.
206. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF Jr. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 1998; 83:2049–53.
207. Locke GR 3rd, Talley NJ, Carpenter HA, et al. Changes in the site- and histology-specific incidence of gastric cancer during a 50-year period. *Gastroenterology* 1995; 109:1750–56.
208. Powell J, McConkey CC. Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastric cardia and adjacent sites. *Br J Cancer* 1990;62:440–3.
209. Crane S J,Locke GR, Harmsen WS. The changing incidence of oesophageal and gastric adenocarsinoma by anatomic sub-site. *Aliment Pharmacol Ther* .2006;25:447-453
210. Munoz N, Franceschi S. Epidemiology of gastric cancer and perspectivesfor preventios. *Salud Publica de Mexico*. 1997:39
211. Hansen LR, Engstrand L ,Nyren O, Lindgren A.Prevalence of Helikobacter Piloni infection in subtypes of gastric cancer. *Gastroenterology* 1995;109:885-8
212. Gray JR, Coldman AJ, McDonald WC. Cigarette and alcohol use in the patients with adenocarcinoma of the gastric cardia or lower esophagus. *Cancer* 1992;69:2227-31
213. Maehara Y, Moriguchi S, Kakeji Y, et al. Prognostic factors in adenocarcinoma in the upper one-third of the stomach. *Surg Gynecol Obstet*. 193;173:223-6.

214. Sakaguchi T, Watanabe A, Sawada H, et al. Characteristics and clinical outcome of proximal-third gastric cancer. *J Am Coll Surg* 1998;187:352-7
215. Piso P, Werner U, Lang H, Mirena P. Proximal versus distal gastric carcinoma. What are the differences? *Ann. Surg Oncol.* 2000;7:520-5
216. Park JC, Lee YC, Kim YJ. Clinicopathological features and prognostic factors of proximal gastric carcinoma in a population with high Helicobacter Piloni prevalence: A single center, large volume study in Korea. *Ann. Surg Oncol.* 2009;17:829-837
217. Pinto-De-Sousa J, David L, Seixas M, et al. Clinicopathologic profiles and prognosis of gastric carcinomas from the cardia, fundus/body and antrum. *Dig Surg.* 2001;18(2):102-10.