

T.C

SAĞLIK BAKANLIĞI

BAKIRKÖY Dr.Sadi KONUK EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

BAŞHEKİM: Prof. Dr. ALİ İHSAN TAŞÇI

KLİNİK ŞEFİ: Prof. Dr. ERŞAN AYGÜN

## **GASTRİK SIVI CALPROTECTİN DEĞERLERİ**

Genel Cerrahi Uzmanlık Tezi

Dr.Murat Çikot

İstanbul 2004

T.C

SAĞLIK BAKANLIĞI

BAKIRKÖY Dr.Sadi KONUK EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

BAŞHEKİM: Prof. Dr. ALİ İHSAN TAŞÇI

KLİNİK ŞEFİ: Prof. Dr. ERŞAN AYGÜN

## GASTRİK SIVI CALPROTECTİN DEĞERLERİ

Genel Cerrahi Uzmanlık Tezi

Dr.Murat Çikot

İstanbul 2004

## ÖNSÖZ

Genel cerrahi uzmanlık eğitimimde bizlere iyi bir eğitim ortamı sağlayan klinik şefimiz, değerli hocam sayın Prof. Dr. Erşan AYGÜN'e, tez çalışmam süresince danışmanım olan Op. Dr. Ahmet N. TURHAN'a, bilgi ve desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen Doç Dr. Miktağ BOZER'e,

Asistanlık eğitimimin ilk yıllarında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Genel Cerrahi Kliniği şefi sayın Doç. Dr. Adnan İşgör'e ve kliniğin eğitim kadrosuna,

Genel cerrahi eğitimimde özverilerini ve dostluklarını unutamayacağım, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğindeki tüm uzman ve asistan arkadaşlara teşekkür eder, sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Murat ÇİKOT  
Eylül 2004

# İÇİNDEKİLER

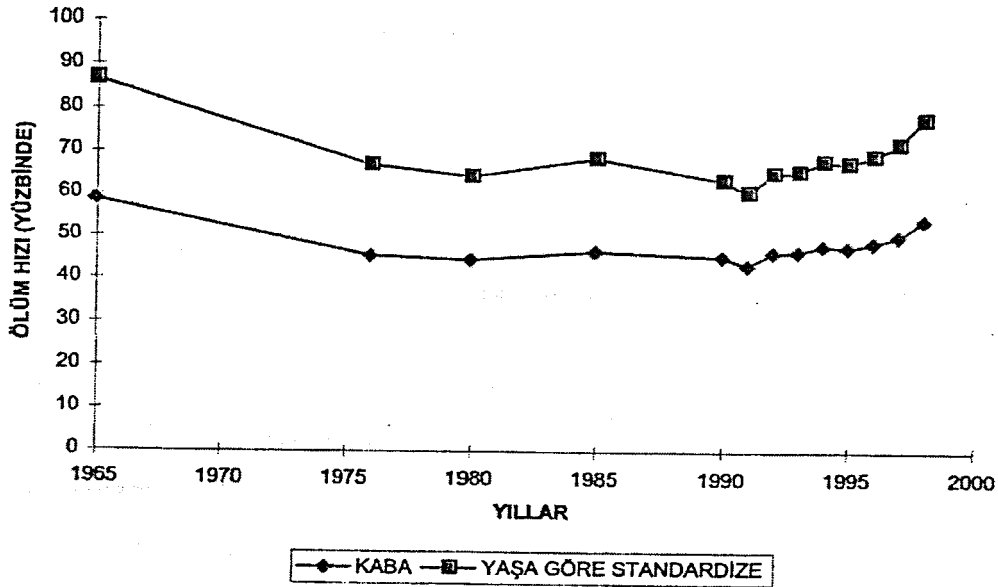
<b>GİRİŞ</b>	<b>1</b>
<b>KONU İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER</b>	
<b>. Mide Karsinomu</b>	<b>4</b>
<b>. Erken Mide Karsinomu</b>	<b>27</b>
<b>. Calprotectin</b>	<b>37</b>
<b>MATERYAL - METOD</b>	<b>46</b>
<b>BULGULAR</b>	<b>48</b>
<b>TARTIŞMA</b>	<b>52</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>54</b>

## GİRİŞ

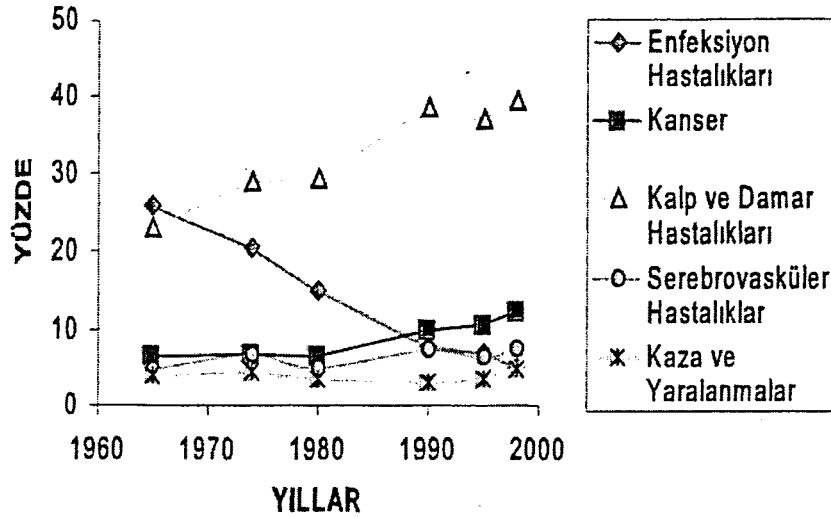
Bütün Dünya ülkelerinde ve Türkiye’de mide kanseri ulusal bir sağlık sorunu olarak halen güncelliğini korumaktadır.2000 yılında Dünyada toplam 876341 mide kanseri olgusu belirlenmiş olup,aynı yıl içerisinde mide kanseri nedeniyle 646564 kişi ölmüştür.(1)

Türkiye’de 1982 yılında 1593 sayılı Umumi Hıfzısıhha Kanunu’nun 57.maddesi gereğince “bildirimi zorunlu hastalıklar listesi”ne alınmış olmasına rağmen ülkemizde gerçek kanser insidansı bilinmemektedir. Sağlık Bakanlığı 1983’te tüm ülke için “pasif kanser kayıt sistemi” kurmuş fakat bildirim dayalı bu sistemde beklenenin dörtte biri kadar bilgi edinilmiştir.

1999 yılı verilerine göre mide kanseri erkeklerde akciğer kanserinden sonra,kadınlarda ise meme kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. 2000 yılı verilerine göre Türkiye’de toplam 2785 mide kanseri vakası bildirilmiş ve aynı yıl içerisinde 2382 kişi mide kanseri nedeniyle ölmüştür.(2)



Şekil-1 Türkiye’de 1965’ten 1998’e kanser mortalite trendi(2)



Şekil-2 Türkiyede en çok görülen ölüm sebeplerinin yıllar içindeki seyri(2)

Mide kanseri olan hastaların kabaca 5 yıllık survi oranları yaklaşık %25-30 olarak bulunmuştur. Ancak erken mide kanseri olan hastalarda yapılan uygun tedavi sonrasında, aynı yaş grubundaki sağlıklı insanlara eşdeğer survi oranlarına sahip oldukları görülmüştür. Özellikle japonya'da yapılan agressif kitle tarama yöntemi ile mide kanseri vakaları erken evrede tespit edilmektedir. Tüm Dünya'da mide kanserinin özellikle erken evrede tanısının hastanın survisini belirlemede en önemli etken olduğu kabul edilmektedir. Günümüzde mide kanserinin erken evrede tanınmasını sağlayabilen en önemli tanı yöntemi üst gastrointestinal sistem endoskopik incelemesidir. Mide kanseri genellikle prekanseröz bir lezyon zemininde yada displazi zemininde gelişmektedir, her iki patolojik sürecinde etrafında bir nekroz-iltihabi reaksiyon mevcuttur.

Nötrofil sitoplazmasında bulunan, nekroz-iltihabi olaylarda lokal ve sistemik olarak artışı saptanabilen, birçok klinik çalışma ile özellikle gastrointestinal sistem kanserlerinde fekal olarak saptanmış ve tanıda değeri anlamlı olarak ifade edilen CALPROTECTİN isimli protein yapısındaki maddenin normal mide sıvısında, gastrit-ülserli mide sıvısında ve kanserli mide sıvısında ispatının ve elde edilen değerlerin birbirleriyle korelasyonunu

değerlendirerek mide kanseri tanısında gastrik sıvı CALPROTECTİN değerinin anlamını araştırmak amacıyla bu tez çalışması planlandı.

## KONU İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER

### Mide Karsinomu

Mide karsinomu tüm dünyada sık görülen organ kanserlerinden biridir, belirli bölgelerde ve belirli toplumlarda anlamlı olarak daha sık olması etyopatogenezinde çevresel faktörlerin ağırlıklı olarak araştırılmasına yol açmıştır. Bir yanda karsinomun gelişmesine neden olan etkiler (çevresel, genetik vs.) araştırılırken bir yandanda karsinoma zemin hazırlayan yada öncülük eden, mide karsinomunun erken tanısını sağlayabilecek lezyonlar ayrıntılı olarak tanınmaya ve tanımlanmaya çalışılmıştır. (3,4) Mide karsinomu, midenin yüzey ve foveolar epitelinde antral ve corpus tipi bezlerden gelişen epitelial malign bir tümör olup bu terim midenin tüm habis epitelial tümörlerini kapsar. (5) Ancak tıp literatüründe genellikle mide karsinomu terimi midenin en sık görülen habis tümörü olan adenokarsinom ile eşdeğer kullanılır. (3)

Uzun yıllardır mide karsinomu sıklığının belirli popülasyonlar arasında anlamlı fark gösterdiği bilinmektedir. Japonya, Şili, Kolombiya, İrlanda gibi ülkelerde Afrika ülkeleri veya Hindistana göre mide karsinomu sıklığı birkaç kat fazladır. Singapurda yaşayan Çinlilerde aynı şehirde yaşayan Malayalılardan; Yeni Zellanda'da yaşayan Maorilerde beyazlardan Detroit ve Kaliforniyada yaşayan zencilerde beyazlardan; Meksikada yaşayan kızıl derililerde, beyazlardan birkaç kat fazladır. Sadece ırk farklılığı bu coğrafik dağılımı ve aynı şehirde yaşayan farklı ırklardaki mide karsinomu sıklığı farklılığını açıklayamamaktadır. Çünkü, Rusya, Norveç, Japonya gibi yüksek risk bölgelerinden Avustralya, Amerika Birleşik Devletleri gibi düşük risk bölgelerine göç eden topluluklarda birinci jenerasyonda orijinal riskin korunduğu, ikinci jenerasyondan itibaren göç eden popülasyondaki mide karsinomu riskinin yerel popülasyonun risk düzeyine düştüğü gözlenmiştir. Birçok ülkede sosyoekonomik durum ile mide karsinomu sıklığı arasında belirgin bir ilişki saptanmıştır. Düşük sosyoekonomik düzeydeki topluluklarda risk yüksek düzeydekilere göre 2.5 kat fazladır. Bu riski açıklayacak çok temel faktörler

bulunmamakla birlikte madencilerde, balıkçılarda, tarım işçilerinde riskin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Diyetle hayvansal yağ ve proteinlerin düşük oranda, kompleks karbonhidratların özellikle tahıllardan elde edilen proteinlerin yüksek oranda olması, taze yeşil sebze ve meyvelerin az olması, çok tuzlu ve çok nitrat alımı midede karsinom gelişimini kolaylaştıran faktörler olarak öngörülmüştür. Bu eksojen faktörlerin endojen faktörlerle birlikte mide içi mikroçevreyi değiştirerek karsinom gelişimine neden olduğu düşünülmektedir.(3,4)

2000 yılı verilerine göre tüm dünyada erkek popülasyonda mide kanseri 558458 yeni vaka ile akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Aynı yıl içerisinde 405218 kişi mide kanseri nedeniyle ölmüştür. Tüm dünyada kadın popülasyonda ise mide kanseri 317883 yeni vaka ile beşinci sırada yer almaktadır. Yine aynı yıl içerisinde kadın popülasyonunda mide kanseri nedeniyle 241352 kişi hayatını kaybetmiştir.(1) Amerika Birleşik Devletlerinde mide kanseri tüm kanserler içinde 14. sırada olup yıllık 22.800 yeni vaka ve 14.700 ölüm vakası görülmektedir. ABD’de son 60 yılda mide kanseri görülme oranında düşme görülmektedir. Son yıllarda dünyada sigara tüketimindeki artış mide kanserini sıralamada üst sıralara doğru oturtmaktadır. Mide kanseri Asya ve Latin Amerikadaki çoğu ülkelerde erkeklerde en sık görülen kanser iken kadınlarda meme kanserinden sonra gelmektedir. Tüm dünyada en yüksek oran Japonyada Nagazakide 82/100.000, Miagide 80/100.000, Kostarikada 54/100.000, Çinde Şangayda 58/100.000, Brezilyada San Pauloda 54/100.000, Kolombiyada Calide 50/100.000, İtalyada Varesede 39/100.000’dur. En düşük oranlar ise Kuveytde 4/100.000, ABD’de Los Angelesda beyazlarda 9/100.000’dür.(6)

Ülkemizde Kanser Savaş Dairesi 1993 yılı verilerine göre 934’ü erkek, 354’ü kadın toplam 1288 mide kanseri vakası, 1994 yılında ise 843’ü erkek, 500’ü kadın toplam 1343 vaka, 1999 yılı verilerine göre 1315’i erkek, 693’ü kadın toplam 2008 mide kanseri vakası görülmüştür.(2) 2000 yılında ise ülkemizde toplam 2785 mide kanseri vakası görülmüş ve aynı yıl içerisinde mide kanseri nedeniyle 2382 kişi ölmüştür.(1)

**Tablo 1: Türkiye’de Erkeklerde En Çok Görülen Kansere Türleri**

<b>ORGANLAR</b>	<b>VAKA</b>	<b>%</b>	<b>İNSİDENS(Yüzbinde)</b>
Akciğer	4.707	29.38	14.19
Mide	1.315	8.21	3.96
Mesane	1.165	7.27	3.51
Larenks	900	5.62	2.71
Deri	804	5.02	2.42
Prostat	836	5.22	2.52
Kemik iliği	573	3.58	1.73
Kolon	558	3.48	1.68
Beyin	545	3.40	1.64
Rektum	451	2.81	1.36
Diğerleri	4.169	26.02	12.57
<b>TOPLAM</b>	<b>16.023</b>	<b>100</b>	<b>48.30</b>

**Kanser Savaş Dairesi Başkanlığı 1999 (2)**

**Tablo 2: Türkiye’de Kadınlarda En Çok Görülen Kansere Türleri**

<b>ORGANLAR</b>	<b>VAKA</b>	<b>%</b>	<b>İNSİDENS(Yüzbinde)</b>
Meme	2.390	24.1	7.32
Mide	693	6.99	2.12
Yumurtalık	556	5.61	1.70
Deri	684	6.9	2.10
Kolon	419	4.22	1.28
Akciğer	404	4.07	1.24
Serviks	310	3.13	0.95
Beyin	349	3.52	1.07
Kemik iliği	391	3.17	1.20
Diğerleri	3342	33.69	10.24
<b>TOPLAM</b>	<b>9.919</b>	<b>100</b>	<b>30.38</b>

**Kanser Savaş Dairesi Başkanlığı1999 (2)**

## **Etiyoloji:**

Mide kanseri gelişmesi açısından en çok aşırı tuzlu gıda alınması, mide pH'sının yükselmesi(hipoklorhidri), midedeki nitrit ve metabolitlerinin konsantrasyonunda artış üzerinde durulmaktadır. Mikroçevre değişikliklerine yol açan olası eksojen faktörler ile mide karsinomu için prekürsör olarak düşünülen patolojik durumlar arasında ilişki saptanmıştır.Örneğin protein malnütrisyonu,aşırı miktarda tuz alınması,talk tozları gibi fiziksel iritanlar, tütülenmiş yiyecekler gibi kimyasal iritanların gastrik atrofi oluşturduğu;nitratlar,safra asitleri,tütülenmiş yiyecekler ve A veya C vitamini eksikliğinin intestinal metaplazi oluşturduğu;aynı faktörlerin midede epitel displazisine yol açtığı çeşitli deneysel çalışmalarla öne sürülmüştür.(3,7,8).Mide florasında bakterilerin artışının nitrit ve N-nitrozo bileşikleri artışı ile doğru orantılı olduğu ve bunun mide karsinomu gelişiminde rol oynadığı nitrit ve N-nitrozo bileşiklerinin mide içi konsantrasyonunda artışın hipoklorhidri ile birlikte olduğu bildirilmiştir.Çevresel-diyet faktörlerinin karsinogenezdeki etkilerinin Helikobakter pilori ile arttığı düşünülmektedir.H.pilori sadece mide yüzey epitelinin yüzeyindeki mukus içinde bulunmakta ve intestinal tip karsinom için prekürsör durum olarak kabul edilen metaplastik epitel yüzeyinde saptanmamakla birlikte,ya bakteri tarafından üretilen çözünen ürünlerin veya bakterinin oluşturduğu iltihabi infiltrasyonun karsinogenez basamaklarında rolü olduğuna inanılmaktadır.H.pilori-mide karsinomu ilişkisi ile ilgili ilk bilgiler epidemiyolojik araştırmalarda elde edilmiştir.Mide karsinomu riskinin yüksek olduğu toplumlarda H.pilori infeksiyonu da çok sık görülmektedir.İlerlemiş mide karsinomu olan gastrektomi materyalinde karsinom çevresindeki H.pilori sıklığı,mide ülserli ve kronik gastritli mide mukozasındaki H.pilori sıklığına yakın bir orandadır.H.pilori ürettiği üreaz ile mide lümeninde bulunan üreden serbest amonyak üretmektedir.Amonyak mide yüzey epiteli ile yakın komşulukta olan bakteri çevresinde bol miktarda bulunmaktadır.Amonyak etkisi ile hücre çoğalmasının

uyarıldığında gösterilmiştir.Bu bulgular H.pilori varlığında mide epitelinde mitojenik etkinin ve hücre çoğalmasının arttığını desteklemektedir.(3,4,9)

H.pilori enfeksiyonu olan bireylerde mide sıvısında askorbik asit düzeyinin infekte olmayan bireylere göre anlamlı oranda düşük olduğu,H.pilori eradikasyonundan sonra ise askorbik asit düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir.Askorbik asit başlıca antioksidan maddelerden biri olup DNA'yı oksidatif zararlardan korur ve böylece antikarsinojenik bir rol üstlenir.Kandaki askorbik asit mide lümenine aktif olarak taşınır.Askorbik asitin okside olmamış formu mide lümeninde nitritler ile reaksiyona girerek,mutajen etkili nitrozo bileşiklerinin oluşmasını engeller.H.pilori enfeksiyonunda mide lümeninde askorbik asit düzeyinin azalması ile mide yüzey epitel zarının yaygınlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır.H.pilori enfeksiyonu sırasında mide lümeninde askorbik asit konsantrasyonunun azalması yüksek mide pH ilede anlamlı ilişki gösterdiğinden,askorbik asitin salgılanma eksikliği ile değil,mide lümeninde oksidasyonunun artması ile konsantrasyonun düştüğü öngörülmektedir.Böylece askorbik asitin mide lümenindeki antioksidan kapasitesi engellenmekte ve mutajen etkili nitrozo bileşiklerinin oluşumu önlenememektedir.

H.pilori enfeksiyonu ile mide mukozasında bol miktarda lenfosit,plasma hücresi,polimorf nüveli lökosit ve monosit infiltrasyonu olur.Polimorf nüveli lökositler ve monositler mutajenik potansiyeli olan serbest oksijen radikalleri salgılar.Polimorf nüveli lökositler iltihab sırasında mukoza yüzey epiteli içinden lümene doğru göç ederken epitel hücreleri ile yakın bir ilişki içindedirler.Mide lümenine ulaştıklarında ise dejenere olur ve ölürlür.Bu sırada nitrik asit,hidroksi radikalleri gibi bol miktarda serbest oksijen radikali açığa çıkar.Onkogenik potansiyeli olan nitrik oksit ve diğer radikaller aminoasitleri deamine ederek DNA'da,p53 gibi supressör onkogenlerde mutasyona yol açabilirler,bu etki ile epitel hücrelerinde neoplastik transformasyon transforme olmuş hücrelerde de invazyon ve metastaz potansiyelini sağlayacak mutasyonlar gelişebilir. Çevresel faktörlerin ve otoimmünitenin (pernisyöz anemi) etkisi ile oluşan atrofik

gastrit yada parsiyel gastrektomi gibi girişimler sonucu hipoklorhidri oluşmakta bu mide içi anaerobik bakterilerin aşırı üremesine yol açmaktadır.Bu bakterilerin bir çoğu nitratları nitrite çeviren indirgeyiciler üretmektedir.Böylece mide içi nitrit,N-nitrozo bileşikleri ve safra asitlerinin konsantrasyonunda artışa neden olmakta ve kronik gastrit zemininde displazi ve karsinom gelişmektedir.(9,10)

**Mide kanseri prekürsörü olan lezyon ve durumlar:**Karsinom gelişimine öncülük eden veya karsinom gelişimi için gerekli ortamı oluşturan lezyon ve durumları isimlendirmek için değişik terimler kullanılmaktadır.Prekanseröz lezyon,prekürsör lezyon veya premalign lezyon terimi kaçınılmaz bir şekilde karsinomun gelişeceği lezyonlar için kullanılır ve bu lezyonlar saptandıklarında kesinlikle çıkarılmalıdır.Prekanseröz durum,prekürsör durum terimleride kronolojik olarak karsinoma öncülük eden fakat mutlaka karsinoma dönüşmesi gerekmeyen doku değişiklikleri için kullanılır.Başka bir deyişle prekürsör lezyondan karsinom gelişebilir veya gelişmeyebilir ama karsinom gelişimi için anlamlı risk oluşturur.Litaretürde bu kavramlar karışık kullanılmakla birlikte son yıllarda prekürsör lezyon ve prekürsör durum terimleri daha yaygın kullanılır olmuştur.Karsinom riski açısından prekürsör lezyonlar şunlardır:

**a)Kronik atrofik gastrit:**Kronik gastrit ile karsinom arasındaki yakın ilişki uzun yıllardır bilinmektedir.Kronik yüzeysel gastrit gibi kronik gastritin hafif formları mide karsinomu riski için duyarlı ve spesifik bir durum değildir.Oysa,kronik atrofik gastrit ve gastrik atrofi mide karsinomu gelişiminde çok yoğun olarak incelenmiştir.Karsinomlu mide rezeksiyon piyeslerinde retrospektif olarak yapılan araştırmalarda intestinal tip(iyi differansiye) karsinomlar ile ağır gastrit formları arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır.Ancak kronik atrofik gastritli hastaların uzun süreli takiplerinde,az sayıda vakada 15-20 yıl içinde mide karsinomu geliştiği görülmüştür.1980'li yıllarda midede intestinal metaplazi üzerinde ileri derecede yoğunlaşan çalışmalarda intestinal metaplazi mide karsinomu prekürsörü olarak kabul edilirken,tek başına görülen kronik atrofik gastritin tümöre reaksiyon olarak geliştiği ve prekanseröz bir lezyon olduğu ortaya atılmıştır.(3,7)

**b) Pernisiyöz anemi:**Etyopatogenezinde otoimmünite,corpus ve fundusu tutan kronik atrofit gastrit ve intestinal metaplazinin rol aldığı pernisiyöz anemili kişilerde midede adenom ve karsinom gelişme sıklığı,normal topluma oranla 3-4 kez daha sık saptanmıştır.Pernisiyöz anemili kişilerde karsinom sıklığının artması fundus ve corpusta atrofik gastrit ve intestinal metaplazinin yoğun olmasına bağlanmıştır.Pernisiyöz aneminin sık görüldüğü ülkelerde,pernisiyöz anemili kişilerde mide karsinomu prevalansının %1-3 olduğu,tüm mide karsinomlu kişilerin ise %2'sinde pernisiyöz aneminin eşlik ettiği saptanmıştır.(3)

**c)Menetrier Hastalığı(Hiperplastik Gastropati):**Menetrier hastalığı mide yüzey ve foveola epitelinin hiperplazisine bağlı olarak mide pililerinin dev görünüm kazanması,aşırı mukus sekresyonu ile gelişen hipoklorhidri ve hipoalbüminemi ile karakterize bir gastropatidir.Litaretürde menetrier hastalığı olan kişilerin yaklaşık %10'unda mide adenokarsinomu bildirilmektedir.Mide karsinomu ile birlikte olan menetrier hastalığı ile ilgili yayınlarda,genellikle her iki durum ya aynı anda tanınmakta yada karsinom 12 ay içinde saptanmaktadır.Menetrierer hastalığı ile mide karsinomu arasındaki ilişkiyi açıklayabilecek geniş serili prospektif çalışmalar yoktur.10 menetrier hastasının 8 yıllık takibinde 4 vakada karsinom geliştiği saptanmıştır.(3)

**d)İntestinal Metaplazi:**Epidemiyolojik çalışmalar intestinal metaplazi ve mide karsinomu arasındaki ilişkiyi desteklemektedir.İntestinal metaplazi sıklığı,mide karsinomu sıklığı gibi yaşla doğru orantılı olarak artmaktadır.Mide karsinomunun sık görüldüğü ülkelerde eşleştirilmiş yaş gruplarında yapılan çalışmalarda,mide karsinomu vakalarında intestinal metaplazi selim mide lezyonu olan vakalara göre daha sık ve mide mukozasında daha yaygın olarak bulunmaktadır.İntestinal metaplazi,intestinal tip karsinomlu midelerde,diffüz tip karsinomlu midelere göre daha siktir ve mukozada daha yaygın olarak görülmektedir.

Araştırmacıların çoğu intestinal metaplaziyi komplet ve inkomplet olarak iki ana sınıfa ayırır.Komplet tip intestinal metaplazi,fırçamsı kenarlı emici hücreler ve goblet hücreleri ile normal ince bağırsak mukozasına benzer.İnkomplet intestinal

metaplazi ise goblet hücreleri ve çeşitli münin tipleri üretebilen kolumnar hücrelerden oluşur.(11)

**e)Kronik Peptik Ülser:**Midede selim bir peptik ülserden karsinom gelişmesi üzerinde uzun yıllardır durulmaktadır.Ancak,gelişen tanı yöntemleri ile bu lezyonların çoğunun sekonder olarak ülserleşen erken mide karsinomları olduğu gösterilmiştir.En az 9-10 yıllık uzun takiplerin yapıldığı selim mide ülserli hastalarda karsinom gelişme riskinin %1 ve daha düşük oranlarda olduğu görülmüştür.Peptik ülseri ve ağır gastriti olan kişilerde mide karsinomu riskinin,sadece ağır gastriti olan kişilerden farklı olmadığı saptanmıştır.Peptik ülserde karsinom gelişiminin ülser çevresindeki ağır gastrit,intestinal metaplazi yaygınlığı ve intestinal metaplazi tipi ile ilişkili olduğu vurgulanmaktadır.(3)

**f)Parsiyel Mide Rezeksiyonu Sonrası Geriye Kalan Mide Kısmı:**Duodenum ülseri,mide ülseri gibi selim lezyonlar nedeni ile yapılan parsiyel gastrektomilerden sonra,kalan mide parçasında karsinom riskinin arttığı bilinmektedir.Ameliyat sonrasında kalan mide bölümünde karsinom gelişme riskinin kontrol grubuna göre iki kat fazla olduğu gözlenmiştir.Parsiyel gastrektomi sonrası kalan mide mukozasında atrofik gastritin çok hızla geliştiği ve kontrol grubuna göre intestinal metaplazinin çok daha sık olduğu bildirilmektedir.

Postgastrektomik mide karsinomu gelişen hastalarda ilk ameliyatın yapıldığı yaşın ve ameliyat sonrası geçen sürenin en önemli faktörler olduğu vurgulanmaktadır.40 yaşından önce parsiyel gastrektomi olanlarda,ameliyattan 15-20 yıl sonra mide karsinomu riski daha fazladır.(3,7,8)

**g)Midenin Adenomatöz(Neoplazik) ve Non-Adenomatöz(Non-Neoplastik) Polipleri:**Gastrointestinal sistemde polip terimi,mukozal epitelden kaynaklanan proliferatif ve neoplastik lezyonlar için kullanılır.Midede bu lezyonlar 1)Hiperplastik polipler (%80) ve 2)Adenomatöz polipler(%20) olarak belirlenmiştir.(11)Adenomlar midenin diğer epitelial poliplerine (non-neoplastik) göre seyrek görülür.Kalın bağırsak adenomlarında olduğu gibi mide adenomlarında 2 cm'den büyük çaplılarda karsinom sıklığı daha fazladır.Adenomlar hem karsinom için prekürsör

lezyondur,hemde midede karsinom ile senkranöz olarak sık görülür.Bu nedenle midede adenom saptandığında tamamen çıkarılmalı ve eşlik ettiği başka bir lezyon olup olmadığı araştırılmalıdır.(8)

**h)Hereditör Polipozis Sendromları ve Mide Polipleri:**Familyal adenomatöz polipozis (FAP) sendromlu ve FAP'ın alt grublarından Gardner sendromlu hastalarda,takip süresinin artması ile pozitif korelasyon gösteren sıklıkta mide ve duodenum polipleri görülmektedir.FAP ve Gardner sendrolu hastalar gastroduodenal polip sıklığı değişik serilerde %40 ile %100 arasında değişmektedir.Midede polipler tek tek olabildiği gibi,mide polipozisi (midede 50 veya daha fazla sayıda polip) şeklinde görülebilmektedir.Peutz-Jeghers sendromlu hastalarda gastroduodenal adenom veya karsinom gelişme riskinin %2-3 oranında olduğu bildirilmektedir.(8)

**D)Mide Epitel Displazisi:**Midede epitel displazisi direkt mide epitelinde veya intestinal metaplazi alanında;makroskopik olarak yassı,çökük veya polipoid lezyonlarda gelişebilir.Midede epitel displazisini epitel hiperplazisinden ayıran başlıca mikroskopik özellikler hücresel atipi,epitel hücrelerinde diferansiyasyon bozukluğu ve mide bezleri/foveola gibi epitelyal yapılarda biçim düzensizliğidir.Midede epitel displazisi için genellikle kullanılan ortak sınıflama Dünya Sağlık Örgütü(WHO) sınıflamasıdır.(8)

Dünya Sağlık Örgütü(WHO) sınıflamasına göre hafif, orta ve ağır displazi olarak üç gruba ayrılmıştır. Hafif ve orta derece displazi gerileyebilir lezyonlardır, ağır displazi ise gerilemez ve karsinoma ilerleyebilecek bir lezyondur.(12)

Displazi terimi prekanseröz bir lezyonu tanımlar ve hafif-orta-ağır displazi sınıflamasındaki orta ve ağır displazi bu kavram içinde yer alır. Mide rezeksiyonları üzerinde yapılan retrospektif çalışmalarda, ağır displazi erken mide karsinomlarına komşu alanda %40-%100; ilerlemiş mide karsinomlarında %5-%80; peptik ülserli vakalarda %1 oranında saptanmıştır. Retrospektif çalışmalar midede epitel displazisinin en sık mide karsinomları ile birlikte bulunduğunu göstermektedir. Endoskopik biopsilerde displazinin sık görülmemesi, regeneratif atipi ile displazi ayırıcı tanısı, erken karsinom ile ağır displazi ayırıcı tanısı açısından

zorluklar,hastaların takibi sırasında displazi saptanan mukoza alanının tekrar biopsilerinde her zaman örneklenememesi gibi zorluklar yüzünden mide karsinomu gelişiminde sağlıklı bilgiye ulaşımı güçleştirmektedir.Bununla birlikte, prospektif çalışmalara bakıldığında hafif derecede displazinin %60-70 oranında gerilediği,orta derecede displazi saptanan hastalarda %10-14 oranında karsinom geliştiği,ağır derecede displazi saptanan hastalarda karsinom gelişme oranının %20-80 civarında olduğu görülmektedir.Klinik olarak hafif derecede displazi saptanan hastada endoskopik olarak makroskopik bir lezyon yok ise düzenli takip,polip gibi bir lezyon var ise bunun eksizyonu önerilmektedir. Orta derecede displazi saptanan hastalarda hemen kontrol endoskopisi ve bol biopsi örneği alınması; ikinci gözlem ve biopsilerin sonucuna göre hastanın yönlendirilmesi önerilmektedir. Ağır displazi saptanırsa hemen ikinci endoskopi,haftalık ve aylık aralarla yapılacak biopsilerde karsinom varlığı kesinlikle dışlanırsa sık aralarla kontrol önerilmektedir.Bazı araştırmacılar,ağır displazi genellikle erken mide karsinomuna eşlik ettiğinden,direkt rezeksiyon önermektedirler.(3,7,8)

**Genetik Yatkınlık ve Moleküler Biyoloji:**Tüm mide karsinomlu hastalar içinde az bir oranı kapsasa da,mide karsinomunda genetik eğilim ve genetik geçiş tanımlanmıştır.Kan grubu A olan kişilerde normal popülasyona göre mide karsinomu riskinin 7 kez daha fazla olduğu bildirilmektedir.Bu kişilerde genellikle diffüz tip mide karsinomu görülmektedir.Ailevi kanser sendromu ve herediter nonpolipozis kolorektal karsinom sendromu olan aile bireylerinde mide karsinomu görülmektedir.Lynch Tip II sendromlu ailelerde kardial tümörleri daha sık görülmektedir.Moleküler biyolojideki ve genetik yapıdaki bazı değişiklikler özellikle midenin intestinal tip karsinomlarında görülmektedir.Moleküler biyoloji ile saptanan bu gen ve protein değişiklikleri iki temel mide karsinomu tipinin farklı yollar ile ortaya çıktığını desteklemektedir.Mide karsinomunun erken evresinde genetik kararsızlık,tümör süpressör genlerinin inaktivasyonu ve telomeraz reaktivasyonu rol oynarken;mide karsinomunun ilerlemesinde onkogenlerin aktivasyonu,büyüme

faktörlerinin ve sitokinlerin aşırı dışavurumu rol oynamaktadır. Metastazların gelişmesi içinde bir takım değişikliklerin eklenmesi gerekmektedir.(3,7,8)

### **Patoloji:**

Günümüzde, mide karsinomları için dünya genelinde kabul görmüş tek bir sınıflandırma biçimi yoktur. Yine de en genel anlamda mide karsinomları mide duvarındaki yayılım derinliğine göre erken mide karsinomu ve ilerlemiş mide karsinomu olarak ayrılmaktadır. Erken mide karsinomu patolojisi bir önceki bölümde anlatılmıştır. Midede in situ karsinom kavramının olmayışı, mukoza içerisinde sınırlı tüm karsinomların bu başlık altında incelenmesinden ve ilerlemiş mide karsinomundan farklılıkları açısından, erken mide karsinomu günlük uygulamada mide karsinomunun erken tanı ve tedavisini yönlendiren özelliği ile önemini korumaktadır.

**Mide Karsinomunun Makroskopik Özellikleri ve Sınıflandırması:** İlerlemiş mide karsinomu için Borrmann tarafından 1926 yılında yapılan sınıflama, erken mide karsinomu için ise Japon Gastroenteroloji ve Endoskopi Topluluğu'nun makroskopik sınıflaması tıp literatüründe yaygın olarak kullanılmaktadır. Borrmann, makroskopik olarak 4 tip mide karsinomu tanımlamıştır.

Tip 1-Polipoid karsinom. Tümör mide lümenine uzanan büyük sapsız polip görünümünde bir kitle şeklindedir.

Tip 2-Fungatif karsinom. Tümör çevre mide mukozasından lümeneye doğru birkaç santimetre yüksekliktedir.

Tip 3-Ülsero-infiltratif karsinom. Tümör 2-8 cm çapında derince bir ülser şeklindedir. Krater ağzı gibi derin ve düzensiz kenarları vardır.

Tip 4-Diffüz infiltratif karsinom. Tümör midenin geniş bir kısmını veya tamamını kaplayabilir. Mide duvarı tümörün bulunduğu alanda diffüz bir kalınlaşma gösterir. Linitis plastica veya matara mide oluşturan mide karsinomları bu tiptedir.

İlerlemiş mide karsinomlarının makroskopik olarak görülme sıklığı sırasıyla Tip2, Tip4, Tip3 ve Tip1 olarak bildirilmektedir.

Erken ve ilerlemiş mide karsinomları en çok antrum ve küçük kurvatur bölgesinde görülür,bunu midenin 1/3 proksimal bölümü ve 1/3 orta bölümü izler.(3,12)

**Mide Karsinomunun Mikroskopik Özellikleri ve Sınıflandırması:**Mide karsinomu terimi midenin tüm habis epitelyal tümörlerini kapsar,ancak genellikle litaretürde mide karsinomu terimi midenin en sık görülen habis tümörü olan adenokarsinom ile eşdeğer kullanılır.

Adenokarsinomların alt tipleri ilerlemiş ve erken mide karsinomlarında histolojik olarak benzerlik gösterir.Erken mide karsinomları için tek ayırım,tümörün mide duvar kalınlığı içerisinde submukozada sınırlı kalması ve müköler tabakalara yayılmamasıdır.(13)

**Lauren Sınıflaması:**Tümörün histolojik,sitolojik özellikleri,müsin sekresyonu ve büyüme paternine göre yapılan bu sınıflamada mide karsinomları “intestinal tip karsinom” ve “diffüz tip karsinom” olarak iki tipe ayrılır.İntestinal tip karsinomda en belirgin özellik tümör hücrelerinin oluşturduğu bez yapıları olup,bu tipte müsin sekresyonu az görülür.Tümör çevre dokudan belirgin ve düzgün sınırla ayrılan kitleler oluşturur.Diffüz tip karsinomda tümör hücreleri daha küçük olup solid kitleler oluşturur.Müsin sekresyonu daha sık görülür ve taşlı yüzük hücreleri biçiminde hücre içi yada müsin gölleri şeklinde hücre dışındadır.Tümör infiltratif bir büyüme biçimi gösterir.(12,13)

**Ming Sınıflaması:**Tümörün biyolojik davranışı göz önünde tutularak yapılan bir sınıflamadır.Ekspansiv tipte tümör çevre dokudan belirgin bir sınırla ayrılır.İnfiltratif tipte tümör hücreleri tek tek çevre doku içinde yayılan taşlı yüzük hücreleri karakterinde yada daha az diferansiye hücreler şeklindedir.

**Jass Sınıflaması:**Lauren ve Ming sınıflamalarının bir sentezi şeklindedir.Bu sınıflamada tümör çevresindeki mide mukozasında intestinal metaplazi varlığı ve yaygınlığı,tümörün büyüme paterni,bez yapılarının varlığı ve oranı,tümörde müsin üretimi,müsinin hücre içi ve hücre dışı lokalizasyonu ve müsin tipi gibi parametreler

-3 ile +3 arasında puanlandırılarak elde edilen değer +4 ile +8 arasında ise intestinal tip karsinom;-9 ile +3 arasında ise gastrik tip karsinom şeklinde ayrılır.

**Mulligan Sınıflaması:**Tümörün sitolojik özellikleri temelinde yapılmış bu sınıflamada;mukus hücreli tip,pilorokardiak bez hücreli tip ve intestinal hücreli tip olmak üzere üç ayrı tip tanımlanmıştır.

**WHO (Dünya Sağlık Örgütü) Sınıflaması:** Bu sınıflamada mide karsinomları 4 tipe ayrılmıştır. Papiller tip, tübüler tip, taşlı yüzük hücreli tip ve müsinoz tip. Ayrıca karsinomlar iyi diferansiye (Grade I), orta derecede diferansiye (Grade II) ve az diferansiye (Grade III) olarak diferansiyasyon derecesine göre derecelendirilmektedir.

**Japon Mide Kanseri Araştırma Grubu Sınıflaması:**Klinik ve histolojik bulgular temel alınarak yapılan bu sınıflamada histolojik yön WHO sınıflaması ile çok benzerlik göstermektedir.Klinik bulgular,tümörün lokalizasyonu,makroskopik görünümü,serozada tümör invazyonu,lenf düğümünün tutulumu,periton ve karaciğer metastazları gibi tümörün klinik davranışını içermektedir.Histolojik sınıflamada karsinomlar temelde diferansiye ve indiferansiye olarak ikiye ayrılmaktadır.Papiller ve tübüler karsinomlar diferansiye grup içerisinde,taşlı yüzük hücreli karsinomlar ise indiferansiye grup içinde değerlendirilir.

Japon sınıflaması araştırmalar için çok iyi ancak rutinde kullanım için fazla detaylı bulunmakla birlikte,günümüzde tüm patolojik prognostik faktörlerin patoloji raporunda belirtilmesi gereksinimi bu sınıflamanın fazla detaylı olmadığını göstermektedir.

Midenin iyi diferansiye karsinomlarında tümör hücreleri genellikle silendirik veya kübik epiteli taklit eder.Hücre sitoplazmasında değişen miktarda ve değişen sıklıkta apikal müsün üretimi görülebilir.Bazen,hücre sitoplazmasında müsün görülme bile tübüler yapıların lümenlerinde müsün olabilir.Tümörün diferansiyasyonu azaldıkça tübüler ve papiller paternlerin oranı azalır ve kribriform,solid kitlelerin oranı artar.

Taşlı yüzük hücreleri sitoplazmalarında yuvarlak ve geniş müsin vakuolleri içeren, çekirdekleri sitoplazma kenarına itilmiş hücrelerdir. Esas olarak mide-barsak kanalının normal epitelyal yapısında ve tüm vücutta bez epitelinde taşlı yüzük hücresi diye tanımlanan bir hücre yoktur. Bu nedenle, bu hücreyi sadece müsin ürettiği için diferansiye olarak kabul etmek genel patoloji yaklaşımı içinde olanaksızdır. Morfolojik olarak bu hücreler goblet hücrelerine benzese de goblet hücreleri sitoplazmalarında geniş kadeh şeklinde apikal müsin üreten silendirik hücrelerdir. Taşlı yüzük hücreleri ise elektron mikroskopik olarak da immatür hücrelerdir. Ayrıca, taşlı yüzük hücreleri papiller, tübüler, kribriform, solid kitle gibi paternleri oluşturmazlar, yani kohezyon yapan hücreler değildir ve doku aralıkları içinde tek tek yayılma yada birkaç hücreden oluşan gruplar yapma eğilimindedirler. Bu nedenlerle taşlı yüzük hücreli karsinom iyi diferansiye bir karsinom değildir.

Mide karsinomlarında intrasellüler veya ekstrasellüler müsin değişik oranlarda görülebilir. Tümördeki müsin nötral müsin olabilir. Asidik müsinler mide karsinomlarında daha sık görülmektedir. Tümörde müsin gölü oluşturan ekstrasellüler müsin tümör kitlesinin en az %50 veya %70'ini oluşturuyorsa bu tip karsinomlar **müsinöz karsinom** olarak tanımlanmaktadır. (3,12,13)

### **Mide Karsinomlarında Diğer Mikroskopik Tipler**

**Nöroendokrin Tümörler:** Sindirim kanalının nöroendokrin hücreli tümörleri önceleri karsinoid tümör olarak tanımlandı ve mide nöroendokrin hücreli tümörleri de karsinoid tümörler içinde değerlendirildi. Mide karsinomları üzerinde yapılan ayrıntılı incelemeler sonucu klasik karsinoid tümöre histolojik olarak benzemeyen solid ve anaplastik görünüşlü karsinomlarında endokrin hücre diferansiasyonu gösterilince atipik karsinoid terimi kullanılmaya başlandı. İmmünohistomimyasal yöntemlerin gelişmesiyle günümüzde endokrin hücre diferansiasyonu gösteren mide tümörleri nöroendokrin hücreli tümörler başlığı altında incelenmektedir.

**Parietal Hücreli Adenokarsinom:**Bu tip mide karsinomu stoplazmada bol eozinofilik granüllerin olduğu yuvarlak veya poligonal epitelyal hücrelerden oluşur.Tümör hücreleri solid ve infiltratif bir yapı oluşturur.

**Hepatoidadenokarsinom:**Fibröz stroma içerisinde solid kitle ve nodüler yapılar oluşturur.Tümör hücrelerinin çoğunda immünohistokimyasal olarak albumin,alfa-1-antitripsin,alfafetoprotein,transferrin gibi hepatosellüler karsinomlara özgün işaretleyiciler ile pozitif reaksiyon saptanır.

**Lenfoepitelyoma benzeri karsinom:**Lenfoid stromalı indifferansiye karsinom,medüller karsinom,mavi hücreli karsinom gibi isimleride olan bu mide karsinomu nazofarenks karsinomlarına benzer şekilde EBV ile ilişkilidir.

**Koryokarsinom:**Özellikle trofoblastik elamanlarında görülebildiği bu tip karsinomlarda beta HCG,human plasental laktojen gibi koryokarsinom ürünleri saptanabilmektedir.

**Adenoskuamöz Karsinom ve Skuamöz Karsinom:**Adenokarsinom ve skuamöz karsinom diferansiasyonunu bir arada içeren adenoskuamöz karsinom ve saf skuamöz karsinom midede görülebilmektedir.Ancak,midede bu tanıyı koyarken tümörün lokalizasyonu önemlidir.Kardio-ösefageal bölgedeki bu tip tümörler primer mide karsinomu olarak kabul edilmektedir.Saf skuamöz karsinom olarak tanımlanan vakalarda tümörden bol örnekleme yapıldığında bunların da adenoskuamöz karsinom olduğu ileri sürülmektedir.(3,8)

#### **Tanı:**

Günümüzde tanı yöntemlerinin erişmiş olduğu düzeylere karşın mide kanserinin erken tanısında yeterli aşamalar sağlanamamıştır.Batılı ülkelerde ve ülkemizde tanı çoğunlukla,vakaların çoğuna küratif ameliyat yapılabilecek bir dönemden daha ileri evrelerde konulmaktadır.Erken evredeki tümörlerin yakalanması için tek ümit şüpheli vakalara endoskopi yapılmasıdır.

**Laboratuvar Bulguları:**Rutin kan muayenelerinde anemi saptanması olağandır.Gizli kanama sonucu demir eksikliği anemisi gelişir.Gaitada gizli kan testi sıklıkla pozitifdir.Mide kanserine özgü bir tümör belirleyici yoktur.Vakaların %

30'unda saptanan karsinoembriyojenik (CEA) antijen yüksekliği hastalığın ileri evrede olduğunun belirtisidir.Karaciğer metastazları sonucunda karaciğer fonksiyon testlerinde bozulmalar meydana gelebilir.Serum CEA, CA 19.9 ve CA 72.4 gibi tümör belirliycilerinin ilerlemiş vakalarda yükselmesi,erken vakalarda yükselmemesi tanı değerlerini kısıtlamaktadır.Tedavi öncesi / tedavi sonrası ölçümlerde duyarlılıklarının az olması,hem de tanıda daha hızlı ve güvenli yöntemlerin geliştirilmesi ile artık pek kullanılmamaktadırlar.(3,4,14)

### **Radyolojik Tanı Yöntemleri:**

**Direkt grafler:**Polipoid mide kanseri bazen karın graflerinde mide gölgesine bası yapan bir yumuşak doku kitlesi olarak karşımıza çıkabilir.Müsinöz adenokarsinomlar kum benzeri veya noktavi kalsifikasyonlar oluşturabilir.Bu kalsifikasyonlar direkt grafide tanınabilir.

**Baryumlu İncelemeler:**İleri mide kanserleri karşımıza polipoid,ülseratif veya infiltran lezyonlar olarak çıkabilir.Polipoid karsinomlar lümeneye protrüzyon gösteren lobüle veya mantarvari lezyonlar oluşturur.Ülsere karsinomlarda tümör kitlesi ülserasyonla yer değiştirmiştir.Genellikle, düzensiz olan ülser krateri ekzantrik yerleşim gösterir.Profilden görüntülendiğinde malign ülserasyonlar kitle içinde intralüminal yerleşim gösterirken,selim ülserasyonlar mide konturunun dışına taşma gösterir.Bu kriter küçük ve büyük kurvatura lezyonları için geçerlidir.Mide mukoza kıvrımlarının tümör ile infiltrasyonu sonucunda bu kıvrımlarda düzensizlik ve kesinti izlenir.İnfiltran karsinomlar midede düzensiz daralma ile birlikte mukozada nodularite ve spikülasyon gösterir.Bazı infiltran lezyonların polipoid veya ülsere komponentleri olabilir.İleri vakalarda,bu lezyonlar mide çıkış obstrüksiyonuna yol açabilirler.

**Bilgisayarlı Tomografi:**Polipoid gastrik karsinom BT'de mide lümenine uzanan yumuşak doku kitlesi olarak karşımıza çıkar.Ülsere karsinomlar mide hava ile doldurulursa hava dolu ülser krateri içeren yumuşak doku kitlesi olarak görülür.İnfiltran karsinomlarda duvar kalınlaşması görülür.(3)Polipoid,ülsere,infiltran karsinomlarda son dönemlerde Hidro BT çekimi yaygınlaşmaktadır.Bu yöntemle

mide boşluğu su ile doldurularak midedeki duvar kalınlaşması İ.V. kontrast verilmeden önceki çekimlerde ve özellikle kontrast verildikten sonraki fazlarda daha net olarak görüntülenmektedir.BT görüntüleme,peritoneal ve serozal metastazları veya metastatik lenf nodlarını,çok büyük olmadıkça veya asitle birlikte olmadıkları zamanlarda tanıma yeteneği sınırlıdır.(9)

**MR Görüntüleme:**Hareket artefakları ve çekim esnasında kullanılacak oral kontrast madde olmaması nedeniyle MR'ın mide karsinomunu değerlendirmedeki rolü kısıtlıdır.Oral kontrast maddeler geliştirildikçe ve hızlı çekim teknikleriyle MR yakın zamanda daha fazla kullanılacaktır.Midenin duvar yapısının tanımlanmasında BT'den daha iyi olsada mide kanseri çalışma ve araştırmalarında rutin kullanımda yer bulamamıştır.(3,5)

**Endoskopi:**Üst gastrointestinal sistemde tanıya yönelik endoskopi endoskopi endikasyonları çok çeşitlidir.Organik olan ve olmayan pekçok hastalıkta ortaya çıkabilen dispepsi şikayeti endoskopik incelemenin en çok endikasyonunu oluşturur.Özellikle yaşlı hastalarda bu şikayet varsa kesinlikle endoskopi yapılmalıdır ve hastalık erken dönemde ortaya konulmalıdır.Disfaji şikayeti ile gelen hastalarda;nöromusküler hastalıklar öncelikle manometri ve baryumlu grafi ile,organik patolojiler ise öncelikle endoskopi ile incelenmelidir.Organik nedenli yutma güçlüklerinde endoskopi öncesi baryumlu inceleme yapılması konusu tartışmalıdır.Baryumlu grafi organik lezyonun yeri,boyutları,lümen çapı hakkında bilgi vermekte,endoskop seçiminde ve olası endoskopi seçeneklerinin belirlenmesinde katkıda bulunmaktadır.Mide ülserinin endoskopik görünümüne bakarak selim-habis ayırımı %85 oranında doğru olarak yapılabilmektedir.Endoskopi esnasında ülser kenarından biyopsi alınması tanıyı kesinleştirecektir.(13) Endoskopik olarak sadece biopsi ile tanı %80-85 oranında konulur.Bu işleme fırçalama kateteri ile alınan sürüntü materyalinin sitolojik incelemesinde eklenirse tanı % 95'e kadar yükselir.Ancak bu işlem biopsi sayısı artırılırsa önlenemez.7-8 biopside tanı %99 olur.Lezyonun hem tabanından,hemde kenarından biopsi alınmalıdır.(9)Endoskopik

olarak selim görünümlü mide ülserlerinin %4-7'si maligndir.Bu nedenle tüm mide ülserlerinden biopsi alınmalıdır.(5,10)

**Endoskopik Ultrasonoğrafi:**Son yıllarda geliştirilen bir tanı yöntemidir.Tümör infiltrasyonunun derinliğini ve bölgesel lenf bezlerindeki tutulum düzeyini belirlemede yarar sağlar.Primer tümörün kalınlığını ve büyümüş lenf nodlarının varlığını tespit etmede artan sıklıkta kullanılmaktadır.(3,5)

**Laparoskopinin Kullanımı:**Daha çok tanı amaçlı olarak değil,preoperatif evrelemede ve mide kanserinin cerrahisine karar vermede kullanılan bir yöntemdir.Peritoneal yüzeylerin,parankimal organların ve özellikle D3 lenf nodlarının değerlendirilmesinde,peritoneal yıkama ile sitoloji elde edilmesinde ve şüpheli alanlardan biopsi alınmasında kullanılır.(3,5)

#### **Klinik Belirtiler:**

Mide kanseri erken evrelerde belirgin bir semptom vermez.Bu önemde dikkati çekebilecek tek belirti inatçı hazımsızlık olup vakaların yaklaşık %50'sinde görülür.Semptomların ortaya çıkabilmesi için mide duvarının yaygın şekilde tutulması,komşu organların invazyonu,midedeki gıda akışının tümörler tarafından engellenmesi yada metastazların oluşması gerekir.İlk belirtilerin ortaya çıkışı ile tanı konulması arasında 6-9 aylık bir süre geçer.

Mide kanserinin en sık rastalanan belirtileri iştahsızlık,halsizlik ve kilo kaybıdır.Bulantı,mide yanması,yemeklerden sonra dolgunluk diğer yakınmalardır.Hastaların 1/3'ü ağrı ile başvurur.Ağrı bazen peptik ülser ağrısını taklit eder;gıda ve antiasitlerle hafifler yada ortadan kalkar.Kardia kanserlerinde hastalar angina pektoris andıran substernal yada prekardiyal ağrı tarif edebilirler.Ağrının süreklilik kazanması tümörün mide dışına yayıldığını düşündürür.

Kardiya ve pilor çevresinde yerleşen tümörler tıktanmaya yol açarlar.Kardiya tümörlerinde disfaji,prepilorik tümörlerde kusma oldukça sık görülür.Pilor uzağındaki yerleşimlerde ise kusma geç bir belirtidir.

Mide kanseri sıklıkla gizli kanamaya neden olur.Bu yüzden hastaların büyük çoğunluğu anemiktir.Hematemez-melena tarzında kanamalar olabilir.Mide kanserli

hastaların bir bölümünde karında kitle ele gelir.Palpabl kitle hastalığın ileri evrede olduğunu düşündürür ancak tek başına bir inoperabilite kriteri değildir.Hastalarda metastazlara ilişkin semptomlarda meydana gelebilir.Yaygın peritoneal yada hepatik metastazlar assit oluşumuna neden olur.Sarılık,karaciğerin sert ve pürüklü olarak ele gelmesi karaciğer metastazını düşündürür.Anemi veya pulmoner metastazlar sonucu plevrada biriken sıvı dispneye yol açar.(3,7,8,10,13)

Rektal tuşe ile douglas çukurunda (blummer rafı),vajinal tuşe ile overler üzerinde(krukenberg tümörü) tümör saptanması intraperitoneal yayılım işaretleridir.Krukenberg tümörü hematojen yollarda oluşabilir.Sol supraklaviküler bölgede palpabl lenfadenomegali(virchow nodülü),göbek çevresinde kitle palpe edilmesi ( Sister Mary-Joseph),(3)sol aksiller bölgede lenfadenomegali (Irish) ileri evredeki bir tümörün diğer muayene bulgularıdır.(8,10,13)

Mide tümörü direkt invazyon ile midede çevreye ve mide duvar katlarında derinlemesine yayılırken bir yandan da komşu organları infiltre eder.1/3 proksimalde lokalize mide karsinomları ösefagusa, 1/3 distalde lokalize mide karsinomları da duodenuma invaze olur.Distalde lokalize ilerlemiş mide karsinomlarında duodenum invazyon oranının %50 olduğu bildirilmektedir.Ayrıca direkt invazyon yolu ile omentum,pankreas,dalak,karaciğer ve transvers kolona yayılım da görülmektedir.

Midede mukoza ve submukozada lenf damarları oldukça bol olduğu için hem erken mide karsinomlarında hem de ilerlemiş mide karsinomlarında lenf damarları yolu ile lenf düğümü metastazı sık görülmektedir.Erken mide karsinomlarında intramukozal olanlarda %4,submukoza invazyonu gösterenlerde ise %19 oranında lenf düğümü metastazı bildirilmektedir.Ancak,ilerlemiş mide karsinomlarından farklı olarak erken mide karsinomlarında lenf düğümü metastazı primer lenf düğümü gruplarında sınırlı kalmaktadır. Sekonder ve tersiyer lenf düğümü gruplarından çölyak, hepatik, splenik, mezenter arter ve aort çevresi lenf düğümleri daha geç tutulmaktadır. 1/3 distalde lokalize mide karsinomlarında hepatoduodenal lenf düğümü tutulumu daha sık görülmektedir.

Venöz yolla olan hematojen yayılım erken mide karsinomlarında ileri derecede nadirdir.İlerlemiş mide karsinomlarında hematojen yayılım daha sık görülmekte olup en sık karaciğer metastazı ile karşılaşmaktadır.Akciğer,böbrek üstü bezleri,kemik ve beyin hematojen metastazların görüldüğü diğer organlardır.

İlerlemiş mide karsinomlarında periton tutulumu sık görülmektedir.Bu mide karsinomunun direkt invazyonu ile,lenf damarları yolu ile veya hematojen yol ile olabilir.Mide karsinomları overlere metastaz yapabilir.Mide karsinomunda tümör hücrelerinin peritoneal boşluk aracılığı ile implantasyon şeklinde overlere metastaz yaptığı kabul edilmektedir.(Krukenberg)(3,5)

### **Mide Karsinomunda Cerrahi Tedavi:**

1879 yılında Pean ilk defa mide kanseri için gastrik rezeksiyonu tanımladı.İki yıl sonra Billroth pilor eksizyonunu başarıyla yaptı.1897 yılında Schlatter ilk defa başarılı total gastrektomi,1911 yılında Polya ilk defa parsiyel gastrektomiye tarif etti.Daha sonraki çalışmalarda gastroenterostomi işlemleri geliştirildi.1940'lı yıllarda lokorejyoner nüksler önemli konular arasına girdi.(15) Günümüzde Japonlar'ın radikal cerrahiye inançlarının aksine,Avrupa-Batı'da mide kanserli hastaların sağkalımlarının rezeksiyon şeklinden çok,neoplazinin biyolojik karakteri ve biyolojik konak ile olan ilişkisi ve de henüz bilinmeyen bazı faktörlere bağlı olduğunu iddia eden bir görüşte mevcuttur.Avrupa'da son yıllarda yapılan bazı randomize çalışmalar da dahil,çoğu prospektif çalışmalar;radikal ameliyatların mortalite ve morbiditelerinin daha yüksek olduğuna ve 5 yıllık sağkalım oranlarının,Batı'daki güncel uygulamanın bir parçası olan daha sınırlı girişimlerden daha iyi olmadığına işaret etmektedir.(6)Bununla birlikte Avrupa-Batı'da yapılan bazı çalışmalarda cerrahi evreleme ve rezeksiyonun radikalliği için Japon tedavi prensiplerinin benimsenmesi tedavi sonuçlarında belirgin bir düzelmeye yol açmıştır ve bu merkezlerde özellikle "Sasako" tarafından ortaya konulan Japon deneyimleri uygulanmaya başlanmıştır.Bugün için Batı ve Japon deneyimleri açısından halen büyük bir tartışma mevcuttur.(11)

**Midenin 1/3 Distal Tümörleri:**Radikal subtotal gastrektomide midenin %75 ile %90 distalini,duodenumun birinci bölümünün 3cm yada daha fazlasını,hepatogastrik omentumu ve büyük omentumun çoğunu rezeke etmek gerekir.Distal ve proksimal cerrahi sınırlar mutlaka frozen-section ile kontrol edilmelidir.Rekonstrüksiyon Roux-en-Y,Billroth I,yada Billroth II anastamozu ile sağlanabilir.(6)

**Midenin 1/3 orta tümörleri:**Sıklıkla bu tümörler total gastrektomiye gereksinim gösterir.Ancak seçilmiş bazı küçük tümörlerde, mideden küçük bir parça bırakacak şekilde subtotal gastrektomi uygulanabilir.(6)

**Midenin 1/3 proksimal tümörleri:**Çoğu cerrah total gasterktomiye tercih etmektedir,ancak hala radikal proksimal subtotal gastrektomiyide destekleyen gruplar bulunmaktadır.Rekonstrüksiyon Roux-en-Y şeklinde endikedir.(6)

**Kardia ve gastroösefagial bileşkenin tümörleri:**Genellikle total gastrektomi ile beraber geniş bir lenfadenektominin uygulanması tercih edilmelidir.Ancak proksimal gastrektomi (ösefagogastrektomi) üzerinede süregelen bir tartışma bulunmaktadır.(6)

Çok paradoksal olmasına karşın,ilerlemiş tümörler şiddetli ağrı,kanama ve obstrüksiyona neden olduklarında total gastrektomi en iyi palyatif modaliteyi oluşturabilir.Gastrojejunostominin mide kanserinin palyasyonunda,zayıf kalan b ir tedavi modalitesi olduğu konusunda görüş birliği vardır.(6)

### **Midenin Bölgesel Lenf Bezleri(3):**

- 1-Sağ perikardial
- 2-Sol perikardial
- 3-Küçük kurvatur
- 4-Büyük kurvatur
- 5-Suprapilorik
- 6-İnfrapilorik
- 7-Sol gastrik arter

- 8-Hepatik arter
- 9-Çölyak arter
- 10-Splenik hilus
- 11-Splenik arter
- 12-Hepatoduedonal ligament
- 13-Retropankreatik
- 14-Superior mesenterik arter
- 15-A.Colica media
- 16-Abdominal aorta çevresi

Lenfatik diseksiyon üç seviyede yapılabilmektedir.Mide duvarına 3 cm mesafedeki perigastrik lenf düğümlerini içeren diseksiyon D1 olarak adlandırılmaktadır.Çölyak trunkus,sol gastrik arter, hepatic arter ve splenik arter çevresindeki lenf ganglionlarının da çıkarıldığı durumda D2 diseksiyondan söz edilir.Buna hepatoduedonal,peripankreatik ve mesenter kökü lenf düğümleri de eklendiğinde D3 diseksiyon yapılmış olur(3,6).

#### **Mide Kanserinde TNM Evrelemesi(8):**

Primer tümör(T)

**TX:**Primer tümör değerlendirilemiyor

**T0:**Primer tümör yok

**Tis:**İn situ karsinom(Lamina propria invazyonu göstermeyen epitel içi karsinom)

**T1:**Tümör lamina propria ya da submukozayı invaze etmiş

**T2:**Tümör muskularis propriayı yada subserozayı invaze etmiş

**T3:**Tümör serozayı invaze etmiş ancak komşu yapılar salim

**T4:**Tümör çevre yapılara invazedir

Bölgesel lenf ganglionları(N)

**NX:**Rejyonal lenf ganglionları değerlendirilemiyor

**N0:**Lenf ganglionlarında metastaz yok

**N1:**1-6 bölgesel lenf ganglionlarında metastaz

**N2:**7-15 bölgesel lenf ganglionlarında metastaz

**N3:**15'den fazla bölgesel lenf ganglionlarında metastaz (M1 olarak değerlendirilmektedir)

Uzak metastaz(M)

**MX:**Uzak metastaz değerlendirilemiyor

**M0:**Uzak metastaz yok

**M1:**Uzak metastaz var(hepatoduedonal,retropankreatik,superior mesenterik,orta kolik arter ve paraaortik lenf düğümlerindeki metastazlar da uzak metastaz olarak değerlendirilmektedir).

**Evre 0:**Tis,N0,M0

**Evre 1A:**T1,N0,M0,

**Evre 1B:**T1,N1,M0;T2,N0,M0

**Evre 2:**T1,N2,M0;T2,N1,M0;T3,N0,M0

**Evre 3A:**T2,N2,M0;T3,N1,M0;T4,N0,M0

**Evre 3B:**T3,N2,M0

**Evre 4:**T4,N1,M0;T1,N3,M0;T2,N3,M0;T3,N3,M0;T4,N3,M0

Mide kanseri tedavisinde aynı zamanda kemo-radyoterapi tedavi seçenekleri de bulunmaktadır.

### **Erken Mide Kanseri**

#### **Tanım:**

Lenf nodu tutulumunun olmasına bakılmaksızın mide mukoza veya submukozasında sınırlı tümörlere erken mide kanseri denir.

Erken mide kanserinin tipleri şunlardır:

Tip 1:Mide lümenine doğru büyüyen eksofitik lezyon

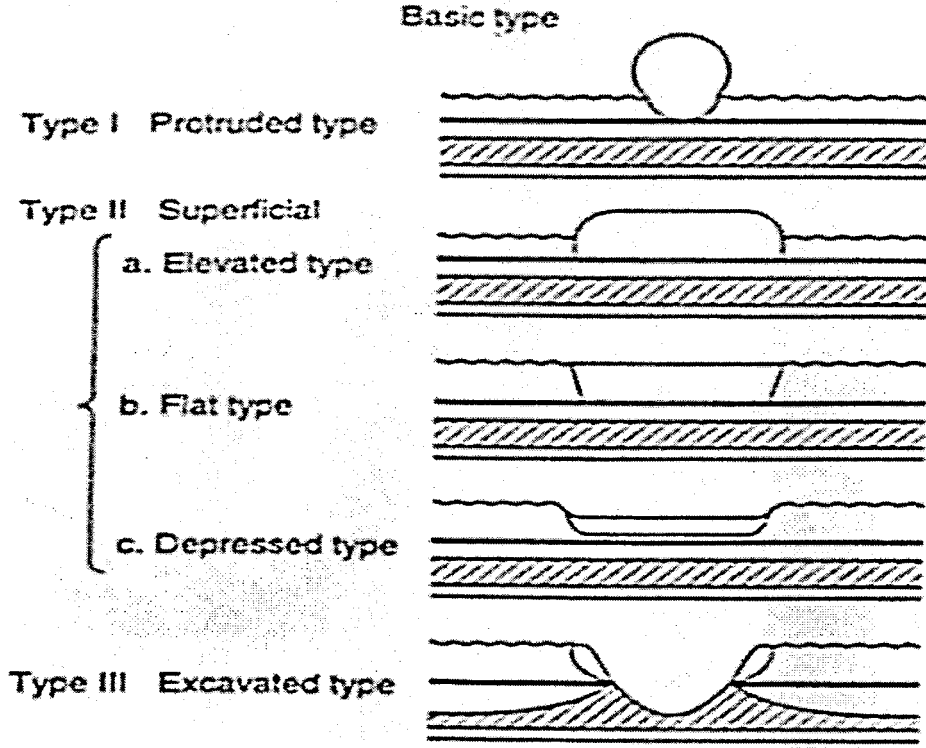
Tip 2:

2A:Çevre mukoza kalınlığının bir katından fazla olmayan kalınlıkta çıkıntılı lezyon

2B:Yassı lezyon

2C:Hafif erezyon görünümlü ancak ülserleşmemiş çökük (deprese) lezyon

Tip 3:Muskularis propriaya kadar inebilen oyuk lezyon

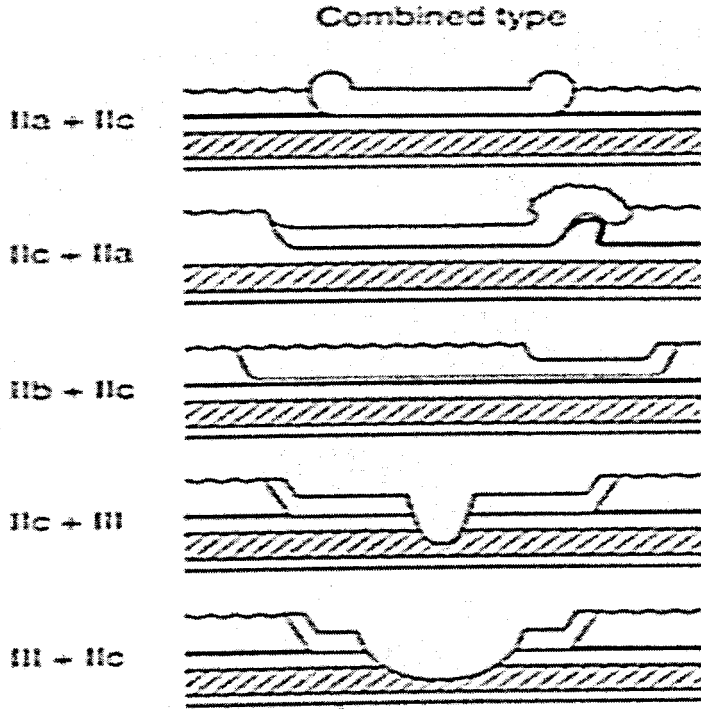


Şekil-3 Erken mide kanserinin makroskopik tipleri

Eksofitik tipler (Tip 1ve 2A) genellikle iyi diferansiye kanserlerken,çökük yada oyuk lezyonlar ülserleşmeye meyilli,az diferansiye kanserlerdir.Erken mide kanserinde lenfatik tutulum %3 dolaylarındadır.Mukozada sınırlı lezyonlarda 5 yıllık sağkalım %99 iken submukozada sınırlı lezyonlarda bu oran %93'tür ve lenfatik tutulum varlığında sağkalım %70'e inmektedir.

Aşağıdaki kriterlere göre tip1 ve 2a arasında bir sınır çizilmektedir:Normal mukozadan iki kat daha yükseğe ulaşan düzeyde kabarık olan bir lezyon tip1 olarak sınıflandırılır ve bu seviyeden daha düşük derecedeki bir protrüzyon tip2a olarak

sınıflandırılır.İlaveten erken mide kanserinin sıklıkla kompleks morfolojik belirtileride vardır.



Şekil-4 Erken Mide Kanseri tiplerinin birlikte görülme kombinasyonları

Üç tipin kombinasyonları oldukça sıktır.Erken mide kanserinin değişik makroskopik tiplerinin relatif sıklığı farklı yazarlar ve farklı ülkelerde değişik olarak bildirilmektedir.Nishi ve arkadaşları erken mide kanserlerinin yaklaşık %80'inin çökmüş tipten olduğunu bildirmişlerdir.Kabarık (Tip 1) karsinom %10-15 oranında görülmektedir.Yüzeyel tip2 karsinom tip1'den daha sıktır,ama bunlar daha çok tip2c'dir.Tip3 erken mide kanserinin tek başına görüldüğü formun nadir olduğu zaten gösterilmiştir, diğer tiplerle kombinasyonu sıktır.(7,8,13)

Erken mide kanseri üzerine yayınlanmış çoğu belgede, erkekler bayanlara göre 1/5-1/2 oranları şeklinde sayıca üstündürler.Erken mide kanserinin her bir ülkedeki prevalansı göz önüne alınmadan incelendiğinde dünyadaki mortalite istatistikleri oranı neredeyse sabittir.Kuzey Amerikada'ki çalışmalarda,hastalar tipik olarak orta yaşlı,tanı sırasında 63 yaşında(44-70) olan kişilerdir.Japon hastalar ise tanı sırasında

ortalama 5-10 yaş daha gençtirler.(ortalama yaşları yaklaşık 55'tir.)Erken mide kanserlerinde 1970'lerden beri 60 yaş üstü hastalarda hafif bir artış belirtilmiştir.Japonyadaki kitle takibi sağlık verilerine göre 4.dekada kadar bir kadın hakimiyeti vardır.40-50 yaş arasında erkeklerde baskındır ve kadın ve erkek için pik değerine 60'lı yaşlarda ulaşılır.Bu farkta Japonya'daki agresif tarama yöntemi uygulamasını yansıtmaktadır.Japonya ve diğer ülkeler arasında hastalığa spesifik sürvi oranlarına nazaran kabaca bir karşılaştırma yapıldığında bu karşılaştırma hastaların yaşlarındaki bu farktan dolayı engellenir.Japonya ile karşılaştırıldığında batı ülkelerindeki mide karsinomu insidansı yaklaşık olarak 8 kat daha düşüktür.Bu epidemiyolojik farkların tümörün biyolojisindeki farklar ile açıklanacağı yada sadece seçilen fenomenin yansımasını olacağı konusu halen açıklığa kavuşmamıştır.Bir çok delil göstermektedir ki,batı ülkelerindeki erken mide kanseri sürvi oranları ve sıklığı tahmin edilenden daha az bildirilmektedir.

Avrupa ve Amerika'da alınan veriler çoğunlukla kanser referans merkezlerinde araştırılan hasta popülasyonundan elde edilmiştir,bununla birlikte Japonyada'ki çoğu mide kanseri asemptomatik hastalarda kitle taramasında tanı almaktadır.Ayrıca üst GİS semptomu olan Japon hastalara uygulanan daha agresif tanı yaklaşımları erken mide kanserlerinin daha sık tespit edilmesine yol açmaktadır.Erken mide kanseri küçük kurvaturda daha sık ortaya çıkar.(%50),daha sonra arka duvar (%25),ön duvar ve büyük kurvatur onu izler.Bu lezyonların çoğu yaklaşık 2.0 cm veya daha küçük çaplı olsada herhangi boydaki bir lezyon için erken mide kanseri tanımlaması kullanılabilir.Çapı 5.0 cm'e kadar ulaşmış büyüklükte olanlar sık değildir.1960'ların başlarında erken mide kanserinin %86'sı 2.0 cm den büyüktü,ama son yıllarda daha küçük lezyonların tanısı artmıştır.Buda tanı metodlarının ilerlemesini yansıtmaktadır.Ufak(<10mm) kanserlerin ve özellikle "minute" denilen kanserlerin(<5mm) tanısı,tam kür sağlanma potansiyelinin yanısıra premalign lezyonları anlama ile olan ilişkileri içinde önemlidir.Tip 2b kanserler, çapı <5mm olan tümörlerin %60'ını oluşturur,bu da şunu gösterirki tümör büyüdükçe orjinalde düz olan lezyon ilerde yüzeyden kabarık veya çukur hal alabilir.(8,13,16)

Erken mide kanseri için yapılan gastrektomi örneklerinin yaklaşık %5-15'inde multifokal lezyonlar görülür.National Cancer Center Tokyo'daki 500 erken mide kanseri vakasının %8.3'ünde multipl karsinom bulunmuştur.Bunlarında %77'sinde midede aynı anda iki lezyon bulunmuştur.%20'sinde ise 3 lezyon vardır ve %3'ünde 4'ten fazla lezyon saptanmıştır.Bu hastaların 5 yıllık sürvi oranları %85.8'dir.Enterasan olarak 65 yaş üstü hastalardan multipl tümör oranı %13'tür,buda 65 yaş altındaki grubun iki katı kadardır.Multipl mide karsinomuna neden olan mide mukozası zemininde sıklıkla yaygın intestinal metaplazi bulunmaktadır.

Erken mide kanserinden ilerlemiş seviyede kanser gelişip gelişmeyeceği klinisyenler için kritik bir problemdir,bundan dolayı bu durumdaki çoğu hasta ileri mide kanseri için bir önceki evreyi oluşturma ihtimalinden dolayı tedavi edilirler.Erken mide kanseri olan hastaların takipli olması,bu hadisenin erken formdan ileri mide kanserine gidişini aydınlatmadaki en önemli yoldur.Fakat,hastalar erken mide kanseri tanısı aldıklarında,etik nedenlerden dolayı tedavi edilmeden takip edilemezler.(3,8).Mide kanserinin doğal gidişi üzerine yapılan çoğu çalışma retrospektif olarak yapılmışsada,Tsukuma ve arkadaşları Endoskopik olarak erken mide kanseri tanısı almış 56 hastanın 43'ünde,histoloji ile tanıyı doğrulamış ve cerrahi rezeksiyonu geciktirmiş veya uygulamaya koymamıştır.Bu grubun bildirisi şöyle olmuştur,56 elverişli vakada hastaların %50'sinde 37 ay içerisinde ileri derecede kanser gelişmiş ve %80-90'ında 4-5 yıl içinde ilerleme görülmüştür.77 ay sonra,tüm hastaların %50'si mide kanserinden ölmüştür,tespit edilen 5 yıllık sürvi oranı %64.5'dir.(17)Bodner ve arkadaşları erken mide kanseri olup tedavi alamayan 7 hasta bildirmişlerdir.Bu hastaların 3 tanesi kanser dışı nedenlerden ölmüşlerdir.(Tanıdan 36,30 ve 11 ay sonra).Otopsilerinde hiçbir tümör progresyonu, tümör boyutunda ve invazyon derinliğinde değişim görülmemiştir.3 hasta (tanıdan 18,14 ve 12 ay sonra) endoskopik olarak tümör büyümesi ile ilgili hiçbir delil olmadan yaşamaya devam etmişlerdir.(18).Bu gözleme görede erken mide kanserinin ilerlemesi bazen yıllar sürebilir.Neticede,erken mide kanseri tedavisiz bırakılırsa veya

yetersiz tedavi edilirse çoğu vakada ilerleme gösterir.Bu nedenle erken mide kanserinin en mantıklı yöntemi yeterli cerrahi rezeksiyondur.(13)

### **Tanı:**

Çoğu erken mide kanseri olan hastalarda peptik ülser hastalığını taklit eden semptomlar vardır.Epigastrik ağrı veya dispepsi hastalarının yaklaşık 2/3'ünde bulunur.%40 kadarında bulantı ve kusmada vardır.1/4 hastada anorexia gelişir,ama kilo kaybı ihmal edilecek kadardır.Üst GİS kanamasının klinik bulguları ¼ hastada ortaya çıkar.Aksine ileri evre mide kanseri olan hastalar sıklıkla belirgin kilo kaybı ve anorexia ile gelirler ve karın ağrısına ek olarak hematemezleri olur.Semptomların ortalama süresi genellikle ileri evre mide kanserindekinden daha uzundur.Erken mide kanseri olan hastaların semptomlarının ortalama süresi 21 ve 36 ay iken ileri evre mide kanseri olanlarda bu süre 6 - 8 aydır.Kronik semptomlar erken mide kanserini düşündürsede bu özel kanser formunu ileri evre mide kanserinden ayırt etmez.Fakat,erken mide kanserini tanımak için midenin radyolojik veya endoskopik değerlendirilmesi yapılmalıdır.Erken mide kanseri olan hastaların fizik muayenesi sıklıkla yol gösterici değildir,uzak metastazların hiçbir bulgusu olmayacaktır.Kan tetkikleri ,tam kan sayımı ve biyokimya dahil rutin olarak normaldir.Dekatlar boyunca peptik ülser hastalığı semptomları olan hastaları değerlendirmede “altın standart” baryumlu radyografisi olmuştur.Fakat fleksibl endoskopi cihazının gelişmesi ve multipl biopsi örnekleri ile daha doğru doku tanıları elde edilmesinden dolayı hekimler artan oranda dispepsi için ilk tanısal test olarak ösefagogastroskopiye tercih etmektedirler.Bir çok klinik çalışma yüzeysel mide mukozası anormallikleri için üst GİS radyografisinin düşük duyarlılığını ve üst GİS radyolojisinin benign ülserleri malign olanlardan ayırt edemediğini göstermiştir.Sadece inspeksiyonla endoskopi doğru olarak vakaların yalnız %50'sinde erken mide kanserini tanıy,ama multipl biopsilerle erken karsinom için gastroskopi oldukça sensitif ve spesifiktir.Tanısal duyarlılığı artırmak için her vakada multipl (10'a kadar) biopsiler, congo kırmızısı ve metilen mavisi ile kuru spreyleme endoskopi tavsiye edilmektedir.

Mide karsinomunun yüksek insidansı,halk ve hekimler arası kuvvetli kooperasyon ile yapılan tarama çalışmalarını tetiklemiştir.Böylece Japonları mide kanseri tanısı üzerine ulusal bir efor sağlamaya itmiştir. Erken mide kanseri prevalansı Avrupada ve Kuzey Amerikada halen düşüktür. Ösefagogastroduedonoskopi ve biopsilerinin yapılması oldukça duyarlı ve doğru bir tanısal prosedürdür ve yüksek riskli hastaların (persistan epigastrik rahatsızlığı olan ve medikal tedavi alan,gastrik polipleri olan pernisiyöz anemili veya mide kanseri için aile hikayesi olan hastalar) gereksiz gecikmeler olmadan endoskopi ile taranmalarını gerektirir.Batı yarım kürede erken mide kanseri için düşük insidans ile beraber”açık girişli endoskopi” teşvik edilir.Bu yaklaşımı kullanarak nonspesifik gastrik semptomları olan hastalar özelleşmiş gastrointestinal merkezlerde genel pratisyen hekime konsülte edilmeden araştırılabilirler.(3,7,8,13).Bu yaklaşım ile,O’Hanlon ve arkadaşları 1902 hastadan 85’inde mide kanseri tanımladığını ve bunların 10’unda (%12) erken mide kanseri olduğunu bildirmiştir.Dahası,olası premalign lezyonları olan 187 hasta takip programlarına dahil edildi.Sonuçta mide kanserinin erken evrede tanınması hastanın yaşam süresini iyileştirmedeki en önemli faktör olarak belirlendi.(19)

Erken mide kanseri için çok sayıda değişken, prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir.Hasta sürvisinde istatistiksel anlamı belirlemede ki zorluğun bir kısmı çoğu yayındaki ufak örnek boyutundan ve göze çarpan genel survi oranlarından kaynaklanmaktadır.Günümüzde,bu problemlerin üstesinden gelecek bir analiz bulunmamaktadır. Hastaların gidişatını haber verecek histolojik belirtileri tanımlamadaki mikroskopik değerlendirme halen uyumsuzdur. Her nekadar bazı araştırmacılar erken mide kanserinin intestinal tipinde iyileşmiş sürvinden söz etselerde, çoğu çalışma uzun dönem sürvi oranında, Lauren sınıflamasına göre hiçbir fark göstermemektedir.Bir çalışmada iyi diferansiye tümörlerin sonuçları daha iyi idi,ama diğer yayınlarda yüksek grade tümörlü hastalarda düşük grade’li hastalar kadar iyileşmişlerdir.Bir çok Amerikan çalışması invazyon derinliğine dayanarak hiçbir yaşamsal kazanç göstermeselerde bir çok büyük Japon çalışması eğer tümör

mukozaya sınırlı ise daha iye hasta yanıtı olduğunu göstermişlerdir.(3,8,13) İchiyoski ve arkadaşları submukozal erken mide kanserinde daha yüksek rekürrens riski olduğunu belgelemişlerdir. Mukozal lenfatik dokunun yokluğu lenf nodu metastazlarının düşük insidansını ve intramukozal erken mide kanserinde görülen rekürrenslerin düşük insidansını açıklar.(20)Folli ve arkadaşları erken mide kanseri olan 223 hastada prognostik faktörleri değerlendirmişlerdir.Çok değişkenli analizlerle,nod tutulumu olan ve olmayan hastalar arasındaki survi oranlarındaki belirgin farkı göstermişlerdir.(21)Ranaldi ve arkadaşları 414 erken mide kanseri vakasını araştırdılar.Çok değişkenli analizde tümör boyutu,lenf nodu metastazı ve penetrasyon seviyesi olumsuz prognostik faktörlerdi.Fakat,az sayıda hasta birçok prognostik faktörün varlığında öldü.Bu yazarlar bu nedenle diğer biyolojik faktörlerin kesin erken mide kanserlerinin agresif davranışlarını belirlemede önemli olabileceğini tahmin etmektedirler.(22)Az sayıda araştırmacı mide tümörü boyutunun hasta prognozu üzerine etkisini de değerlendirmiştir.Friensen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada herhangi bir çapta mide karsinomu olan hastalarda sadece mukoza tutulumu olanlarda hastalığın seyrinin iyi olduğu gösterilmiştir.(23)Aksine,Shiu ve çalışma arkadaşları <1.5 cm çapındaki mide karsinomu olan hastalar için istatistiksel olarak belirgin survi avantajını bildirmişlerdir.(24).Bu bulgular,büyük tümörlerin >4 cm tipik olarak daha derin mide duvarı penetrasyonu olacağını ve lenf nodu metastazı eğilimlerinin daha fazla olduğunu gösteren Japon verileri ile uyumludur.Büyük çalışmalar nod-negatif hastalar için sürvi avantajını tanımlamışlardır.Endo ve Habu tarafından bildirilen nodal metastazı olmayan 232 hastada,5 ve 10 yıllık sürvi oranları sırasıyla %90 ve %84'tür.Aksine nod-pozitif olan hastalar için 5 yıllık survi oranı %79 ve 10 yıllık survi oranı %65 olarak yayınlanmıştır.(25).Cerrahi rezeksiyondan sonra iyi seyreden birçok hasta ile günümüzde tedavinin başarısızlığını önlemeye yönelik çok az bilgi sunan veriler bulunmaktadır.Tümör hücresi DNA içeriğinin ölçümünün değeri tartışmalıdır.Bir çok retrospektif çalışma göstermiştir ki,ploidi durumuna göre hasta survisinde bir fark olmamaktadır,bunun yanında diğerleri anoploid tümörlerin rekurrense daha çok şüphe uyandırdığını göstermişlerdir.De

Aretxabala ve arkadaşları eğer tümör hücrelerinin > %10'u poliploid ise prognozlarının zayıf olduğunu söylemişlerdir ama bu hastalarda sıklıkla submukozal tümör tutulumunda vardır.(26)Günümüze kadar prognostik faktörleri tanımlamada moleküler biyolojinin değeri şüpheli idi.Fonseca ve arkadaşları p 53 pozitif boyanan tümörlerde hastalarda belirgin olarak kötü prognoz olduğunu bildirmişlerdir.(27).Bu araştırmada p 53 negatif tümörü olan hastalar için sürvi oranı %92.1 ve pozitif malignitelerde ise %71.2'dir.Çok değişkenli analizde,p 53 tespiti ve lenf nodu tutulumu bağımsız pronostik faktörler olarak diğer klinik ve patolojik kriterle beraber ortaya konmuştur.Çoğalan hücre nükleer antijeni (PCNA) DNA-polimeraz'ın bir proteindir ve hücrenin proliferasyon fazı ile korele olduğu düşünülmektedir.Maeda ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada,.lenf nodu metastazı olan hastalarda PCNA işaretleme indeksi belirgin olarak metastazı olmayanlarıkinden daha yüksektir.(28).Çok değişkenli analiz PCNA işaretlemesinin lenf nodu metastazı için bağımsız bir işaret olduğunu göstermiştir.Önceleri,Kamata ve arkadaşları Bromodeoksiüridin işaretlemesi ile invivo poliferasyonu göstermiştir ve lenf nodu negatif hastalarda primer tümörlerde küçük <%12 işaretleme indeksini bildirmiştir.(29)Veriler doğrulanmasada bu metodun lenf nodu durumu için kullanışlı bir gösterge olabileceği tartışılmıştır.20 yayınlanmış belgedeki hastalardan kombine edilen verilerde,yazarlar erken mide kanseri için en az %1.9 rekürrens oranı tespit etmişlerdir,mide stump kanseri hariç kalmıştır.Rekürrens insidansı submukozal (%3.6) nod-pozitif ve histolojik olarak diferansiye karsinomlar (%2.3)'da, mukozal nod-negatif ve undifferansiye gruplara göre belirgin olarak daha yüksektir.Hematojen metastazlar, rekürrensın en sık modudur.Rekürren hastalığı olanlarda ortalama sürvi süresi 40 aydır ve hastaların %23'ü cerrahiden 5 yıldan fazla süre sonra ölmüşlerdir.

Erken mide kanseri mide karsinomlarının mükemmel prognozlu bir formudur.Bazı vakalarda ilerlemiş mide kanserinin kesin prekürsörü olup olmadığı halen şüphelidir.Tümör en sık olarak Japonyada, agresif tarama yöntemlerine sekonder olarak tanınır.Erken tespit multipl biopsilerle desteklenen endoskopik tetkiklere bağlıdır.Spesifik semptomlar,fiziksel bulgular veya tanısal laboratuvar

testleri nadiren erken mide kanseri ile birlikte bulunur.Tanıyı takiben distal erken mide kanserinde subtotal gastrektomi yaşıtı gruptan oluşan kontrol grubu ile eş surviye sahaiptir, total gastrektomi proksimal midedeki lezyonlar veya multisentrik karsinom için gereklidir.Radikal (D2) lenfadenektomi tüm hastalara uygulanmalıdır,ama mukozaya sınırlı ufak lezyonları olan hastalar (tip1 lezyon) veya ufak tip 2a lezyonları olan hastalar dışlanabilir.Son çalışmalar göstermiştir ki D2 lenfadenektomi nod-negatif hastalarda daha iyi sürviye yol açar ve operasyonu takiben,hastanın gidişatı sıklıkla mükemmeldir.Daha yaşlı kişilerde yüksek riskli hastalarda,endoskopik strip biopsileri ve lazer tedavisi gibi sınırlı cerrahiler seçkin metod olmalıdır.Bunlara ek olarak laparoskopik wedge rezeksiyonu uygun yerleşmiş mukozal lezyonlarda alternatif olabilir.(13)

### **Erken Mide Kanserinde Cerrahi Tedavi**

Son yıllarda,özellikle japonya'da tedavi edilen mide kanserlerinin yaklaşık yarısını erken mide kanseri oluşturmaktadır.Bu oran batı ülkelerinde ise %2-15 oranındadır.Bu farkın sebebi Japonya'da yaygın bir şekilde yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopisidir.5 yıllık sağkalım oranları %90'ın üzerindedir.(8)Prognoz üzerine iki önemli faktörün etkili olduğu bir çok çalışma ile gösterilmiştir.Bunlar duvar invazyonunun derinliği ve lenf nodu metastazlarının durumudur.Erken mide kanserinde özellikle Japonya'da uygulanan teknikleri sıralamak gerekirse;

Endoskopik mukozal rezeksiyon

Konvansiyonel distal gastrektomi

Sınırlı gastrik rezeksiyonlar

Laparoskopik wedge rezeksiyon

Laparoskopik yardımcı distal gastrektomi

Minimal laparotomiyle mukozal rezeksiyon.(15)

## Calprotectin

Nötrofiller inflamatuvar alana erken safhada göç eden ve yığılan hücreler olarak bilinirler. Mikroorganizmaları öldürmek, inflamasyonu kontrol etmek için burada enzim, antibakteriyal protein ve sitokinler sekrete ederler. Nötrofillerin etkisi araştırılırken normal ve tümör hücreleri üzerine olan sitotoksik ve hücre ölümünü içeren bir çok aktivitesi ortaya kondu. Nötrofil sitozolünde bulunan calprotectin isimli protein çeşitli tümör hücreleri ve fibroblastlar üzerine bu hücrelerin apoptozisini etkileyen bir faktördür.

Calprotectin 8 kD ve 14 kD subünitlerinden oluşan kalsiyum ve çinko bağlayan bir proteindir. Bu 8 kD ve 14 kD peptidleri S100 protein ailesindedir ve her molekül bir  $Ca^{++}$  bağlayan bölgeye sahiptir. Bu subünitler hafif ve ağır zincirler olarakta adlandırılırlar.

Nötrofiller calprotectinin esas üreticileridir. Calprotectinin ekstrasellüler sıvıdaki yükselmesi değişik inflamatuvar durumlardada gerçekleşebilir, buda bize calprotectin değerinin yükselmesinde inflamatuvar sürecin en önemli etki olduğunu gösterir.

Calprotectinin ekstrasellüler fonksiyonları antimikrobiyal aktivite ve hücrelere karşı inflamasyonun regülasyonu veya immünolojik reaksiyonların regülasyonudur. Büyümeyi inhibe edici ve hücre ölümünü içeren etkilerini fibroblastların ve diğer inflamatuvar hücrelerin regülatörü olarak yapar. Calprotectinin yüksek konsantrasyonları lokal inflamasyonun mevcut olduğu yerlerde, vücut sıvısı içinde bulunmaktadır ve doku onarılmasının geciktirilmesi ve inflamasyonunu ertelenmesine neden olmaktadır. Bu apoptozisi içeren etkisinin kontrolü calprotectinin yeni bir ilaç hedefi haline gelmesine neden olabilir.

Calprotectin esas olarak nötrofil ve makrofajlardan sentezlenir. Esas olarak nötrofil sitozolünde bulunur ve daha az miktarda olsada makrofajların sitozolünde de bulunur. Kan monositler ve doku makrofajları akut enflamasyonda calprotectin

ekspresyonu yaparken,kronik enflamasyonda bu hücrelerin calprotectin ekspresyonu yoktur.Bu protein ekspresyonunun miktarı makrofajların inflamasyondaki aktiviteleriyle ilişkili olabilir ancak tam olarak ortaya konmamıştır.Başka bir açıdan intrasellüler calprotectin dağılımı makrofajların aktivasyon aşamalarına göre değişir şöyleki;normal makrofajlarda calprotectin sitozolik olarak bulunurken,aktivasyonla hücre membranına transloke olurlar ve yapı proteinleri ile burada lokalize olurlar,hücre hareketi, fagositoz veya sinyal translokasyonunda görev yaparlar.

Calprotectin nötrofil ve makrofajlar için spesifik marker olarak da kullanılabilirler. İnflamatuar dermatozlarda keratositlerde bulunurlar.Alzheimer hastalığında 14kD subuniti beyin dokusundaki mikrogliyalarda tespit edilmiştir.

Gerçek şu ki,calprotectin inflamatuvar bölgedeki fagositlerden bol miktarda yapılan ve intrasellüler kompartman ve ekstrasellüler sıvıda bulunan bir proteindir.(30)

Berntzen ve arkadaşları sağlıklı insan serum/plasma'sındaki ortalama calprotectin seviyesinin 1Mikrogram/ml'nin altında olduğunu ancak Romatoid artritli hastalarda konsantrasyonunun normalin 10 katı kadar fazla olduğunu göstermişlerdir.Ancak osteoartritli hastalarda anlamlı bir artış tespit edilmemiştir.Daha yoğun bir yükselme lokal enflamasyon alanlarında normal vücut sıvısından daha fazla ortaya çıkmıştır.Örnek olarak Romatoid artritli hastanın sinoviyal sıvısında konsantrasyon 100mikrogram/ml'nin üstündedir ve HIV enfeksiyonlu hastanın BOS sıvısında 30-35 mikrogram/ml civarında bulunur.(31)

Herhangi bir durumda calprotectin tanı için iyi bir marker olarak adlandırılır ve ekstrasellüler calprotectindeki yükselme hastalığın inflamatuvar evresi ile korelasyon gösterir. Ekstrasellüler bölgedeki calprotectinin hangi kaynaktan oluştuğunu belirlemek için bir rat peritonit modeli kullanıldı. Isı ile öldürülmüş *Enterococcus faecium* intraperitoneal enjeksiyondan sonra ratların peritoneal kavitesinde 6.saatte nötrofil migrasyonu oldu ve 2.günde pike ulaştı. Daha sonra makrofaj göçü oluştu. Ekstrasellüler sıvılardaki calprotectin seviyelerine bakıldı ve asit sıvısındaki calprotectin miktarı makrofajlarla değil nötrofillerle ilgili olarak gözlemlendi. Bu

deneysel modelde makrofajlardan ziyade nötrofiller calprotectinin kaynağı olarak belirlendi. Calprotectin nekrotik bir materyaldeki nötrofillerden salınabileceği gibi sekresyon fazında nötrofillerden aktif sekresyona bağlı olarakta yükselebilir. Gerçek şu ki calprotectin pek çok inflamatuvar durumda inflamasyonun regülasyonunda rol almak için yükselmektedir.

Calprotectin maya ve mantar gelişimini durdurur. *Candida albicans* üzerindeki minimum inhibe edici konsantrasyon 10-20 mikrogram/ml arasındadır. Calprotectinin aynı zamanda antibakteriyel etkiside mevcuttur , ancak bu etkisini daha fazla konsantrasyonlarda göstermektedir. Antifungal etkisi çinko iyonu ile inhibe olur. Çünkü ortamda çinko iyonunun artması mantar hücrelerinin üremesini hızlandıracaktır. Calprotectinin ana antifungal aktivitesi abse içinde olabilir, abse sıvısının üst kısmının antifungal özelliği vardır ve çinko ilavesiyle inhibisyonu ortadan kalkar. Ayrıca calprotectinin nötrofillerle ilişkisi veya onların ürünü olan laktoferrin ile ilişkisi *C. albicans* üremesini inhibe eder. Buda bize calprotectin ile diğer faktörlerin birleşmesi ile konak defansının antifungal enfeksiyona karşı güçlendiğini göstermektedir.(30) Geczy ve arkadaşlarının raporuna göre calprotectinin hafif zincirinin makrofajlar ve nötrofiller üzerine potansiyel kemotaksik bir aktiviteye sahip olduğu ve hafif zincirinin makrofaj sayısını artırdığı görülmüştür. Ağır zinciri nötrofil adezyonunu bu hücreleri aktive etmeden artırmaktadır, hafif zinciri ise bu etkiyi azaltmaktadır.(32)

Calprotectinin lenfositlerin immünglobulin sentezi üzerine inhibitör aktivitesi vardır ve sadece inflamatuvar sürece değil, immünolojik reaksiyonlarda etkilidir. Calprotectinin sitokin benzeri bir aktiviteside vardır. Bununla beraber bu protein kompleksi veya herhangi bir subunitinin sadece inflamatuvar sürecin belirteci olmadığı aynı zamanda inflamatuvar reaksiyonlardaki multipl regülatörlerin önemli bir mediatörü olduğunu düşünmek mümkündür.

Calprotectin ayrıca makrofajların growth faktörü ile indüklenen proliferasyonunu ve kemik iliğini inhibe etmektedir. İlginç olanı düşük calprotectin konsantrasyonlarının tek başına makrofaj DNA sentezini etkilemesidir.

Calprotectin ayrıca geniş spektrumla bir çok tümör hücresinin büyümesini inhibe edici etkiside vardır.Sitotoksik etki ile tümör hücrelerinin hücre ölümünü yönlendirir.Bu faktör nötrofillerin tümör hücrelerine karşı tek effektör molekül olduğunu göstermektedir.Hangi subunitinin etkili olduğunu anlamak için yapılan araştırmada 14kD subunitinin sitotoksik etkinliği 10mikrogram/ml'de bulunmuştur. Sitotoksik etkinin 8 kD içinde hemen hemen aynı seviyede olduğu görülmüştür. Ancak her iki subunitin 5mikrogram/ml'lik karışımlarının, tek tek kullanımlarına karşın daha etkili olduğu anlaşılmıştır.

Apoptozis normal hücrelerin oluşumunu engellemek için var olan programlı hücre ölümüdür.Calprotectinin 20 saatlik inkübasyonu sonucu hücre ölümü proğlanlanmış mekanizma halini almaktadır.

Elde edilen sonuçlarda calprotectinin fare embriyonlu fibroblastları ve insan dermal fibroblastların büyümesini inhibe ettiği anlaşılmıştır.Fare embriyonik fibroblast ve insan dermal fibroblastlarının calprotectin ile 3 saat inkübasyonu ile %23 oranında apoptotik hücre ortaya çıkmıştır.

Antifungal etkisinde olduğu gibi calprotectinin apoptozisi indükleyen etkisi çinko varlığında azalmaktadır.50-100mikrogram/ml'lik calprotectin aktivitesinin tamama yakını 10mikrogram çinkosülfat ile inhibe olmaktadır.Cu,Ma,Fe++ inhibisyonu arttırır.Ca,Mg,Fe+++ inhibisyona neden olmaz.Çinkonun inhibisyona neden olması çeşitli faktörlerle olmaktadır.Çinkonun ve diğer metal elementlerinin hangi konsantrasyonda ne kadar etkili olduğu araştırılmıştır.Doza bağımlı eğride calprotectinin büyümeyi inhibe edici,apoptozisi indükleyici etkisi standart ortalamaya göre 10 kat daha azdır.Buda bize çinkonun calprotectinin aktivite gösteren bölgesine bağlandığını gösterir.

Calprotectin bağırsaklardaki bakteriyel yıkıma oldukça dirençlidir,1 haftaya kadar feçeste oda sıcaklığında stabil kalabilir.Objektif ve stabil bir markerdir.İlaçlar,diyet ve enzimatik yıkımdan etkilenmez.Fekal calprotectin bağırsaktaki inflamasyonun direkt bir ölçümüdür ve direkt olarak gastrointestinal hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Nötrofillerden hazır olarak salgılanır ve

degranülasyon gerektirmez.Bu madde bağırsak lümenine kanamadan çok inflamatuvar proçesin bir parçası olarak girer. Kolorektal kanser,ülseratif kolit ve crohn hastalarında artmış calprotectin düzeylerinin tümöre lökosit infiltrasyonu ve sonra lümeneye dökülmesi neticesinde olduğuna inanılmaktadır.Yapılan çalışmalar göstermiştir ki calprotectin,kolorektal kanserli hastalarda ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarında;feçeste daha yüksek seviyelerde bulunduğundan,dışkıda daha stabil olduğundan,daha az varyasyon göstermesinden ve gaitada gizli kan testinden daha sensitif olduğundan bir tarama ve tanı testi olarak gaitada gizli kan testinden daha öncelikli olarak düşünülen bir test haline gelmektedir.Ayrıca yapılan bazı çalışmalar sonucunda;fecal calprotectin seviyelerinin üst gastrointestinal sistemin inflamatuvar ve tümöral hastalıklarındada yükseldiği ortaya konulmuştur.(30)

J. Kristinsson ve arkadaşlarının 2001 yılında yayınlanan çok merkezli bir çalışmalarında kolorektal kanserli hastaların 253 kişilik birinci derece akrabaları çalışma kapsamına alınmış.(33) 50-75 yaş arası(ortalama yaş 65) kişiler gaita örneği ve 3'er hemoccult 2 örneği verdikten sonra kolonoskopiye gönderilmiştir. 148 colorektal kanserli hastanın 237 birinci derece akrabasından, 118'inde (%50) polipler bulunmuştur.73'ünde (%13) adenom bulunmuştur ve 17'sinde 10 mm'den büyük adenom bulunmuştur. 5'inde asemptomatik kanser bulunmuş. Karsinomu olan hastaların 4/5'inde fekal calprotectin değerleri >15mg/L idi.Adenomlar için hemoccult 2'nin duyarlılığı %8'idi ve karsinomu olan hastaların 4/5'inde negatiftir.Adenomlar için spesifikliğı %95'idi. Kolorektal neoplaziyi tespit etmede fekal calprotectin testi hemoccult 2'den daha duyarlı ama özgüllüğü daha düşük olarak değerlendirildiği bu çalışmanın sonuçları göstermiştir ki; kolorektal kanserli hastaların birinci derece akrabaları gibi yüksek risk grubunda,endskopi için hasta seçerken ilk test olarak fekal calprotectini de ölçmenin tanı aşamasında yararları mevcuttur.

Gaitada gizli kan tetkiki, kolorektal neoplazi için kabul edilmiş bir non-invaziv tarama tekniğı olmuştur, ama duyarlılık olmayışı halen bir problemdir.

Fagerhol MK ve arkadaşlarının 2000 yılında yayınlanan klinik çalışmalarında kolorektal kanser ve kolon polipleri olan hastalarda fekal calprotectin ve gaitada gizli kanın duyarlılık ve özgüllüğü karşılaştırılmıştır.(34)

Fekal calprotectin ve gaitada gizli kan kolorektal karsinomu olan 62 hastada ve kolonoskopi önerilen 233 hastada değerlendirilmiştir.Fekal calprotectin için normal sınırları (0.5-10.5mg/L) 96 sağlıklı kişiden elde edilmiştir. Ortalama fekal calprotectin konsantrasyonu,kolorektal karsinomlu 62 hastada( ortalama 101mg/L) belirgin olarak normalden ayrılmıştır.Hastaların %90'ında seviyeler yüksektir (normal<10mg/L) ama sadece %58'inde gaitada gizli kan pozitif.Fekal calprotectin seviyelerinde lokalizasyon veya Dukes evrelemesine göre anlamlı fark yoktur.Gaitada gizli kanın pozitiflik yüzdesi dukes evre C ve D kanserlerde dukes A ve B ile karşılaştırıldığında belirgin olarak yüksektir.Kolonoskopi grubunda adenomatöz polipli 29 hastada ortalama fekal calprotectini 77mg/L tespit edilmiştir.Calprotectin metodunu kullanarak adenomatöz poliplerin tespitinin duyarlılığı %55 ve gaitada gizli kanınki ise %10'dur.Calprotectinin kolorektal kanser ve adenomatöz polipler için genel duyarlılık ve özgüllüğü kombine grup olarak sırasıyla %79 ve %72'idi,gaitada gizli kan için ise %43 ve %92'dir.Fekal calprotectin,kolorektal kanser ve adenomatöz polipler için basit ve duyarlı non-invaziv bir belirteçtir.Gaitada gizli kandan daha duyarlıdır ama özgüllüğü daha azdır.

Summerton CB ve arkadaşlarının 2002 yılında yayınlanan klinik çalışmalarında inflamasyon ve neoplaziyi tarama metodu olarak fekal calprotectin değerini araştırılmıştır.(35) Endoskopi planlanan 116 hasta endoskopi öncesi feçes vermiştir.Hasta grubu üst gastrointestinal lezyonu olan 43 hasta,inflamatuar bağırsak hastalığı olan 7 hasta,irritabl bağırsak sendromu olan 7 hasta,kolon hastalığı olan 31 hasta ve normal 28 kişiden oluşur.İnflamatuar bağırsak hastalığı olan 7 hasta,mide karsinomu olan 1 hasta,kolorektal kanseri olan 8 hasta ve kolorektal adenomu olan 2 hastanın gaitaları analiz yapıldı.

Malign olmayan üst gastrointestinal hastalıklarda calprotectin seviyelerinde az bir fark bulunmuştur.Barrett ösefagusu(ortalama 6.8mg/L),gastrik ülser(ortalama

6.5mg/L),normal bireylerde(ortalama 4.5mg/L) idi.Ösefagus ve mide karsinomlu hastalarda ortalama değer 30mg/L'ye kadar yükselmiştir. İnflamatuvar bağırsak hastalığıda yükselmeye birlikte dir.Crohn hastalığında 31.2mg/L ülseratif kolit'te 116.2mg/L olarak ortalama değer tespit edilmiştir.

Kolorektal polipler(ortalama değer 3.7mg/L) ve adenomlar (ortalama değer 3.8mg/L)'da kolorektal karsinomun (ortalama değer 53.4 mg/L) aksine yükselme olmamıştır.Yüksek calprotectin inflamatuvar bağırsak hastalığı ve kolorektal karsinomda kombine olarak %81.8 duyarlılık ve %73.2 özgüllük verir.

Calprotectin seviyeleri inflamasyon ve kanserde yükselir ama bu hastalıkları ayırt etmede yardımcı değildirler.Bu çalışmada göstermiştir ki calprotectin kolonik polipler veya adenomlarda yüksek değildi.Calprotectin,bir tarama metodu olarak ,genel gastrointestinal populusyondaki inflamatuvar bağırsak hastalığı ve ve kanserde yararlı olabilir,ayrıca inflamatuvar bağırsak hastalığının aktivitesini değerlendirmek ve izlemede yararlı olabilir.

Limburg PJ ve arkadaşlarının 2003 yılında yayınlanan klinik çalışmalarında fekal calprotectin, direkt olarak gaitada gizli kan ve kolonoskopi ile karşılaştırılmıştır.(36)

Vakalar,kolorektal neoplazisi olan,kolorektal kanser için aile hikayesi olan veya demir eksikliği olan kolonoskopi hastalarından oluşuyordu.Gaita örnekleri purgasyon öncesi toplanıp,uygunca hazırlanıp calprotectin için kantitatif analiz edildi. Kolonoskopiler,daha önceden fekal tetkik sonuçlarını bilmeyen deneyimli endoskopistler tarafından uygulandı.

412 vakadan 97'sinde (%24) bir veya daha fazla neoplazm bulundu.Fekal calprotectin seviyeleri bu vakalar ile kolorektal neoplazisi olmayan vakalar arasında belirgin fark göstermemişlerdir. Ne tümör sayısı, nede tümör boyutu anlamlı olarak elde edilen fekal calprotectin seviyelerini arttırmaz. Duyarlılık, özgüllük ve herhangi bir kolorektal neoplazi için edinilen pozitif ve negatif fekal calprotectin duyarlılığı sırasıyla; %37, %63, %23 ve %76'dır. Karşılaştırılan gaitada gizli kan duyarlılığı

sırasıyla %3, %97, %27 ve %77'dir. Bu çalışmanın sonucuna göre fekal calprotectin kolorektal neoplazi için zayıf bir tarama markırı olarak değerlendirilmiştir.

O.Kronborg ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptıkları klinik bir çalışmada calprotectinin fekal konsantrasyonları kolorektal kanseri bulunan hastalarda yüksek bulunmuştur.(37) Bu da kolorektal karsinomlar ve aynı zamanda adenomlar için bir tarama metodu olabileceğini düşündürmektedir.

Kolonoskopi planlanan toplam 814 hasta aşağıdaki endikasyonlarla çalışmaya dahil edilmiştir.Pozitif fekal kan testi olan 25 hasta,gizli neoplazik patolojisi olan 605 hasta,yeni tespit edilen polipi olan 130 hasta ve ailevi risk taşıyan 54 hasta.Her bir gaitadan 2 örnek calprotectin için analiz yapıldı.

Adenomlu hastalarda(ortalama değer 9.1mg/L),normal bireylere göre (ortalama değer 6.6mg/L) calprotectin seviyeleri anlamlı olarak yüksektir.Polipektomi sonrası calprotectin seviyelerinde anlamlı düşüş yoktur.Kanser hastalarındaki seviyeler tüm diğer alt gruplardaki seviyelerden anlamlı olarak yüksektir (ortalama değer 17.6mg/L). Fekal calprotectin seviyelerinin duyarlılık ve özgüllüğü,kolorektal adenom ve karsinom için bir markır olarak yüksek riskli grupta kullanımı destekler,ama sınırda riskli kişilerde tarama için özgüllüğü düşüktür.Polipektomi sonrası düşüşün olmayışı,intestinal lümene polip bölgesinden çok,daha yaygınca lökosit migrasyonuna bağlı olabilir ve daha ileri araştırma gerektirir.

A. Poullis ve arkadaşlarının 2002 yılında yayınlanan klinik çalışmalarında kolon neoplasmlarının tanısında, fekal calprotectin gaitada gizli kandan daha sensitif, fakat daha az spesifik olarak değerlendirilmiştir.(38) Sıklıkla reçete edilen proton pompa inhibitörlerinin, fekal calprotectin üzerine etkisi az bilinmektedir.

Geç orta yaş populasyonda calprotectin seviyelerini belirlemek ve antibiyotikler,nonsteroid antiinflamatuvarlar ve proton pompa inhibitörlerinin etkisini incelemek Güney Londra'da 50-70 yaşları arasında 248 asemptomatik kişi (158 erkek-90 kadın),genel pratisyen listelerinden rastlantısal olarak seçilerek, inflamatuvar bağırsak hastalığı veya kolorektal kanser öyküsü olanlar çalışma dışında bırakılmış. Ayrıntılı ilaç anamnezi alındı ve ELİSA yöntemi ile dışkıda calprotectin bakıldı.

Hastaların 53/248 (%21.4)'inde calprotectin değeri referans değerinin (10mg/L) üzerindeydi.79 hasta NSAID kullanıyordu.12 hasta antibiyotik ve 17 hasta proton pompa inhibitörü kullanıyordu.Herhangi bir dozda NSAID kullanımı veya antibiyotik kullanımıyla fekal calprotectin düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunamadı.Proton pompa inhibitörü kullanan hastaların ortalama calprotectin düzeyi 11.9mg/L ve kullanmayan hastalara göre anlamlı olarak yüksekti.Yüksek calprotectin seviyesi olan NSAID ve antibiyotik kullanan hastaların oranı,normal calprotectin seviyesi olan ve bu ilaçları kullanan hastalardan anlamlı bir fark göstermemektedir.Proton pompa inhibitörü alan yüksek calprotectinli hastaların oranı,proton pompa inhibitörü kullanan normal calprotectinli hastalardan anlamlı olarak farklıydı.

A. Poullis ve arkadaşlarının 2002 yılında yayınladığı klinik çalışmada calprotectin baskın olarak,nötrofil ve monosit kaynaklı,S100 ailesinden köken alan,kalsiyum ve çinko bağlayan bir proteindir.(39) Vücut sıvılarında ve doku örneklerinde tespit edilebilir ve sık karşılaşılan gastrointestinal hastalıkların tanı,tarama ve prognoz tespitinde önemi artan bir markırdır.Fekal calprotectin uzun zamandır,gastrointestinal patolojiyi göstermede umut vadeden bir markır olmuştur ve Norveç'te ve İngiltere'de bazı kliniklerde rutin testler arasındadır.

Tibble J ve arkadaşlarının 2001 yılında yayınlanan klinik çalışmasında calprotectin, nötrofil granülositlerindeki sitozol proteini'nin dışkı incelemesinde, kolorektal kanserli 53 hastanın 50'sinde, kolorektal polipli 40 hastanın 32'sinde ve gastrik kanserli 18 hastanın hepsinde, artmış konsantrasyonlarda bulundu.(40) Radikal cerrahi sonrası, kolorektal kanserli bir hasta hariç,normal seviyelere indi. Calprotectin'in dışkıdaki stabilitesinden dolayı tespiti basittir. 5 gr dışkı örneğinden güvenilir sonuçlar elde edilebilir. Litaretürdeki verilerin ışığında, calprotectin testi, gastrointestinal neoplazmların tespitinde gaitada gizli kandan daha iyi sonuçlar vermiştir.

## MATERYAL-METOD

Hastanemiz endoskopi ünitesine epigastrik ağrı, regurjitasyon, iştahsızlık, zayıflama şikayetleri ile başvuran ve en az iki hafta öncesine kadar hiçbir H2 reseptör blokeri, proton pompa inhibitörü, antiasit-mukozal koruyucu ve analjezik-antienflamatuar ilaç kullanmayan hastalar çalışma grubuna dahil edildi.

Çalışma normal, gastrit-ülser ve kanserli hasta olgularında planlandı ve hastaların tanısı endoskopik biopsi ile konularak her gruba 20 hasta dahil edildi. Kanserli hastalardan opere edilenlerin patoloji raporlarında dikkate alındı.

Ortalama 8-12 saatlik açlıktan sonra endoskopi ünitemize çağrılan hastalara Xylocain ile orofarynx ve ağız içi mukozasına lokal anestezi tatbikinden sonra Olympus GIS1 T30 gastroskopi cihazı ile ampulla wateri seviyesine kadar gastroskopik inceleme yapıldı. Her hastadan ERCP kanülüyle 5cc miktarında gastrik sıvı alınarak, alınan sıvı Elisa cihazında çalışmaya uygun parmak tüp içerisine konulup tüpün ağzı parafilm ile kapatılıp, derin dondurucuda 6 ay kalacak kadar -20 derecede saklandı. Hastaların tanısı peripylorik, antrum-küçük kurvatur, incisura angularis, corpus-büyük kurvatur'dan alınan 3'er adet toplam 12 biopsi ile hastanemizin patoloji laboratuvarında yapılan sitolojik inceleme ile konuldu.

Gastrik sıvı örnekleri çalışılacağı zaman örneklerin oda sıcaklığında çözünmesi beklendi. Örneklerdeki Calprotectin düzeyini ölçmek için PhiCal Test mikroelisa kiti kullanıldı. Kit:

.96 mikrokuyucuktan oluşan antikor(anticalprotectin antikor) kaplanmış mikroplate: kullanıma hazır

.Antikora immünoaffinitesi olan enzim solusyonu (konjugat): kullanıma hazır

.Enzim substratı: kullanıma hazır

.Konsantre dilüsyon solusyonu : 1/10 distile su ile sulandırılarak kullanıldı.

.Yıkama solusyonu: Distile su ile %5 konsantrasyon hazırlandı.

.Standart solusyonlar: 100ng/ml, 50ng/ml, 25ng/ml, 12.5ng/ml, 6.25ng/ml konsantrasyonlarda

.Pozitif kontrol: 45-75 ng/ml

.Negatif kontrol: 20-32 ng/ml

Örneklerin hazırlanması:1/10 distile su ile sulandırılmış dilüent solusyonu ile mide sıvıları 1/20 oranında sulandırıldı.Örneklerin pH'sını 7.4 getirmek için 100Mikrolitre gastrik sıvı üzerine 900 mikrolitre 1/10 sulandırılmış dilüsyon solusyonu kullanıldı.

Tüm örnekler,standart solusyonları ve kontrol solusyonlarından 100 mikrolitre calprotectin antikoru ile kaplanmış özel mikrokuyucuklara eklendi ve üzeri kapatılarak 45 dakika oda ısısında inkübe edildi.İnkübasyon sonunda önceden distile su ile sulandırılmış %5 yıkama solusyonu ile 5 defa yıkandı.Yıkama sonrası 100 mikrolitre anticalprotectine immünoaffinitesi olan enzim solusyonu eklendi.45 dakika oda ısısında üzeri kapatılarak inkübe edildi.İnkübasyon sonrası 5 defa tekrar yıkama işlemi yapıldı.Enzim substratından 10 mikrolitre herbir kuyucuğa eklendi.30 dakika oda ısısında inkübe edildikten sonra optik dansite değerleri 450 nanometrede ELİSA okuyucusu ile okutuldu.Örnekleri 1/50 dilüsyona çevirmek için 20/50 ile çarpıldı.Elde edilen değerler ng/ml cinsinden olduğu için sonuçlar 2.5 ile çarpılarak mg/kg'a çevrildi.

## BULGULAR

Normal mide mukozalı olguların ( grup1 ) yaş ortalaması 39,5 (21-54), ortalama calprotectin değeri  $73,5830 \pm 20,0645$  mg/kg olarak bulundu. Bu gruba ait veriler Tablo-3'te verilmiştir.

Grup I	Normal Mide Mukoza Sonuçları			
	Hasta No	Yaş	Biyopsi Sonucu	Calprotectin Miktarı (mg/kg)
	1	21	Normal Mide Mukozası	196
	2	51	Normal Mide Mukozası	52,4
	3	42	Normal Mide Mukozası	19,3
	4	40	Normal Mide Mukozası	3,54
	5	49	Normal Mide Mukozası	5,31
	6	32	Normal Mide Mukozası	6,09
	7	45	Normal Mide Mukozası	13,7
	8	30	Normal Mide Mukozası	199
	9	42	Normal Mide Mukozası	228
	10	30	Normal Mide Mukozası	25,9
	11	58	Normal Mide Mukozası	30,6
	12	22	Normal Mide Mukozası	190
	13	54	Normal Mide Mukozası	4,17
	14	42	Normal Mide Mukozası	23,9
	15	37	Normal Mide Mukozası	2,81
	16	39	Normal Mide Mukozası	3,44
	17	45	Normal Mide Mukozası	210
	18	32	Normal Mide Mukozası	2,6
	19	36	Normal Mide Mukozası	46,9
	20	43	Normal Mide Mukozası	208

**Tablo 3: Normal mide mukozalı hastalarda gastrik sıvı calprotectin değeri**

Gastrit-ülserli olguların ( grup2 ) yaş ortalaması 47,95 (23-72), ortalama calprotectin değeri  $16,9600 \pm 7,7186$  mg/kg olarak bulundu. Bu gruba ait veriler Tablo-4'te verilmiştir.

Grup	Gastrit – Ülser Sonuçları			
II	Hasta No	Yaş	Biyopsi Sonucu	Calprotectin Miktarı (mg/kg)
	21	50	Ülser	4,06
	22	70	Gastrit	107
	23	50	Ülser	3,12
	24	52	Ülser	120
	25	43	Gastrit	13,7
	26	55	Ülser	4,58
	27	26	Gastrit	2,92
	28	58	Gastrit	2,4
	29	44	Gastrit	2,71
	30	23	Gastrit	2,08
	31	43	Ülser	45,6
	32	67	Ülser	1,98
	33	72	Ülser	12,6
	34	49	Gastrit	2,19
	35	38	Gastrit	3,33
	36	33	Ülser	1,98
	37	56	Gastrit	2,08
	38	37	Gastrit	2,08
	39	51	Ülser	2,71
	40	42	Ülser	2,16

**Tablo 4: Gastrit - Ülserli hastalarda gastrik sıvı calprotectin değeri**

Mide kanserli olguların ( grup3 ) yaş ortalaması 54 (23-77), ortalama calprotectin değeri  $143,0765 \pm 16,1097$  olarak bulunmuştur. Bu gruba ait veriler Tablo-5'te verilmiştir.

Grup	Mide Kanseri Sonuçları				
	Hasta No	Yaş	Biyopsi Sonucu	Evre	Calprotectin Miktarı (mg/kg)
III	41	44	Adeno ca	IIIa	2,29
	42	53	Adeno ca	IV	3,65
	43	64	Taşlı Yüzük Hücreli ca	IIIb	176
	44	37	Adeno ca	IIIa	2,19
	45	72	Taşlı Yüzük Hücreli ca	IIIb	163
	46	47	Taşlı Yüzük Hücreli ca	IV	185
	47	35	Taşlı Yüzük Hücreli ca	IV	115
	48	64	Adeno ca	IV	166
	49	67	Adeno ca	IV	62,4
	50	68	Adeno ca	IV	184
	51	77	Taşlı Yüzük Hücreli ca	IIIa	226
	52	49	Taşlı Yüzük Hücreli ca	IIIb	184
	53	67	Adeno Ca	IIIb	190
	54	57	Taşlı yüzük hücreli ca	IV	178
	55	77	Adeno ca	IV	120
	56	44	Taşlı Yüzük Hücreli ca	Ib	207
	57	39	Taşlı Yüzük Hücreli ca	IV	109
	58	31	Taşlı Yüzük Hücreli ca	IIIa	189
	59	65	Adeno ca	IIIa	216
	60	23	Adeno ca	IIIb	183

**Tablo 5: Mide kanserli hastalarda gastrik sıvı calprotectin değeri**

Gruplar	n	Ortalama	Standart Sapma (SD)	P anlamlılık düzeyi
1	20	73,5830	20,0645	0,0001
2	20	16,9600	7,7186	
3	20	143,0765	16,1097	

**Tablo 6: Mide sıvısındaki calprotectin değerleri bakımından gruplar arasındaki fark**

Gruplar arasındaki mide sıvısı calprotectin değerleri tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile karşılaştırıldığında  $p < 0,05$  değeri anlamlı kabul edildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. ( $p=0,0001$ ).

Gruplar arasındaki farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek üzere posthoc testlerden Scheffe testi uygulandığında istatistiksel olarak her üç grup arasında da anlamlı fark olduğu görüldü. Buna göre grup 1 ile grup 2 karşılaştırıldığında p değeri 0,043 olarak, grup 1 ile grup 3 karşılaştırıldığında p değeri 0,010 olarak ve grup 2 ile grup 3 karşılaştırıldığında p değeri 0,0001 olarak tespit edildi.

## TARTIŞMA

Bütün dünyada önemli bir sağlık sorunu olan mide kanserinin cerrahi tedavisi halen tartışılmasına rağmen;erken tanının mide kanseri survisinde en önemli etken olduğu konusunda fikir birliği bulunmaktadır.Japonya’da epigastrik şikayetleri olan her hastaya üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılması ulusal bir sağlık uygulaması haline getirildikten sonra erken mide kanseri vakalarında batı ile Japonya arasında istatistiksel olarak belirgin farklar ortaya çıkmıştır,bu sonuçta Japonların mide kanseri tedavisinde başarılarının ortaya çıkmasına sebep olmuştur.Erken evre hastalarının tespitinde hem sistemli ve düzenli bir sağlık programına hemde yeni geliştirilen ve vaka tespitinde anlamı ispatlanmış olan yeni tekniklere ihtiyaç vardır.

Üst gastrointestinal sistem endoskopisi bugün için erken mide kanserinin tespitinde en önemli tanı aracıdır.Mide kanseri mide lümeni içerisinde makroskopik olarak görülebilecek düzeye geldiğinde endoskopik biopsi ile tanının konulmaması tecrübeli ellerde neredeyse imkansızdır.Alınan biopsi sayısı artırıldıkça tanı oranında artmaktadır.Önerilen standart biopsi yerleri ve sayısı;prepylorik-antrum,küçük kurvatur,incisura angularis,corpus-büyük kurvatur’dan 3’er adet toplam 12 biopsi şeklindedir.Bu çalışma esnasında yaptığımız gözlemler sonucunda standart olarak alınan biopsi işlemi sırasında bazı hastalarda çok ağrı gelişti,ayrıca biopsi sayısının artması ile birlikte hastalarda kanama riskide oluştu.Bugün için birçok endoskopi merkezinde biopsi işlemi sırasında rutin uygulamaya genellikle uyulmamaktadır. Ayrıca displazi,mide mukozasında yaygın değil çoğunlukla odaklar şeklinde olduğundan biopsi işleminin makroskopik olarak belirgin olmayan ve kanser riski bulunan midelerde mutlaka önerilen standartlarda yapılması gerekmektedir,çünkü aksi halde sağlam mukozadan biopsi alınması ihtimalide artmaktadır.

Özellikle benign veya malign nedenlerden dolayı yapılan subtotal gastrektomilerden sonra anastomoz hattında gelişebilecek kanser’de hasta sağlığı açısından erken evrede tespit edilmesi gereken önemli bir sağlık problemidir.Bu bölgede oluşabilecek displazik mukoza değişimlerinin tanısında endoskopik biopsilerin önemi tartışılmazdır.

Bizim çalışmamızda özellikle gastrit-ülser'li mide sıvı calprotectin değeri ile,kanserli mide sıvısı calprotectin değerleri arasında bariz olarak bir fark vardı.Calprotectin değerleri kanserli mide sıvısında anlamlı olarak yüksekti. Çalışmaya dahil ettiğimiz kanserli hastaların çoğunluğu ileri evre mide kanserli hastalardı.

Gastrik sıvı calprotectin değerlerinin erken evre mide kanserlerindeki değerleri ve ileri evre mide kanserlerindeki değerlerine yönelik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Çalışmamızın sonucuna göre;gastrik sıvı calprotectin değerlerinin, özellikle erken evre mide kanseri tanısında ve uygulanan cerrahi sonrasında oluşabilecek nükslerin tanısında uygulanan endoskopik biopsiye yardımcı olabileceği,bunun için özellikle erken evre mide kanseri sıvı calprotectin değerlerine yönelik çalışmalar yapılması gerektiğini gördük.

## KAYNAKLAR

- 1-WHO (Dünya Sağlık Örgütü) 2000 yılı veri tabanı
- 2-T.C.Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Dairesi 1999 yılı veri tabanı
- 3- Göksel S.:Mide Kanseri ,Prof. Dr.Topuz E.(Edit): Sindirim Sistemi Kanseri . İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları – 5.baskı Ofset Matbaacılık İstanbul : 1998, 183-213
- 4-Charles S. Fuchs,M.D.,Robert J.Mayer,M.D: Gastric Carcinoma.N.Engl J Med; 1995;333:32-41
- 5-İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Uzmanlık Sonrası Eğitim Seminerleri 1999,82
- 6-Jose F.Patino,M.D.,F.A.C.S.(Hon):Gastric cancer.in Jhon L. Cameron,M.D: Current Surgical Therapy :Çeviri Editörü:Prof.Dr. Sabri Ergüney,Prof.Dr. Yusuf Çiçek. 6nd ed.İstanbul Avrupa Yayıncılık;2001:109-113
- 7- Ashtey SW,Evoy D,Daly I:Stomach,in Schwartz SI(Edt) :Principles of SURGERY 7nd ed.International Edition,McGrawHill Company: 1999,1201-1207
- 8- Martin S.Karpeh JR:Tumors of the stomach,in Zuidema G D, Yeo C J,:Shackelford's Surgery of the ALIMENTARY TRACT 4nd ed.International Edition,W.B. Saunders Company:2002,86-94
- 9- Shiotani A:Hypoacidity combined with high gastric juice nitrite induced by Helicobacter pylori infection is associated with cancer.Aliment Pharmacol Ther 2004;20:48-53
- 10- Prof. Dr. Ünal A: Klinik Cerrahi Onkoloji 1. Baskı,Ankara Özkan Matbaacılık :1999,469
- 11- Kumar, Cotran, Robbins: Basic Pathology ,Çeviri editörü Uğur Çevikbaş.6nd ed.W.B.Saunders Company:1999,492
- 12- Sarbia M:Pathology of upper gastrointestinal malignancies:Semin Oncol 2004;31:465-475

- 13-j.Rüdiger,A.Sendler,K.Böttcher:Early Gastric Cancer: John M. Daly MD: Management of Upper Gastrointestinal Cancer.W.B.Sounders Company 1nd ed :1999,135-155
- 14- Abdalla EK:Staging and preoperative evaluation of upper gastrointestinal malignancies.Semin Oncol 2004;31:513-529
- 15-Mahmut Başoğlu ve Ark: Türkiye Klinikleri Cerrahi Dergisi. 8.2003;182
- 16- Mcdonalds JS:Treatment of localized gastric cancer.Semin oncol 2004;31:566-573
- 17-Tsukuma H.Mishima T, Oshima A.Prospective study of "early gastric cancer.Int J Cancer 1983;31:421-426
- 18-Bodner E,Pointner R,Glaser K:Natural history of early gastric cancer.Lancet 1998;2:631
- 19-O'Hanlon D.Karat D.Scott D.Raimes S.Griffin SM.Open Access endoscopy is effective in early gastric cancer.Gastrointest Cancer .1997;2:81
- 20-Ichiyoshi Y,Toda T,Minamisono Y,Nagasaki S,Yakeishi Y,Sugimachi K.Recurrence in early gastric cancer.Surgery 1990;107:489-495
- 21-Folli S,Dente M,Dell'Amore D .Early gastric cancer:Prognostic factors in 223 patients.Br J Surg 1995;82:952-956
- 22-Ranaldi R,Santinelli A,Verdolini R,Rezai B,Mannello B,Bearzi I.Long term follow-up in early gastric cancer evaluation of prognostic factors.J Pathol 1995;177:343-351
- 23-Friesen G,Dockerty MB,ReMine WH.Superficial carcinoma of the stomach.Surgery 1982;51:300-312
- 24-Shiu MH,Moore E,Sanders M.Influence of the extent of resection on survival after curative treatment of gastric carcinoma.A retrospective multivariate analysis.Early gastric carcinoma with special reference to macroscopic classification.Br J Surg 1987;60:1099-1106
- 25-Endo M,Habu H.Clinical studies of early gastric cancer.Hepatology 1990;37:408-410

- 26-De Aretxabala X, Yonemura Y, Sugiyama K. DNA Ploidy in early gastric cancer and its relationship to prognosis. *Br J Cancer*. 1998;58:81-84
- 27-Fonseca L, Yonemura Y, De Aretxabala. P53 detection as a prognostic factor in early gastric cancer. *Oncology* 1994;54:485-490
- 28-Maeda K, Chung YS, Onoda N. Association of tumor cell proliferation with lymph node metastasis in early gastric cancer. *Oncology* 1996;53:1-5
- 29-Kamata T, Yonemura Y, Sugiyama K. Proliferative activity of early gastric cancer measured by in vitro and in vivo bromodeoxyuridine labeling. *Cancer* 1989;64:1665-1668
- 30- Satoru Yui : Calprotectin (S100A8/S100A9), an inflammatory protein complex from neutrophils with a broad apoptosis-inducing activity. *Biology-Pharmacology Bull* 2000;26:753-760
- 31-Berntzen H.B., Ölmez Ü., Fagerhol M.K., Munthe E., *Scand.J Rheumatol*. 1991;20:74-82
- 32-Geczy C, Cornish C, Devery J.M., Poronnik P, Lackmann M., Cook D., *J Cell Physiol* 1996;166:427-437
- 33- J. Kristinsson: Screening of first degree relatives of patients operated for colorectal cancer. Evaluation of fecal Calprotectin vs. Hemocult II; *Gastrointest Oncol* 2001;64:187-191
- 34- Fagerhol MK: Calprotectin: Fecal Marker of organic gastrointestinal abnormality. *Lancet* 2000;356:1783
- 35- Summerton CB: Fecal calprotectin: a marker of inflammation throughout the intestinal tract. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:841-845
- 36- Limburg PJ: Prospective evaluation of fecal calprotectin as a screening biomarker for colorectal neoplasia. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2299-2305
- 37- O. Kronborg: Faecal calprotectin levels in a high risk population for colorectal neoplasia. *Gut* 2000;46:795-800
- 38- A. Poullis: OP-G-072 specificity of faecal calprotectin as a screening test for colonic neoplasia may be improved by discontinuing proton pump inhibitors prior to

testing. Congress Review en Gastroenterologia Hepatologia

Geneva,Switzerland,19-24 October 2002

39- Andrew Poullis: Emerging role of calprotectin in gastroenterology. Gastroenterol Hepatol 2001;18:756-762

40- Tibble J: Faecal calprotectin and faecal occult blood tests in the diagnosis of colorectal carcinoma and adenoma. Gut 2001; 49:402-408