**T.C.**
**ZONGULDAK KARAELMAS ÜNÐVERSÐTESÐ**
**TIP FAKÜLTESÐ**
**ÐÇ HASTALIKLARI ANABÐLÐM DALI**

# ERKEN EVRE VE GEÇ EVRE MÐDE KANSERLÐ HASTALARIN KLÐNÐKOPTOLOJÐK VE DEMOGRAFÐK ÖZELLÐKLERÐNÐN KARŞILAŞTIRILMASI

**Dr. Utku Erdem SOYALTIN**

**TIPTA UZMANLIK TEZÐ**

**TEZ DANIŞMANI**
**Doç.Dr. Hüseyin ENGÐN**

**ZONGULDAK**
**2011**

**T.C.**
**ZONGULDAK KARAELMAS ÜNÐVERSÐTESÐ**
**TIP FAKÜLTESÐ**
**ÐÇ HASTALIKLARI ANABÐLÐM DALI**

# ERKEN EVRE VE GEÇ EVRE MÐDE KANSERLÐ HASTALARIN KLÐNÐKOPTOLOJÐK VE DEMOGRAFÐK ÖZELLÐKLERÐNÐN KARŞILAŞTIRILMASI

**Dr. Utku Erdem SOYALTIN**

**TIPTA UZMANLIK TEZÐ**

**TEZ DANIŞMANI**
**Doç.Dr. Hüseyin ENGÐN**

**ZONGULDAK**
**2011**

## TEZ ONAY TUTANAĞI

**Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte:** Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Tez Başlığı** : Erken Evre ve Geç Evre Mide Kanserli Hastaların Klinikopatolojik ve Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

**Tez Yazarı** : Arş. Gör. Dr. Utku Erdem SOYALTIN

**Tez Savunma Tarihi:** 28/11/2011

**Tez Danışmanı** : Doç. Dr. Hüseyin ENGİN

Prof. Dr. Selim AYDEMİR
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Yücel ÜSTÜNDAĞ
Üye

Doç. Dr. Hüseyin ENGİN
Üye

Doç. Dr. Taner BAYRAKTAROĞLU
Üye

Yrd. Doç. Dr. Ayla GÖKMEN
Üye

UYGUNDUR
28/11/2011

Prof. Dr. Mustafa AYDIN
Dekan

# ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Selim AYDEMÐR'e, tezimin her aşamasında bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, anlayışını ve sabrını esirgemeyen tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Hüseyin ENGÐN'e, eğitimim süresince verdikleri destek ve eğitimime olan katkılarından dolayı Prof.Dr Yücel ÜSTÜNDAĞ ve Doç.Dr Hasan ÜSTÜN'e,

Desteğini her zaman hissettiğim sevgili eşim Dr. Eren SOYALTIN'a, beni yetiştiren hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, güçlü olmayı öğrendiğim aileme içtenlikle teşekkür ederim.

**Dr. Utku SOYALTIN**

**Zonguldak, 2011**

# ÖZET

**Soyaltın Utku "Erken ve geç evre mide kanserli hastaların klinikopatolojik ve demografik özelliklerinin karşılaştırılması" Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ðç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2011.**

**Amaç:** Erken ve geç evre mide kanserli hastaların klinik verilerinin, retrospektif olarak değerlendirilerek, klinikopatolojik ve demografik özelliklerini karşılaştırmak ve ileri evre hastalarda, evreye özel prognostoik faktörlerin belirlenerek aynı tedavi uygulanan hastalarda neden farlı survey yanıtı olduğunu tespit etmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesinde Ocak 2001 ile haziran 2011 yılları arasında tanı almış ve takip edilmiş surveyi, operasyon bilgileri, postoperatif patoloji sonuçları bilinen 213 mide adenokarsinomu tanılı hastanın dosyaları retrospektif incelendi.

**Bulgular:** Çalışmamızda 19 erken evre hastamız vardı. 17 hastamızda lenf nodu tutulumu negatif, 2 hastamızda lenf nodu tutulumu pozitifti. 10 hastamızda tm mukozal yerleşmiş, 9 hastamızda ise submukozal yerleşmişti. 16 hastamız çalışmamız sonlandırıldığında hala yaşıyordu, 3 hastamız ex olmuştu 3'ü de kanser dışı nedenlerden dolayı ex olmuşlardı, ex olan hastalardan 2'si submukozal yerleşimli lenf nodu tutulumu pozitif olan hastalardı. Lenf nodu tutulumu negatif erken evre ve çalışma bittiğinde hala yaşıyor olan diğer 16 hastamızda ortalama takip süremiz 58,7 aydı. 5 yıl ve üzeri takip edilen 8 hastamız vardı ve bunlarda progresyon, nüks bulgusu yoktu. Lenf nodu tutulumu pozitif olan hastaların hepsi submukozal yerleşimliydi, Lenf nodu tutulumu pozitifliği olan 2 hastamız da kanser dışı nedenlerden dolayı ex olduğundan lenf nodu tutulumu negatif hastalara göre survey kısyalaması yapılamadı. Küratif rezeksiyon yapılmış ileri evre mide kanserli hastalara bakıldığında; evre 2'de 68, evre 3'de 26, evre 4'de 32 hasta vardı. Ortalama survey 26,10 aydı. Evre 2 hastaların ortalama surveyi evre 3-4'e göre istatiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ($p<0.001$). Evre 3 ve evre 4 hastaların surveyi kıyaslandığında istatiksel olarak farklılık saptanmadı. 126 hastanın 74'ü kemoradyoterapi, 39'u ise sadece kt almıştı. Kemoterapi alanların ortalama surveyi 27.74 ay, almayanların ise 11 aydı. Rayoterapi almışların ortalama surveyi 29.88 ay, almamışların ortalama surveyi 23,69 aydı. Arada istatiksel anlamlı farklılık yoktu. Regresyon analizinde genel özellikler içinde surveye istatiksel olarak anlamlı düzeyde etki eden faktörler olarak: Yaş $p<0.001$, T skoru p 0.01, N skoru $p<0,001$ ve çıkarılan lenf nodu sayısını saptadık p 0.003. Yaş için cut of değerini 65 yaş olarak kabul ettik. Lenf nodu diseksiyonu için cut of değerini ise 20 lenf nodu olarak kabul ettik. 20 lenf nodundan daha fazla lenf nodu çıkarılan hastalar daha uzun yaşamışlardı. Evrelere özel prognostik faktörler incelendiğinde: Evre 2'de multivaryant

analizde de surveye istatiksel olarak anlamlı şekilde etki eden faktörler olarak yaş, çıkarılan lenf nodu sayısını saptadık, yaş için p<0.001 ve lenf nodu diseksiyon sayısı için p 0.001 olarak saptandı. Evre 3'de multivaryant analizde surveye istatiksel olarak anlamlı şekilde etki eden faktör yoktu yaş p 0.03, makroskopik görünüm p<0.001, kemoradyoterapi almak p
0,04, boyut p 0,02 ve diferansiasyon derecesini p 0,04 surveye istatiksel olarak anlamlı şekilde etki eden faktörler olarak saptadık. Boyut için cut of değeri 5 cm olarak kabul ettik. Evre 4'de multivaryant analizde surveye istatiksel olarak anlamlı olarak etki eden faktör olarak tm boyutunu saptadık p<0001. Tanı anında Metastatik 68 hasta vardı, ortalama survey
5,7 aydı. Kt alan 30 hasta, almayan 38 hasta vardı. Kt alanların ortalama surveyi 9,2 ay, almayanların ise 2,8 aydı p<0.001. Diferansiye 43 hasta vardı ortalama survey 6,3 ay, undiferansiye 25 hasta vardı ortalama survey 4,8 aydı. Multivaryant analizde undiferansiye olmak (p 0.049) ve kt almamak (p<0001) surveye istatiksel olarak anlamlı şekilde etki eden faktörlerdi.

**Sonuç:** Başvuru şikayetleri incelendiğinde uzun süredir dispeptik şikayetleri olan hastalarda, endoskopi endikasyonu için aradığımız alarm semptomları ileri evre hastalarda daha fazla gözüküyordu. Bu yüzden mide kanserinin erken evrede tespiti için 50 yaş üstü dispeptik şikayeti olan hastalara hem endoskopi yapılarak tanıya gidilmeli, hem de mide kanseri için tarama programları, bu yaş gurubu için rutin olarak önerilmelidir. Erken evre mide kanserinde boyut ve invazyon derinliği artıkça, lenf nodu pozitiflik oranı artar. Bizim çalışmamızda ise lenf nodu pozitifliği ile invazyon derinliği ilişkiliydi. Genel olarak küratif rezeksiyon yapılmış ileri evrede bizim çalışmamızda multivaryant analizde yaş, T, N skoru, lenf nodu diseksiyon sayısı surveye etki eden prognostik faktörler olarak tespit ettik. Çıkarılan lenf nodu sayısının prognostik faktör olarak saptanmasının nedeni ileri evredeki
128 hastanın 46'sına yetersiz lenf nodu diseksiyonu yapılması olabilir. Küratif rezeksiyon yapılmış ileri evrede, evre 3 ve evre 4 arasında survey açısından istatiksel fark olmaması evre 2-3'de çıkarılan lenfnodu ortalmasının evre 4'e göre düşük kalmasından dolayısı ile yanlış evrelemeden ya da evre 4 hastalarda daha fazla lenf nodu çıkarılmasının surveyi uzatmasından kaynaklanabilir. Doğru evreleme için 20'den fazla lenf nodunun operasyon esnasında çıkarılması önerilebilir. Yetersiz lenf nodu diseksiyonu yapılan 47 hastadaki 21,7 aylık ortalama survey radyoterapinin yetersiz lenf nodu diseksiyonunu kompanse etmesinden dolayı kaynaklanabilir, yine ileri evre mide kanserinde univaryant analizde radyoterapi alıp almamanın surveyi istatiksel olarak anlamlı şekilde etkilememesinin nedeni yetersiz lenf nodu diseksiyonu ile açıklanabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Erken evre mide kanseri, Prognostik faktörler, klinikopatolojik ve demografik farklılıklar.

# ABSTRACT

**Soyaltın Utku, Comparison of clinicopathological and demographic features of early and late phase gastric cancer patients, Zonguldak Karaelmas University Medical Faculty, Internal Medicine Thesis, Zonguldak, 2011.**

**Aim:** Comparison of clinicopatholocigal and demographic features of early and late stage

gastric cancer patients were retrospectively evaluated clinical data and determination of phase specific prognostic highlights to found reason that cause different survey response in despite of applied to same treatment in locally advanced patients.

**Materials and Methods:** Follow-up survey, operation information, postoperative pathology results and files are known 213 patients diagnosed with adenocarcinoma of the stomach that are diagnosed at Karaelmas University School of Medicine between January 2001 and June 2011 examined retrospectively.

**Results:** There were 19 early-stage patient in our study. Lymph node involvements of 17 patients were negative and others were positive. Tumor was located in mucosal in 10 of our patients and sub mucosal in 9 patient. 16 patients were still alive when our study terminated.

3 of our patients had been ex- . Other 3 patients had been ex- non-cancer releated causes. 2 of patients that had been ex- had positive lymph node involvement which was located submucosal. In 16 patients that had early-stage negative lmyph-node involvement and were stil alive when the study was terminated average follow-up time was 58, 7 months. There were 8 of our patients were followed for 5 years and over and there was no evidence of recurrence and progression. 2 cases with positive lymph node involvement is ex-noncancer- related causes could not compared with survey of patients with negative lymph node involvement. When looking at advanced stage gastric cancer patients with curative resection, there were 68 patient in stage 2, 26 patient in stage 3, and 32 patients in stage 4. The average survey was 26, 10 month. Surveillance in patients with stage 2 is statistically significantly higher than stage 3-4 ($p<0.001$). When compared, surveillance of stage 3 and stage 4 patients did not differ statistically. 74 of 126 patients had received chemo radiotherapy, 39 of them had received only chemotherapy. Average surveillance of patients who had received chemotherapy was 27, 74 months, patients who had not received chemotherapy was 11 months. Average surveillance of patients that had received radiotherapy were 29.88 months, average surveillance of patients that had not received radiotherapy was 23.69 months. There was no statistically significant difference between them. The features that effect to survey statically significant within general properties in regression analysis were determined as: age $p<0.001$, t score p 0.01, n score $p<0,001$ and

lymph node dissection number p 0.003. We accepted 65 years as cut of value for age. The cut of the value for lymph node dissection have been accepted as 20 lymph node. When the prognostic factors specific to the stages were examined: factors that show statistically significant effect on multi-variant analysis in the survey in stage 2 was determined as age and the number of lymph node that removed. It was found that p<0.001 for age and p 0.001 for lymph node dissection number. There was not a statistically significant factor affecting the survey in multivariant analysis for stage 3. age p 0.03, macroscopic appearance p<0.001, taking chemotherapy p 0.04, size p 0.02 and the degree of differentiation p 0.04 were determined as a factors that affect the survey statically significant .Cut-off value was excepted as 5 cm for size. Tumor size p<0001 was determined as a factor that effect the survey statically significant in multivariant analysis. There were 68 metastatic patients at diagnosis; average survey was 5, 7 months. There were 30 and 38 patients that had received chemotherapy and had not received, respectively. Average survey for patients who had received chemotherapy was 9, 2 months and 2, 8 months for patients who had not received p<0.001. There were 43 patients with differentiated, average survey was 6, 3 months. There were 25 patients with undifferentiated, average survey was 4, 8 months. In multivariant analysis, to be differentiated, or undifferentiated (p 0.049), and whether to have chemotherapy (p <0001) were factors that affect survey statically significant.

**Conclusion:** When complaints are examined, alarm symptoms that we look for a long time for the indication of endoscopy in patients with dyspeptic complaints were seemed more in patients with locally advanced stage. Therefore, for the detection of early stage gastric cancer, both endoscopy should done for patients over 50 years with dyspeptic complaints after that go to diagnosis and for stomach cancer should be offered routine screening programs for this age group. Early-stage gastric cancer lymph node-positive rate increases with increasing size and depth of invasion. In our study, lymph node positivity was associated with the depth of invasion. Generally, in our study, age, t and n score, lymph node dissection number were determined as prognostic factors that effect survey at late stage that had been made curative resection in multivariant analysis. The reason that number of lymph node which removed was detected as prognostic factor is that may be inadequate lymph node dissection 46 patients of 128 patient in late stage. In late stage that had done curative resection there were not statically differences in terms of surveillance between stage 3 and 4.

It may be because of the average of lymph nodes that removed in Stage 2-3 is remain low according to stage 4. Thereby, It may be due to incorrect staging or extension of survey with more lymph node removal in stage 4 patients. For correct staging more than 20 lymph nodes removal can offer during the operation. Average survey for 21, 7 months in 47 patients with

insufficient lymph node dissection arise from compensation of inadequate lymph node dissection by chemoradiotheraphy. Nevertheless, in univariant analysis in locally advanced gastric cancer, the reason of whether to have radiotherapy is not affected survey statically significantly is able to explain with insufficient lymph node dissection.

**Keywords:** Early stage gastric cancer, prognostic factors, clinicopathological and demographic differences.

# ÐÇÐNDEKÐLER

**Sayfa**

ÖNSÖZ ..... iii
ÖZET ..... iv
ABSTRACT ..... vi
ÐÇÐNDEKÐLER ..... ix
SÐMGELER VE KISALTMALAR ..... x
TABLOLAR DÐZÐNÐ ..... xi
ŞEKÐLLER DÐZÐNÐ ..... xii
1. GÐRÐŞ VE AMAÇ ..... 1
2. GENEL BÐLGÐLER ..... 3
2.1. Etyoloji ve Patogenez ..... 3
2.2. Patoloji ..... 6
2.3. Klinik belirtiler ..... 8
2.4. Tanı ..... 9
2.5. Evreleme ..... 13
2.6. Prognostik faktörler ..... 15
2.7. Tedavi ..... 17
2.7.1. Rezeksiyon Tanım ..... 20
2.7.2. Lenf Nodu Diseksiyonu ..... 21
2.7.3. Endoskopik Mukozal Rezeksiyon (EMR) ..... 22
3. GEREÇ VE YÖNTEM ..... 23
3.1. Çalışma Düzeni ..... 23
3.2. Ðstatistiksel Analiz ..... 24
4. BULGULAR ..... 25
5. TARTIŞMA ..... 39
6. SONUÇLAR ..... 48
7. KAYNAKLAR ..... 50
8. EKLER ..... 64
Ek 1: Etik Kurul Onayı ..... 64

## SÐMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|---|---|
| Tm | : tümör |
| Rt | : radyoterapi |
| Kt | : kemoterapi |
| Ce | : karsiyoembriyojenik antijen |
| Hgb | : hemoglobin |
| Op | : operasyon |
| Dcf | : doksurubisin, sisplatin, 5 fluorourasil |
| Ecf | : epuribisin, 4 fluorourasil, sisplatin |
| Fufa | : 5 fluorourasil, folinik asit |
| Ca | : kanser |
| Ln | : lenfnodu |
| Gy | : gray |
| H.pilori | : Helikobakter Pilori |
| Mg | : makroskopik görünüm |
| Dif | : diferansiasyon |
| Bt | : bilgisayarlı tomografi |
| EUS | : Endoskopik ultrasound |
| Ca 19-9 | : karbonhidrat antijen |
| Postop | : Postoperatif |
| Ark | : Arkadaşları |
| WHO | : Dünya Sağlık Örgütü |
| MR | : Manyetik Rezonans |
| T | : t skoru |
| N | : n skoru |

## TABLOLAR DÐZÐNÐ

**Tablo** **Sayfa**

Tablo 1: Mide kanseri için risk faktörleri .....4
Tablo 2: Mide Tümörlerinde TNM Evrelemesi ..... 14
Tablo 3: Mide Tümörlerinde Borrmann Makroskopik sınıflaması ..... 14
Tablo 4: Mide Tümörlerinde Lauren'in Histolojik Sınıflaması ..... 15
Tablo 5: Erken evre mide kanseri başvuru şikayetleri..... 25
Tablo 6: Erken evre mide kanseri genel özellikler ..... 26
Tablo 7: Ðleri evre mide kanseri başvuru şikayetleri ..... 27
Tablo 8: Ðleri evre mide kanserli hastalar için Radyoterapi alma durumu..... 29
Tablo 9: Ðleri evre mide kanserli hastalar için Kemoterapi alma durumu ..... 29
Tablo 10: Ðleri evre mide kanseri genel özellikler ..... 31
Tablo 11: Evre 2 mide kanserinde klinikopatolojik faktörlerin survey ile ilişkisi ..... 33
Tablo 12: Evre 3 mide kanserinde klinikopatolojik faktörlerin survey ile ilişkisi ..... 34
Tablo 13: Evre 4 mide kanserinde klinikopatolojik faktörlerin survey ile ilişkisi ..... 36
Tablo 14: Tanı anında metastatik mide kanserli hastalar başvuru şikayetleri ..... 37
Tablo 15: Evre 4 metastatik hastalar genel özellikler..... 38
Tablo 16: Survey-kt ilişkisi: 1 kemoterapi almış hastalar 2 almamış hastalar..... 38

## ŞEKĐLLER DĐZĐNĐ

**Şekil** **Sayfa**

Şekil 1: Taşlı yüzük hücreli mide kanseri histopatolojik görünümü .....8
Şekil 2: Mide Kanseri BT görünümü.....10
Şekil 3: Mide Kanseri Linitisplastika Bt görüntüsü .....10
Şekil 4: Erken ve Geç Evre Mide Kanseri endoskopik görünümü.....11
Şekil 5: Mide duvarını olşturan tabakaların EUS görünümü .....11
Şekil 6: t1 no Mide ca. EUS görüntüsü.....12
Şekil 7: t4;pankreas invazyonu yapmış Mide ca. EUS görüntüsü.....12
Şekil 8: Evre 4 Mide ca. malign asit (beyaz ok) t:tümör .....12

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mide adenokarsinomunun insidansı son 20 yıl içerisinde giderek azalmasına rağmen, kanser ölümlerinde erkeklerde 2. kadınlarda 3. en sık nedendir. Mide de izlenen malign tümörlerin %90-95'i adenokarsinomdur. 5 yıllık survey %20'den azdır. Tanı konulduğunda hastaların %90'nı ileri evredir (1, 2).

İleri evre mide kanseri, erken evre mide kanserine göre daha kötü prognoza sahiptir. Mide kanserinde surveye en önemli etki eden faktör tümörün erken evrede tespitidir (3, 4). Erken evre mide kanseri tüm mide kanserlerinin %4 -16'sını oluşturur (5). Lenf nodu negatif hastaların 5 yıllık yaşam oranları %94,2, 10 yıllık yaşam oranları %92'dir (6). Erken evre mide kanserinde en önemli prognostik faktör lenf nodu tutulumu pozitifliğidir (6). Erken evre mide kanserinde lenf nodu pozitiflik oranı %5-20'dir (7). 1-3 arası lenf nodu pozitif ise 10 yıllık survey %82, 4-6 arası lenf nodu pozitif ise %73,6'dan fazla lenf nodu pozitif ise bu oran %27'dir (6). Mukozal kanser, submukozal kansere göre daha iyi surveye sahiptir (8). Çünkü submukozal olanlarda lenf nodu pozitifliği daha fazladır. Mukozal tümörlerde lenf nodu pozitifliği %2,6-4,8, submukozal tümörlerde ise %16,5-%23,6 dır (6, 9, 10).

İleri evre mide kanserinde tedavi sonuçları hala tartışmalıdır, bazı hastalarda aynı tedavi ile kısa survey yanıtı elde edilirken bazı hastalarda da uzun survey yanıtı elde edilmektedir. Bu çalışmanın amacı, aynı hasta grubunda aynı tedavi ile neden survey farklılıkları olduğunu ortaya çıkarmak, uzun surveye istatiksel olarak anlamlı düzeyde etki eden klinikopatolojik farlılıkları tespit etmek, erken evre ve küratif rezeksiyon yapılmış ileri evre mide kanserli hastaların klinikopatolojik ve demografik farklılıklarını belirlemektir.

Cinsiyet, yaş, kan grubu ve kan transfüzyonu, başvuru anındaki semptom ve klinik bulguları, sigara ve alkol kullanım durumları, sahip olunan sistemik hastalıklar, ailede kanser öyküsü, tümörün lokalizasyonu, tümörün çapı, makroskopik tipi, histolojik grade, evresi, metastatik lenf nodu, tümör belirteçleri (CEA, CA 19-9), ameliyat öncesi hemoglobin ve albümin düzeyi, operasyon patolojilerinde H.pilori pozitifliği, uygulanan ameliyat tipi, lenf nodu disseksiyonu (D1, D2,D3), kemoterapi (var/yok), radyoterapi (var/yok) rezeksiyon yapılan mide kanseri hastalarında prognostik faktörler olarak araştırılmıştır.

Bu çalışmada 2001-2011 yılları arasında Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniğine başvuran Hastanemizde tanı almış veya takip edilmiş, operasyon, patoloji, klinik bilgileri, surveyi bilinen 19 erken evre, 126 küratif rezeksiyon yapılmış ileri evre, 68 tanı anında metastatik, toplam 213 hastada öne sürülen prognostik faktörlerin retrospektif olarak değerlendirilerek sağkalım üzerine etkileri araştırılmış, erken ve ileri evre mide kanseri arasındaki klinikopatolojik ve demografik farlılıklar tespit edilmiştir.

# 2. GENEL BÐLGÐLER

## 2.1. Etyoloji ve Patogenez

Mide kanserleri, tüm dünyada sık görülen ve toplum sağlığını tehdit eden önemli bir hastalıktır. Dünyada yıllık 750000 yeni vaka ve 500000'den fazla ölümle sonuçlanan en yaygın gastrointestinal ikinci malignitedir (11).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2001 yılında 21000 yeni mide kanseri saptanmış, 13700 kişi de bu hastalık nedeniyle ölmüştür. Mide kanseri, ABD'de kansere bağlı ölümlerin sekizinci, Japonya'da ise birinci nedenidir (11). Her 100000 kişide kansere bağlı ölüm sıklığı açısından kıyaslandığında; Japonya 78/100000 ile ilk sırada yer almaktadır. Ðngiltere'de 22/100000, ABD'de ise 13/100000'tür (12). Türkiye'de Paykoç, Aktan ve arkadaşlarının bildirdiği kansere bağlı ölüm sıklığı
28/100000'dir (13).

Mide kanserinin son yıllarda batı ülkelerinde sıklığının azaldığı bildirilmiştir (14, 16). Mungan ve arkadaşlarının 1999 yılında yaptığı bir çalışmada 1978'den 1998'e kadar olan dönemde ülkemizde mide kanserinin sıklığında azalma tespit edilmiştir (17).

Mide kanseri görülme sıklığının yüksek olduğu ülkelerden, düşük olduğu ülkelere göçeden insanlarda bu kanserin insidansında dikkate değer azalma tespit edilmektedir. Bunda yaşanan ülkenin çevresel faktörlerinin rol oynadığı gibi, göçeden populasyonun da zamanla diyet alışkanlığını degiştirmesinin ve yeni toplumlarının yemek kültürlerine uymalarının da önemli rolü vardır (16, 17).

Mide karsinomunun etyopatogenezi multifaktoriyeldir (17). Bu konudaki çalışmalar epidemiyoloji, beslenme alışkanlıkları, mide mikroçevresindeki değişiklikler temelinde yoğunlaşmaktadır. Mide kanseri için risk faktörleri Tablo 1'de özetlenmiştir (18, 19).

**Tablo 1: Mide kanseri için risk faktörleri**

| Risk Faktörleri |
|---|
| Helikobakter pilori |
| Geçirilmiş mide operasyonları |
| Herediter nonpolipozis kolon kanseri |
| Mide adenomatöz polipleri |
| Diyet (tuzlu gıdalar, konserveler) |
| Kronik atrofik gastrit |
| Ebstain-Bar virüs enfeksiyonu |
| Pernisiyöz anemi |
| Genetik faktörler |
| A kan grubu |
| Sosyo ekonomik durum |
| Nitrit ve nitratlar |
| Sigara-alkol |
| Asbestoz (mesleki mazruziyet) |

Mide kanseri 40 yaş altındaki insanlarda seyrek görülür. Kırk yaşının üstündeki bireylerde insidans giderek artar ve 70'li yaşlarda zirve oluşturur. Kadın/erkek oranı 1/2 gibidir. Kurşun, nikel, lastik ve asbest işçilerinde insidansın yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca beyaz ırkta, A kan grubunda daha sık görülür (14, 20).

Ðntestinal tip mide karsinomunun epidemik, diffüz tip karsinomun ise endemik olduğu saptanmıştır (18). Diyette hayvansal yağ ve proteinlerin düşük oranda, kompleks karbonhidratların özellikle tahıllardan elde edilen proteinlerin yüksek oranda olması; taze yeşil ve lifli bitkilerin az olması, çok tuzlu ve çok nitrat alımı midede karsinom gelişimini kolaylaştıran faktörler olarak sıralanmaktadır (17, 20). Bir çalışmada Ðzlanda'da mide kanserinin, tütsülenmiş balık tüketilen bölgelerde daha fazla olduğu ortaya konulmuştur (18).

Mide mikroçevre değişiklikleri temelinde en çok aşırı tuzlu gıda alınması, mide pH' ının yükselmesi, midedeki nitrit ve metabolitlerinin konsantrasyonunda artış üzerinde durulmaktadır. Çevresel faktörlerin ve otoimmünitenin (pernisiyöz

anemi) etkisi ile oluşan atrofik gastrit ya da parsiyel gastrektomi gibi girişimler sonucu hipoklorhidri oluşmakta bu durum mide içi anaerobik bakterilerin aşırı üremesine yol açmaktadır. Bu bakterilerin birçoğu, nitratları nitritlere çeviren indirgeyiciler üretmektedir. Böylece, mide içi nitrit, N-nitrozo bileşikleri ve safra asitlerinin konsantrasyonunda artışa neden olmakta ve kronik gastrit zemininde metaplazi, displazi ve karsinom gelişmektedir (17, 20).

Yüksek riskli toplumlarda en sık görülen mide karsinomu tipi intestinal tip karsinomdur. Bu tip mide karsinomlarının kronik gastrit, atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve displazi gibi mide patolojilerine sekonder olarak geliştiği genel olarak kabul edilen bir durumdur. Mide karsinomu riskinin yüksek olduğu toplumlarda H.pilori infeksiyonu çok sık görülmektedir (17, 19, 20). Yukarıda anlatılan 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 metaplazik epitel yüzeyinde saptanmakla birlikte, ya bakteri tarafından üretilen çözünür ürünlerin ve/veya bakterinin oluşturduğu iltihabi infiltrasyonun karsinogenez basamaklarında rolü olduğuna inanılmaktadır. H. pilori ürettiği üreaz ile mide lümeninde bulunan üreden serbest amonyak dönüşümüne neden olmaktadır. Amonyak etkisi ile hücre çoğalmasının uyarıldığı gösterilmiştir (17, 20). H. Pilori infeksiyonu 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 (17, 20). Askorbik asit başlıca antioksidan maddelerden biri olup DNA'yı oksidatif zararlardan korur ve böylece antikanserojenik bir rol üstlenir. Onkojenik potansiyeli olan nitrik oksit ve diğer radikaller aminoasitleri deamine ederek DNA'da, p53 gibi supressör onkogenlerde mutasyona yol açabilirler (17, 20). Bu etki ile epitel hücrelerinde neoplastik transformasyon, transforme olmuş hücrelerde de invazyon ve metastaz potansiyelini sağlayacak mutasyonlar gelişebilir (17, 20).

Mide kanseri için zemin oluşturan durumlar ve prekanseröz lezyonlar bildirilmiştir. Bunlar arasında kronik atrofik gastrit, pernisiyöz anemi, menetrier hastalığı, intestinal metaplazi, kronik peptik ülser, parsiyel mide rezeksiyonu sonrası

geriye kalan mide kısmı, neoplastik olmayan mide polipleri, mide adenomları, ağır epitelyal displazi sayılabilir (17, 20).

Mide karsinomunda genetik eğilim ve genetik geçiş az da olsa tanımlanmıştır. Kan grubu A olan kişilerde normal populasyona göre mide kanseri riskinin yedi kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (17). Ailevi kanser sendromu ve herediter nonpolipozis kolorektal karsinom sendromu olan aile bireylerinde mide karsinomu görülmektedir (17, 20). Mide karsinomlarının %60'ında p53 geninde mutasyon ve allel kaybı vardır (17, 20).

**2.2. Patoloji**

Mide neoplazmlarının çoğunluğunu adenokarsinomlar oluşturur (%95). Geri kalan %5'in yarısını mide lenfomaları, diğer yarısını ise yassı hücreli karsinom, leiyomiyosarkom, karsinoid tümör, adenoakantom gibi nadir tümörler oluşturur (16-18, 20-21).

Adenokarsinomlar genellikle ülsere bir lezyon (%75), polipoid kitle (%10), diffüz skirröz lezyon (%10) veya superfisiyal mukozal lezyon (%5) şeklinde oraya çıkabilir. Midedeki lezyonların 2 cm'den büyük olması, kenarlarının yüzeyden kalkık olması gibi özellikler malignite ihtimalini düşündürür (16, 17, 20)

Mide karsinomları genel anlamda mide duvarındaki yayılım derinliğine göre erken ve ilerlemiş mide karsinomu olarak ayrılmaktadır (17). Erken mide karsinomu; lenf nodu tutulumu ve hematojen yayılımı göz önüne alınmaksızın karsinomun mukoza ve/veya submukoza içinde sınırlı kaldığı vakalardır.

Mide tümörlerinin biyolojik özelliklerini aydınlatmaya yönelik araştırmalar devam etmektedir. Bu amaçla kullanılan 'flow sitometri' yöntemi ile tümör dokusundaki anoploidi oranı ve DNA indeksi saptanabilmekte, tümör agresivitesini değerlendirmek amacı ile sentez fazı ve tümör yarılanma ömrü belirlenebilmektedir (20).

Mide kanserleri midenin herhangi bir bölgesinde gelişebildiği gibi; en sık görüldüğü alanlar antrum ve küçük kurvatur bölgesidir. Mide karsinomları aynı anda birden çok odakta gelişebilirler (%2), bu durum erken mide karsinomlarında daha sık görülmektedir (16, 17, 20).

Mide adenokarsinomları tek bir tümör içinde bile homojen olmayıp çok farklı histolojik paternleri bir arada içermektedir. Bu durum histolojik sınıflandırma

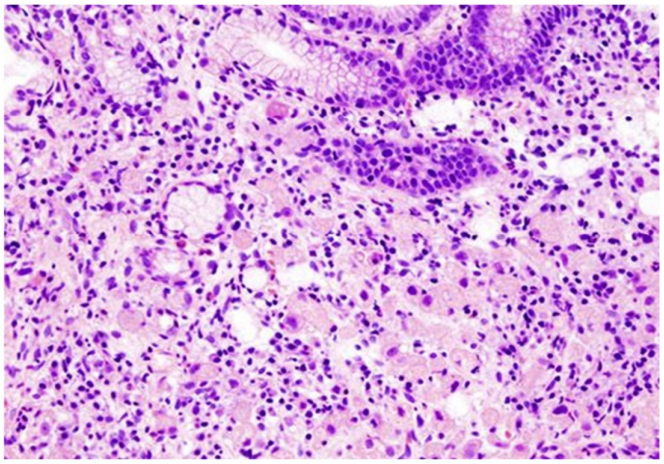
ve tanımlamada karışıklığa neden olmaktadır. Mide adenokarsinomlarının 3/4'ünde birden fazla paternin bulunduğu bildirilmektedir (17,20). Lauren sınıflamasına göre mide karsinomları; intestinal tip, diffüz tip ve sınıflandırılamayan (miks tip) olarak üçe ayrılır. Ayrıca Ming sınıflaması, Jass sınıflaması, Mulligan sınıflaması, WHO sınıflaması ve Japon mide kanseri araştırma grubu sınıflaması yapılmıştır.

Taşlı yüzük hücreli karsinomlarda çeşitli sınıflamalar arasında fark olmasına rağmen kabul gören genel kanı, indiferansiye grup içerisinde yer alması yönündedir (17, 20).

Mide adenokarsinomlarında tümör hücrelerinde immünhistokimyasal olarak anti-CEA, anti-epitelyal membran antijen ve anti-keratin antikorları ile pozitif reaksiyon görülmesi koşuldur. Bir adenokarsinomun midenin primer tümörü olduğunu destekleyen immünhistokimyasal destekleyiciler pepsinojen 1, pepsinojen
2 ve kimosin gibi mide proteazlarıdır (16, 17, 20).

Erken ve ilerlemiş mide karsinomlarında tümörün yayılımı diğer organ karsinomları ile benzerdir. Tümör doğrudan invazyon ile mideden çevreye ve mide duvarı katlarında derinlemesine yayılırken bir yandan da komşu organları infiltre eder. 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. Uzak lenf düğümü metastazlarından sol supraklavikular lenf düğümü (Virchow düğümü), sol aksiller
(Irish nodülü) ve umblikal lenf düğümleri (Sister Mary-Joseph nodülü) görülebilir. Venöz yolla olan hematojen yayılım erken mide karsinomlarında nadirken, ilerlemiş mide karsinomlarında hematojen yayılım daha sık olup en sık karaciğer metastazı ile karşılaşılmaktadır. Ayrıca akciğer, sürrenal bezler, kemik ve beyine hematojen yayılımlar görülebilir (16, 17, 20). Ðlerlemiş mide karsinomlarında periton tutulumu sık görülmektedir, bu direkt invazyon, lenfatik veya hematojen yolla olabilmektedir. Mide karsinomları overlere (Krukenberg tümörü) ve Douglas bosluğuna (Blummer's Shelf = Rektal Raf) metastaz yapabilmektedir, bunun peritoneal boşluk aracılığı ile implantasyon şeklinde olduğuna inanılmaktadır (16, 17, 20).

**Şekil 1.** Taşlı yüzük hücreli mide kanseri histopatolojik görünümü



## 2.3. Klinik belirtiler

Gastrik karsinom belirtileri sıklıkla silik ve nonspesifiktir. Kesin semptomlar, tümör lümeni tıkayacak kadar büyüdüğünde, gastrik fonksiyonları bozacak kadar büyük bir segmenti tutan duvar invazyonu yaptığında ya da kanamaya yol açtığında ortaya çıkarlar. Hastaların %70'inde daha başlangıçta üst abdominal-epigastrik ağrı veya rahatsızlık hissi gibi yakınmalar vardır, daha sonra kilo kaybı, bulantı, kusma, hematemez, melena, ileri iştahsızlık ve şişkinlik yakınmaları ortaya çıkar. Kardia tümörlerinde disfaji yakınmaları olabilir.

Erken gastrik kanser, dispeptik yakınmalarla ortaya çıkar. Dispeptik yakınmaları olan hastalarda displastik değişiklikler saptanırsa, düzenli olarak endoskopik incelemeler gerekli hale gelir. Erken gastrik kanserli olgularda çok az fizik muayene bulgusu vardır; hastaların %10'unda epigastrik hassasiyet vardır ve diğer olguların fizik muayenesi normaldir. Hastalığa spesifik bir semptom yoktur ve hiçbir semptom hastalığın yaygınlık derecesi ile korelasyon göstermez.

Amerikan Cerrahlar Akademisi'nin incelediği 18.365 hasta aşağıdaki semptomlarla başvurmaktadır:

- Kilo kaybı (%62)
- Karın ağrısı (%52)
- Bulantı (%34)
- Anoreksi (%34)

- Disfaji (%26)
- Melena (%20)
- Erken doygunluk (%18)
- Ülser tipi ağrı (%17)
- Alt exremite ödemi (%6)
- Başvuru anındaki klinik bulgular ise;
- Anemi (%42)
- Hipoproteinemi (%26)
- Anormal karaciğer fonksiyon testleri (%26)
- Gaytada gizli kan (%40)

**2.4. Tanı**

Günümüzde tanı yöntemlerinin erişmiş olduğu düzeylere karşın mide kanserinin erken tanısında önemli bir aşama sağlanamamıştır. Mide kanseri teşhis edildiğinde %50 metastatik olmaktadır (22).

Erken evredeki tümörlerin yakalanmasında tarama amaçlı endoskopi yapılması önemlidir. Gaitada gizli kan sıklıkla pozitiftir. Mide kanserinin sık görüldüğü Japonya başta olmak üzere bazı ülkelerde endoskopla kitle taramaları yapılmaktadır. Japonya'da erken tanı alan vakaların ameliyattan sonra beş yıllık sağkalım oranlarının %90'nın üzerinde oldugu bildirilmiştir. Üst gastrointestinal sistem endoskopisi %95 tanı duyarlılığına sahiptir. Endoskopi ve endoskopik biyopsi tanıda altın standarttır (23).

Mide kanserinde tanı amacıyla ayrıca direkt grafiler, baryumlu incelemeler, bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans görüntüleme, endoskopik ultrasonografi kullanılabilir. Mide suyunda malign hücre aranması (sitoloji), yalnızca ilerlemiş mide kanserinde yararlı bir tanı yöntemidir. Pratikte yararı sınırlıdır. Bilgisayarlı tomografi, spiral tomografi ve arterografi gibi yöntemler tümör evrelemesi ve prognoz tayininde kullanılabilir (16,17).

**Şekil 2.** Mide Kanseri BT görünümü

**A:** Antrumda kitle şeklinde patolojik duvar kalınlaşması (T3), perigastrik lenf nodları (N1) ( Beyaz ok )

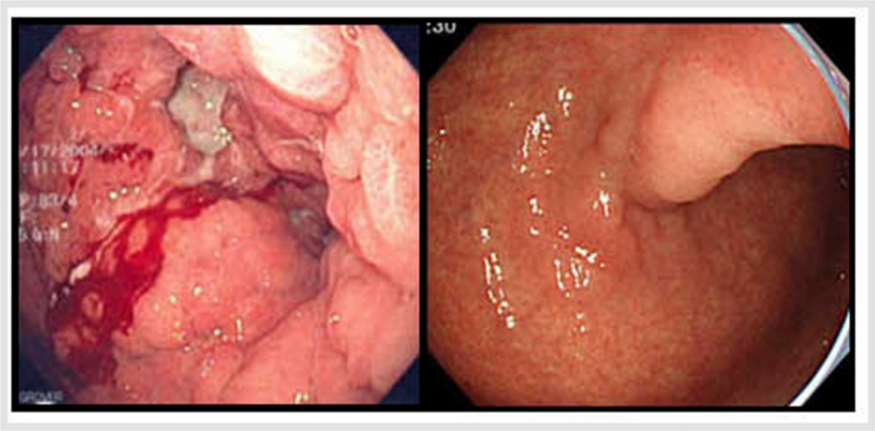
**B:** Antrumda kitle şeklinde patolojik duvar kalınlaşması ve karaciğer sol lobu ile arasındaki yağlı planlarda silinme (T4)

**Şekil 3.** Mide Kanseri Linitisplastika Bt görüntüsü

Hastalık rutin tarama yapılmayan çoğu ülkede ve ülkemizde ileri evrelerde saptanabilmektedir. Konvansiyonel radyoloji ile %15 vakanın atlandıgı bildirilmiştir (24). Üst gastrointestinal sistem endoskopisi %95 tanı duyarlılığına sahiptir.

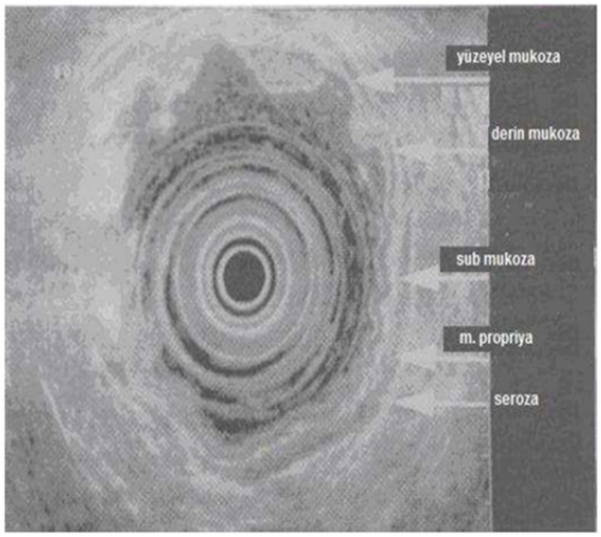
Günümüzde geliştirilen endoskopik ultrasonografi yöntemi ile saptanan mide duvarına invazyon derecesi (T evresi) ölçülerek operabilite şansı doğru değerlendirilebilmektedir (16, 21, 25).

**Şekil 4.** Erken ve Geç Evre Mide Kanseri endoskopik görünümü



İleri evre (solda) ve erken mide kanserinin (sağda)endoskopik görünümü

**Şekil 5.** Mide duvarını olşturan tabakaların EUS görünümü




1. tabaka: mukozal yüzeye en yakın, çizgi halinde görülen yüzeyel mukoza (hiperekojen)

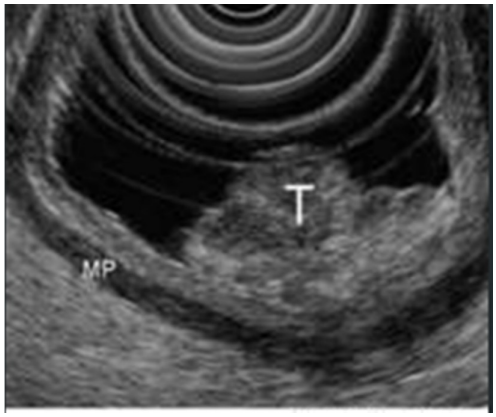
2. tabaka: muskularis mukozayı içine alan derin mukoza ( hipoekojen )

3. tabaka: submukoza ve muskularis propria ile birleşim yeri ( hiperekojen)

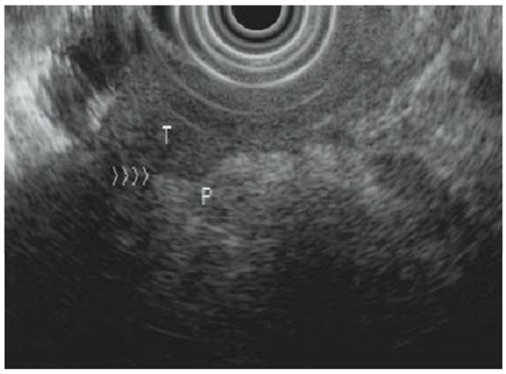
4. tabaka: muskularis propria (hipoekojen)

5.tabaka: seroza ve subserozal yağ dokusu ( hiperekojen)

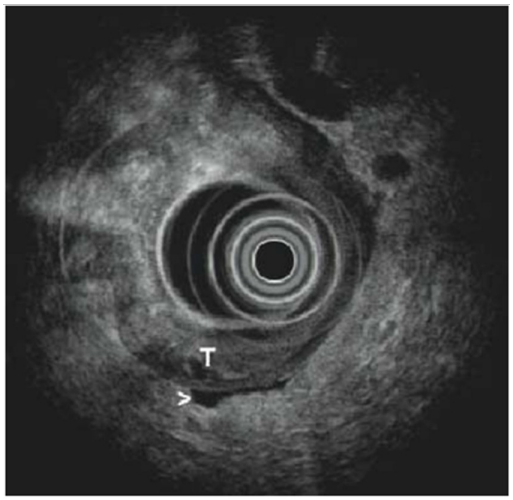
**Şekil 6.** T1 N0 Mide Ca. EUS görüntüsü




**Şekil 7.** T4;pankreas invazyonu yapmış Mide Ca. EUS görüntüsü




**Şekil 8.** Evre 4 Mide Ca. malign asit (beyaz ok) t:tümör



Hastalığın takibinde kullanılan diğer bir yöntem tümör belirteçleridir. Vakaların ortalama %30'unda saptanan karsinoembriyonik antijen (CEA) yüksekliği hastalığın ileri evrede olduğunun belirtisidir (23). CEA düzeyinin erken hastalık döneminde nadiren arttığı, ileri hastalıkta ise %20-60 vakada yükseldiği bildirilmiştir
(26). CA 19-9 ise karbonhidrat yapısında bir antijen olup ilerlemiş mide kanserlerinde yüksek bulunabilir. CA 72-4 gibi başka karbonhidrat antijeni yapısında olan tümör belirleyicilerinde de artma bildirilmiştir (27).

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Enstitüsünde yapılan bir çalışmada CEA ve CA 19-9 düzeyleri 126 mide kanserinde retrospektif değerlendirilmiş ve metastatik mide kanserlerinde CA 19-9 sensitivitesi yüksek, remisyondaki mide kanserlerinde CA 19-9 spesifitesi yüksek bulunmuştur. Mide kanseri takibinde CA 19-9 daha önemli bulunmuştur (28).

## 2.5. Evreleme

Mide kanserlerinde, diğer tüm kanserlerde olduğu gibi yeni ve kombine tedavi modellerinin geliştirilmiş olması, evrelemeyi daha önemli kılmıştır. Hastanın evresinin tam olarak yapılabilmesiyle, en uygun tedavinin seçilebilmesi mümkün olmaktadır.

Hastalığın evrelemesi ile ilgili halen kullanılan şema 1988 yılında AJCC(American Joint Committe on Cancer) tarafından eski evreleme sisteminin revizyonu ile elde edililen TNM evreleme sistemidir (Tablo 2). Bu sistemin kullanılabilirliği, prognoz ve sağkalım ile korelasyonu birçok çalışma ile açıkça gösterilmiştir (20). Mide kanserlerinde makroskopik, morfolojik sınıflama ilk kez
1926'da Borrman tarafından yapılmıştır (Tablo 3).

Hastalığın histolojik sınıflamasında çesitli öneriler olmasına rağmen sıklıkla sağkalım üzerine Lauren sınıflaması yeğlenmektedir (Tablo 4). Lauren sınıflamasında intestinal 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 tipte ise, tümör hücreleri daha küçük ve üniform olup küçük ya da büyük solid kitleler oluşturur.

Müsin daha sık görülür veya taşlı yüzük hücreleri biçiminde hücre içi ya da müsin gölleri şeklinde hücre dışındadır. Tümör infiltratif bir büyüme gösterir (17).

**Tablo 2.** Mide Tümörlerinde TNM Evrelemesi (18)

**Mide kanserinde TNM sınıflamasına göre evreleme ve evre grupları**

| **Tümör ( T)** | **Evre Grupları** |
|---|---|
| Tx: Primer tm değerlendirilememiş<br>T0: Primer tm yok<br>Tis: Lamina propriayı aşmamış intraepitelyal tm<br>T1: Tm l.propria ya da submukozada<br>T2: Tm muskularis propria yada subserozada<br>T2a: Tm muskularis propriayı tutar<br>T2b: Tm subserozayı tutar<br>T3: Tm serozayı tutar ancak komşu yapıları tutmaz<br>T4: Tm komşu yapıları tutar | Evre 0 : TisN0M0<br>Evre Ia : T1N0M0<br>Evre Ib : T1N1M0, T2a/b N0M0<br>Evre II : T1N2M0, T2a/bN1M0, T3N0M0<br>Evre IIIa : T2a/b N2M0, T3N1M0, T4N0M0<br>Evre IIIb : T3N2M0<br>Evre IV : T4 N1-3 M0, T1-3 N3M0, herhangi T herhangi N M1 |
| **Bölgesel lenf nodu (N)**<br>Nx: Bölgesel lenf bezleri değerlendirilememiş<br>N0: Bölgesel lenf bezi metastazı yok<br>N1: Bölgesel lenf bezlerinden 1-6'sında metastaz var<br>N2: Bölgesel lenf bezlerinden 7-15' inde metastaz var<br>N3: Bölgesel lenf bezlerinde 15'ten fazla metastaz var | |
| **Uzak metastaz ( M )**<br>Mx: Uzak metastaz değerlendirilememiş<br>M0: Uzak metastaz yok<br>M1: Uzak metastaz var | |

**Tablo 3.** Mide Tümörlerinde Borrmann Makroskopik sınıflaması

**Borrmann Tip 1:** 2 cm'den büyük polipoid, karnabahar şeklinde lezyon. Kitle üzerinde ülserasyon yok.

**Borrmann Tip 2:** Molar diş görüntüsünde mukozadan kabarık kitle üzerinde derin ülserasyon

**Borrmann Tip 3:** Benign ülser görüntüsünde, 2 cm'den büyük, derin yanardağ krateri şeklinde kenarları kalkık tabanı infiltre lezyon.

**Borrmann Tip 4:** Yaygın infiltarn lezyon (linitis plastika)

**Tablo 4.** Mide Tümörlerinde Lauren'in Histolojik Sınıflaması

| |
|---|
| **1-** Ðntestinal tip |
| **2-** Diffüz tip |
| **3-** Sınıflandırılamayanlar (miks tip) |

## 2.6. Prognostik faktörler

Mide kanserlerinde genellikle sağkalım kısadır. Geniş bir seride 20000'i aşkın hasta Ðncelenmiş ve beş yıllık sagkalım %8 bulunmustur (19, 29).

Mide kanseri erkeklerde kadınlara oranla 2 kat fazla görülür. Mide kanseri için insidansın erkeklerde daha yüksek olduğu bilinmektedir (30), ama cinsiyetin prognoza etkisi nadirdir (31). Mide kanseri sağ kalım çalışmalarının bir kısmının incelenmesinde; bazılarında sağ kalımda cinsiyet ile oluşan bir farklılık saptanmamışken, bazılarında ise kadınlarda daha iyi bir prognozun olduğu gösterilmiştir (30). Mide kanseri daha çok ileri yaş grubunda meydana gelmektedir ve genellikle 60 yaşın üzerinde pik yapmaktadır (32). Yapılan çalışmalarda mide kanserli hastaların genç ve ileri yaş gruplarında makroskopik tip, evre, rezektabilite ve kürabilite yönünden anlamlı bir farklılık tespit edilmemiş, prognostik faktör olarak da yaşın önemli olmadığı sonucuna varılmıştır (33). A kan grubu bireylerde O grubuna göre mide kanserinin daha sık görüldüğü bilinmektedir. Beş yıllık yaşam süresi sırasıyla % 19'a karşı % 9 olarak A kan grubu olan kimselerde O grubuna göre daha iyidir. Hyung ve ark. 1710 hastayı içeren retrospektif çalışmalarında, fazla sayıda kan transfüzyonu yapılan hastalarda multivaryant analizde transfüzyonun kötü prognoz ve rekurrenste bağımsız risk faktörü olduğunu rapor edilmiştir (34). Perioperatif kan transfüzyonunu mide kanseri ve diğer kanserlerde olumsuz etkisi olduğu bildirilmekle birlikte; henüz kesin bir fikir birliği mevcut değildir (35).

Mide kanserinde prognozu belirleyen faktörlerin başında hastalığın evresi gelir (16,23). Erken evrelerde prognoz oldukça iyidir. Ancak olguların % 60'ı tanı konulduğunda cerrahi şansını yitirmiştir. Genellikle evre I hastalarda beş yıllık sağkalım %90-100 arasında olmakta iken, evre IV hastalar için bu oran %10'u

aşmamaktadır (29). Mide kanserleri erken evrede yayılım gösterdiğinden dolayı beş yıllık sağkalım oranı %10'dan azdır (12).

Prognostik faktörlerin en önemlisi lenf bezleri tutulumu ve seroza invazyonudur. Küçük olan tümörler daha iyi prognoza sahiptir. Bunun daha çok invazyon derinliği ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (36). Yokuta ve arkadaşları
697 hastayı içeren retrospektif çalışmada prognoz ile ilişkisini değerlendirmiş. Univaryat analiz sonuçlarında tümör çapı prognostik bir faktör olmakla beraber, multivaryant analizde tümör çapı prognostik faktör olarak bulunmamıştır (37). Proksimal bölgeye yerleşen tümörlerin çoğu ileri evre tümörlerdir ve distal bölge tümörlerine göre prognozları daha kötüdür. Proksimal bölge tümörlerinin daha kötü diferansiye olması ve mediastinal ve periözofagiyal lenfatik yayılım yapma eğilimleri, tanının daha ileri evrede konulmasına bağlanmıştır. Proksimal mide kanserli hastaların rezeke edilmesi de anatomisinden dolayı aşırı derecede zor, tehlikeli ve standart cerrahi yöntemlerine sıklıkla uymamaktadır. Yapılan çalışmalarda proksimal mide kanserli hastalardaki postoperatif morbidite ve mortalite oranı distal mide kanserleri ile kıyaslandığında önemli derecede yüksektir
(37). Son yirmi yılda, kardiya ve mide 1/3 üst tümörlerinin insidansında artma gösterilmekle birlikte, antrum (% 50) halen en sık yerleşim bölgesidir. Antral bölge tümörlerinde, pilorik obstruksiyona bağlı erken teşhis edilmesi, iyi prognoza etkilidir (38, 39).

Ðyi diferansiye tümörlerin az diferansiye tümörlere nazaran prognozları daha iyidir. Son yayınlarda ise UICC (Union International Centre Cancer) histopatolojik evrelemenin yaşam süresini etkilemekten ziyade rezektabiliteyi etkilediği bildirilmektedir (40, 41).

Ülseratif kanserlerin prognozunun daha iyi, infiltratif tip kanserlerin prognozunun daha kötü olduğu bildirilmektedir. Ülsere lezyonların ağrı ve kanamaya sebep olması nedeniyle erken teşhis edilmesi prognozun iyi olmasında etkili bir faktördür. Otsuji ve ark. infiltratif tipte yaşam sürelerinin belirgin şekilde kötü olduğunu
ve en sık rekürrensin peritoneal yayılım şeklinde olduğunu belirtmişlerdir (42).

Tutulan lenf bezinin bölgesi ve tutulan lenf bezi sayısı önemlidir Lenf nodu (LN) tutulumu sağ kalımı çok belirgin etkilemektedir. 5 yıllık sağ kalım LN (-) olgularda % 50 iken LN (+) olgularda % 10' a düşer, tümör invazyonunu gösteren

lenf nodu sayısı nodal stage den daha önemlidir (43). Lokal kontrolu sağlamadaki yetersizlik, yetersiz lenf bezi diseksiyonu ile ilişkili görülmektedir. Stewart et al'a göre evrelemelerin doğru yapılması içi en az 15 lenf nodu çıkarılmalıdır (44).

Mide kanserli hastalarda preoperatif albümin ve hemoglobin seviyeleri bakılarak yapılan değerlendirmelerde, albümin ve hemoglobin seviyelerinin düşük olmasının bağımsız olarak prognozu olumsuz etkilyebileceği gösterilmiştir (45).

Cerrahinin prognoza etkisi incelendiğinde RO (Geride makroskopik ve mikroskobik tümör bırakmayan rezeksiyon) rezeksiyonun, yaşam süresini belirlemedeki etkinliğinde şüphe yoktur. Küratif rezeksiyon, en etkili prognostik faktörlerden biri olarak düşünülmektedir. Küratif rezeksiyon yapılan vakalarda ortalama yaşam süresi 35 ile 75 ay arasında değişmektedir. Nonküratif rezeksiyonlarda
(R1-R2) ortalama yaşam süresi 7-11 ay arasıdır. Palyatif gastroenterostomi veya laparotomi yapılan hastalarda ise 3-5 aydır (46). Bozetti, invaze olan organ ile birlikte rezeksiyon sınırının tümörden 6 cm uzaklıkta ve uygun evreleme için lenf bezi sayısının yaklaşık 25 olması gerektiğini ifade etmektedir (47).

Ðlerlemiş mide kanserli, küratif rezeksiyonun mümkün olmadığı hastalarda prognozu etkileyen bazı faktörler vardır. Bunlar primer tümörün büyüme hızı, tümör yaygınlığı, karacigere metastaz varlığı, serum bilirubin seviyesi, asit varlıgı, zayıflama, anemi gibi sistemik semptomların derecesi ve hastanın performans durumu gibi faktörlerdir (16, 20).

## 2.7. Tedavi

Mide tümörlerinin özellikle gelişmiş ülkelerde görülme sıklığı son 30-50 yılda azalma göstermekle beraber, gastrik adenokarsinomlar kanser nedeniyle ölümlerin ana nedenlerinden biridir (48). Hastalığın ileri evreden önce yakalanması, hastalığın daha etkili olarak tedavi edilmesi açısından önemlidir. Mide karsinomlarında primer küratif tedavi cerrahidir (49, 50). Küratif cerrahi rezeksiyonu takiben mide mukozasına sınırlı tümörü olan olgularda 5 yıllık sağ kalım oranı %85-90 iken, T4 ve lenf nodu pozitifliği olan olgularda bölgesel başarısızlık oranı %50-60 ve 5 yıllık sağkalım oranı %15-20'dir (51-53). Radikal cerrahi erken evre hastalıkta tek başına tercih edilirken yerel ileri hastalığı olan

hastalarda yerel bölgesel kontrolü ve sağ

kalımı artırmak için radyoterapi ve/veya kemoterapi tedavi yöntemlerinin eklenmesi gündeme gelmiştir. Kötü prognoz sıklıkla yüksek oranda görülen bölgesel, sistemik yinelemelere ve tanının ileri evrede konmasına bağlıdır. Çalışmalarda, radikal cerrahi sonrası T3-T4 veya bölgesel lenf nodu pozitifliği ve/veya cerrahi sınır (+) yakın olan olgularda bölgesel başarısızlık oranının yüksek olduğu saptanmıştır (44, 51-53, 55).

Radyoterapi teknolojisi INT-0116 çalışmasından bu yana oldukça hızlı gelişme göstermiştir. Ðki boyutlu konvansiyonel radyoterapi yerine üç boyutlu bilgisayarlı konformal radyoterapi (3D-KRT) sistemi ile tümör yerleşiminin ve tedavi sahasının belirlenmesindeki doğruluk, hedefe uygulanan dozun artırılması, normal dokulara uygulanan dozun ise azaltılması sağlanmaktadır (56, 57). Mide kanserinde cerrahi sonrası yineleme bölgelerinin, tümör yayılımının, anatominin, organ hareketlerinin daha iyi anlaşılmaya başlanması ve sabitleme tekniklerinin, fizik
ve dozimetri bilgilerinin gelişmesiyle daha konformal ve modern radyoterapi teknikleri mide kanserinde kullanılmaya başlanmıştır (58-62).

Adjuvan kemoterapi uygulamalarının etkinliğini araştıran ve farklı sonuçlar gösteren birçok randomize çalışmalar ve metaanalizler yayınlanmıştır (63-66). Çalışmaların çoğunda eski kemoterapi rejimleri kullanıldığı ve çalışmalardaki metodolojik eksikliklerden dolayı tek başına adjuvan kemoterapi uygulaması standart tedavi olarak kabul görmemiştir. Adjuvan kemoradyoterapi uygulamasını araştıran randomize çalışmalardan en önemlisi ise, son zamanda yapılmış ve geniş hasta serisine sahip olan MacDonalds ve arkadaşlarının Ðntergrup (INT)-0116 çalışmasıdır
(67-70). INT-0116 sonucuna göre; evre IB-IV M0 mide kanserli olgularda postoperatif kemoradyoterapi uygulanması ameliyat sonrası takip edilen kola göre lokal kontrol ve sağkalım üstünlüğü sağlamaktadır (70). INT-0116 çalışmasında cerrahi uygulanmış evre IB-IV 556 mide adenokarsinomlu olgular randomize edilerek ameliyat sonrası takip edilen gurup ile 5-FU lökovorin kalsiyum ile kombine postoperatif radyoterapi (45 Gy, 1.8 Gy/fx) uygulanan gurup karşılaştırılmıştır (70). Üç yıllık hastalıksız sağkalım, kemoradyoterapi grubunda %48, gözlem grubunda
%31 bulunmuştur (p=0.001). Üç yıllık genel sağkalım, sırasıyla %50 ve %41 olarak saptanmıştır (p=0.005). Medyan 7,5 yıl takip sonrası sonuçlarında da kemoradyoterapi kolunda genel sağkalımda (28,4'e karşın %40), relapsız sağkalımda (%25'e karşın %31) anlamlı artışın devam ettiği görülmüştür (71). Bu çalışma

sonrası dünyanın birçok yerinde mide kanserli olgulara postoperatif kemoradyoterapi önerilmeye başlanmıştır. Metastatik mide kanserinde uygulanan kemotrapide çogu rejim 5-Fluorourasil'e bir antrasiklin ilavesi ile düzenlenmiştir. Sisplatin baz alınarak düzelenen KT rejiminin (epurubisin+ 5-Fluorourasil + sisplatin) 5- Fluorourasil/antrasiklin ve sisplatin içermeyen diğer kemoterapi rejimlerine karşı üstün olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Böylece ecf/dcf KT rejimi metastatik mide kanserinde referans kemoterapi rejimi olmaya başlamıştır (63-66).

Genişletilmiş lenfatik rezeksiyonun yeri tartışmalıdır. Batı ülkelerinde yapılan D1 ile D2 rezeksiyonu karşılaştıran prospektif randomize çalışmalarda D2 rezeksiyonla anlamlı sağkalım artışı gösterilememesinin yanı sıra morbidite oranın arttığı tespit edilmiştir (72-74). Ne var ki Maruyama ve ark D0, D1, D2 rezeksiyonlardan sonra 5 yıllık sağkalım oranlarını sırasıyla %20,3, %41,2 ve %63,8 olarak bildirmişlerdir (75). Kore ve Japonya'da daha iyi evreleme, lokal kontrol ve sağkalım oranı için radikal gastrektomi ile beraber D2 lenf rezeksiyonu standart cerrahi yöntem kabul edilmektedir (76). Randomize olmayan Kore çalışmasında ise evre II-IV (M0) 990 olgu D2 rezeksiyon sonrası, INT-0116 protokolüne benzer kemoradyoterapi protokolü ile tedavi edilen 544 olgu, sadece cerrahi uygulanan 446 olgu ile karşılaştırılmıştır. Kemoradyoterapi kolunda 3 ve 5 yıllık sağkalım oranı sırasıyla %66, %57 saptanmış ve istatistiksel olarak sadece cerrahi kola göre anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur (77). Bu çalışma randomize olmamasına rağmen D2 rezeksiyonda da adjuvan radyokemoterapinin uygulanması yönünde fikir vermektedir. Ancak, Japonya'da yapılan randomize faz III çalışmada evre II/III mide kanserli olgular yalnız cerrahi kol, postoperatif kemoterapi (S-1, 80 mg/m2 1 yıl süre) kolu ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada tüm olgulara D2 rezeksiyon yapılmıştır. Üç yıllık genel sağkalım oranının S-1 ile tedavi edilen kolda sadece cerrahi kola göre anlamlı derecede daha iyi olduğu bulunmuştur (%80.5'e karşın
%70,1) (78). Bu araştırmada elde edilen %80.5'lik 3 yıllık sağkalım oranının Kore çalışmasından daha iyi olması üzerine Japonya'da D2 rezeksiyon sonrası farklı adjuvant kemoterapi rejimleri araştırılmaktadır (76). Japonya'daki tedavi sonuçlarının batı ülkelerindekine göre daha iyi olmasının nedeni Japonya'da mide kanserinin daha fazla görülmesinden dolayı klinik tecrübenin daha fazla olmasına bağlı olabilir. Diğer nedenler ise tümörün histopatolojik özelliğinin, biyolojilerinin

ve etyolojilerinin farklı olmasıdır. Fakat bu faktörlerin tedavi kararına ve sonucuna etkisi henüz net değildir.

Merkezimizde 2001 yılından itibaren radikal rezeksiyon sonrası T3-T4, lenf nodu tutulumu olan veya cerrahi sınır pozitif veya eksik cerrahi uygulanan mide kanserli olgulara INT-0116 çalışmasına göre postoperatif kemoradyoterapi uygulanmaya başlanmıştır.

Cerrahi tedavi, mide kanserinde tek potansiyel küratif tedavi yöntemidir. Tümörün komplet rezeksiyonu önerilmekte, ancak hangi operasyon tipinin (D1 veya D2 lenfnodu diseksiyonu, subtotal-total gastrektomi) uygulanacağı halen tartışma konusudur. Cerrahinin primer amacı; cerrahi sınırlarda tümör saptanmayacak şekilde, tümörün tamamen çıkarılmasıdır.

### 2.7.1. Rezeksiyon Tanım

RO Hastalığın makroskopik ve mikroskopik olarak komplet rezeksiyonu R1 Ðnkomplet rezeksiyon (mikroskopik olarak reziduel hastalık kalması) R2 Ðnkomplet rezeksiyon (makroskopik olarak reziduel hastalık kalması)

Nonküratif rezeksiyonlarda(R1-R2) ortalama yaşam süresi 7-11 ay arasıdır. Palyatif gastroenterostomi veyalaparotomi yapılan hastalarda ise 3-5 aydır. Bunun aksine küratif rezeksiyon yapılan vakalarda ortalama yaşam süresi 35 ile 75 ay arasında değişmektedir. Küratif rezeksiyon, en etkili prognostik faktörlerden biri olarak düşünülmektedir (79).

Distal gastrik kanserlerde subtotal gastrektomi tercih edilir. Distal gastrektomi ile total gastrektominin benzer sonuçları olmasına rağmen distal gastrektomi sonrası daha az komplikasyon görülür (80). Proksimal gastrektomi ile total gastrektominin her ikisi de proksimal tip gastrik kanserlerde önerilen cerrahi prosedürdür.

Operasyondan önce mutlaka BT (EUS ile birlikte veya değil) ile hastalığın yaygınlığını saptamak için mutlaka evreleme yapılmalıdır. Tümörün proksimal ve distalinden en az 4 cm rezeksiyonu önerilmektedir (81). Kılavuzlar, T1b-T3 tümörlerde distal, subtotal veya total gastrektomi önermektedirler. T4 tümörlerde ise bunlara ilaveten, en blok rezeksiyon önerilmektedir. Splenektomi eğer mümkünse rutin veya profilaktik olarak yapılmamalıdır. Yapılan bir randomize çalışmada, total

gastrektomi ile birlikte splenektomi yapılanlarda, postop mortalite ve morbidite oranlarını biraz daha yüksek ancak surveylerinin daha iyi olduğu saptanmış ancak her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Eğer peritoneal yayılım, uzak metastaz, lokal ileri hastalık (invazyon veya büyük damar tutulumu) varsa tümör unrezektabl kabul edilmektedir. Unrezektabl tümörlerde eğer kanama mevcutsa, kanamanın semptomatik palyasyonu amacıyla cerrahi sınır pozitif olmasına rağmen, sınırlı rezeksiyon önerilebilmektedir. Palyatif gastrik rezeksiyon hasta semptomatikse ve lenf nodu diseksiyonuna gerek duyulmuyorsa yapılmalıdır. Obstruktif semptomları olan hastalarda proksimal mideye gastrojejunostomi ile birlikte gastrik baypas uygulanması faydalı bir yaklaşımdır.

### 2.7.2. Lenf Nodu Diseksiyonu

Japon Mide Kanseri Araştırma Cemiyeti (The Japanese Research Society for the Study of Gastric Cancer, JRSGC) tarafından, mide kanserinin patolojik değerlendirilmesinde bazı temel kurallar belirlendi. Bu kurallar Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (The American Joint Committe on Cancer) ve Kansere Karşı Uluslararası Birlik (The International Union Against Cancer) tarafından da kabul edildi (82).

JRSGC'ye göre midenin lenf bezleri 16 grupta toplanmakta ve istasyonlarına göre N1 'den N3'e kadar sınıflandırılmaktadır. Lenf bezlerinin bu sıralamasına paralel olarak, lenf bezi diseksiyonlarıda D0'dan D3'e kadar ayrılmaktadır. Küçük kurvatur boyunca perigastrik lenf nodu istasyonları (Þstasyon 1, 3 ve 5) ve büyük kurvatur boyunca perigastrik lenf nodu istasyonları (Þstasyon 2, 4 ve 6) birlikte N1 olarak gruplanmıştır. Sol gastrik arter boyunca olan lenf nodları (Þstasyon 7), hepatik arter boyunca olan lenf nodları (Þstasyon 8), çölyak arter boyunca olan lenf nodları (Þstasyon 9) ve splenik arter arter boyunca olan lenf nodları (Þstasyon 10 ve 11) birlikte N2 olarak gruplandırılmışlardır. Daha uzak lenf nodu metastazları (paraaortik lenf nodlarını içerecek şekilde) uzak metastaz olarak nitelendirilir (N3 ve N4). D0 diseksiyon N1 grubu lenf bezlerinin tamamını diseke edilmediğini, D1 diseksiyon N1 grubunun tamamının diseke edildiğini, D2 diseksiyon N1 ve N2 grubu lenf bezlerinin tamamının diseke edildiğini, D3 diseksiyon N1, N2 ve N3

grubu lenf bezlerinin

tamamının diseke edildiğini ifade etmektedir (83). 25 den az lenf nodu çıkarıldığında D1 kabul ediliyor.

Mide kanserinin küratif tedavisi cerrahi olup cerrahi tedaviye ne kadar lenf nodu diseksiyonunun eklenmesi gerektiği konusu tartışmalıdır. Mide kanseri cerrahi tedavisinde gastrektomi+ D1 Lenfadenektomi uygulayan batı ülkelerinde gastrektomiye D2 lenfadenektomi eklenmesinin sağkalımı arttırmadığı, aksine morbidite ve mortaliteyi arttırdığı yönünde sonuçlar ortaya koyan Dutch (84) ve Medical Research Council-MRC (85) çalışmaları olmak üzere iki önemli çalışma vardır. Bu çalışmalar incelendiğinde, çalışmaya katılan cerrahların D2 lenfadenektomi konusunda sınırlı tecrübeye sahip oldukları ayrıca çalışmaya katılan merkezlerin major cerrahi komplikasyonları yönetmekte yeterli olmadığı kanaatine varılmıştır. Degiuli ve arkadaşlarının yaptığı İtalya çalışması Asya sonuçlarına yakın sonuçlar vermiştir (86). Japonya'da D2 Lenfadenektomi konusunda çalışmalara katılacak cerrahlarda 100 adet D2 Lenfadenektomi yapmış olma ve çalışmaya katılacak merkezlerde yıllık enaz 80 adet D2 Lenfadenektomi yapılmış olma şartları aranmaktadır. D1 Lenfadenektominin uygulanmadığı, standart D2 Lenfadenektominin uygulandığı Japonya' da sağkalım sonuçları batı ülkelerinden açık ara üstündür (87). Bunun nedeni Japonya'da mide kanserinin sık görülmesine bağlı olarak erken tanı olanaklarının geliştirilmesi ve cerrahların cerrahi yaşamlarının ilk dönemlerinden itibaren D2 lenfadenektomi konusunda bilgi ve becerilerini arttırmaları gösterilebilir. Çünkü D2 Lenfadenektomi engebeli sarp öğrenme çizgisi göstermektedir (88-90). Japonya'da mide kanseri cerrahisinde D1 Lenfadenektominin yapılmadığı D2 Lenfadenektominin birincil tedavi olduğu, D1 lenfadenektomi ve D1 lenfadenektomi+ kemoterapi, radyoterapiden de üstün olduğu vurgulanmıştı.

### 2.7.3. Endoskopik Mukozal Rezeksiyon (EMR)

EMR erken gastrik kanserlerde (Mukozaya sınırlı Tis ve T1a) uygulanır. Lenf nodu tutulumu olmayan T1 tümörlerde rezeksiyon sonrası survey %90 ve üzerindedir (91). Temiz cerrahi sınır elde etmek şartıyla, aşağıda belirtilen endikasyonlar varlığında total veya subtotal gastrektomi yapmaya karar verilmelidir (92).

# 3. GEREÇ VE YÖNTEM

## 3.1. Çalışma Düzeni

Çalışma grubunu 2001-2011 yılları arasında Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesinde tanı almış ve takip edilmiş surveyi, operasyon bilgileri, postoperatif patoloji sonuçları bilinen 19 Erken, 126 küratif rezeksiyon yapılmış ileri evre, 68 tanı anında metastatik toplam 213 hasta oluşturdu. Postoperatif komlikasyonlar nedeni ile ex olan, kanama-perforasyon-ileus nedeni ile acil operasyona alınan ve kanser dışı nedenlerden dolayı ex olan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastalar ile ilgili bilgilere hasta dosyalarının retrospektif olarak incelenmesi ile ulaşıldı. Eksik bilgiler evlerine telefon edilerek Haziran 2011 itibari ile güncelleştirildi. Çalışma protokolü Zonguldak Karaelmas Üniversitesi etik komitesi tarafından onaylandı.

Hastaların tanı yaşı, cinsiyeti, özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri, başvuru şikayetleri, kan grupları, baş vuru anındaki hgb ve albümin seviyeleri, sigara ve alkol kullanım durumları, ailede kanser öyküleri, endoskopi bulguları, tanı ve operasyon tarihleri, operasyonun tipi, tümörün lokalizasyonu, büyüklüğü, makroskopik görünümü, histopatolojik özellikleri ve evresi, operasyon patolojisinde hbp pozitifliği hastalara uygulanmış olan tedavi şekilleri ve kemoterapi protokolleri, lokal nüks ve/veya metastaz yeri ve tarihi, ölüm tarihi kaydedildi. Sağkalım süresine etki eden prognostik faktörler: yaş, cinsiyet, kan grubu, tanın anındaki hgb ve albümin seviyesi, hbp pozitifliği, tümör lokalizasyonu, tümörün evresi (TNM sınıflaması), histolojik tip (WHO sınıflaması) ve diferansiyasyon derecesi, lenfnodu tutulumu, kemoterapi, radyoterapi alma durumu araştırıldı. Operasyon da çıkarılan lenf nodu sayısı 20 lenf nodunun altı ve üstü, tümör boyutları ise 5 cm'in altı ve üstü olmak üzare 2 gruba ayrıldı.

Küratif rezeksiyon yapılmış ileri evre mide kanserli hastalarda haftalık fufa ve tanı anında metastatik mide kanserli hastalarda da dcf kemoterapi rejimi alan hastalar çalışmaya alındı. Küratif rezeksiyon yapılmış ileri evre mide kanserli hastalarda radyoterapi dozu standarttı (45 gy).

### 3.2. Ðstatistiksel Analiz

Araştırmada klinik ve laboratuar genel özelliklerinin karşılaştırmasında, mean veya median değerler verilerin dağılım paternine uygun olarak hesaplanarak Student-t test veya Wilcoxon rank-sum testi kullanılarak hesaplandı. Non-Parametrik veriler ise chi-Kare yöntemi ile değerlendirildi. Değişkenlerin birbirleriyle ilişkisi ve sağkalım ilişkileri ise multiple-regresyon ve Cox-regresyon analizi ile araştırıldı. Tüm bu hesaplamalarda SPSS-18 programı kullanıldı. . Ðstatiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

# 4. BULGULAR

2001-2011 yılları arası hastanemizde tanı almış ve takip edilmiş 19 erken evre mide kanseri hastamız vardı. Yaş ortalaması 59,4''tü (36-80), 13 hasta erkek 6 hasta kadındı. Başvuru şikayetleri incelendiğinde 19 hastanın hepsinde epigastrik yanma ve bulantı şikayeti vardı. 7 hastanın şikayetlerine kusma eşlik ediyordu, 4 hastamızda kilo kaybı vardı. 7 hastada anemi saptandı bunların 5 tanesi demir eksikliği anemisi ile uyumluydu,

1 hastamız melena ile başvurmuştu. 1. derece akrabasında mide kanseri öykusu olan

hastamız yoktu. Hastalarımızın 6 tanesi sigara içiyordu 3 tanesinin düzensiz alkol alım öyküsü vardı. 13 hastamız A kan grubu 2 hastamız AB kan grubu 4 hastamız 0 kan grubu idi. B kan grubu hasta yoktu. Hastaların ortalama Hgb değeri 12'idi. Tanı anında bütün hastaların tm markerları normal seviyedeydi. Ortalama albumin seviyerleri 3,7' idi. Albumin seviyesinde düşüklük olan saptanmadı.

**Tablo 5.** Erken evre mide kanseri başvuru şikayetleri

| Şikayet | Hasta sayısı | % |
|---|---|---|
| Epigastrik ağrı | 19 | 100 |
| Bulantı | 19 | 100 |
| Kusma | 7 | 36 |
| Kilo kaybı | 4 | 21 |
| Melena | 1 | 0,5 |

Bir hastamıza D3, 2 hastamıza D1 diğer hastalarımıza D2 lenf nodu diseksiyonu yapılmıştı. Ortalama çıkarılan lenf nodu sayısı 17'idi.

17 hastamızda lenf nodu tututlumu negatif, 2 hastamızda lenf nodu tutulumu pozitifti. 6 hastanın tümör boyutu 2 cm'in üstündeydi. Lenfovaskülerinvazyonu olan 3 hasta vardı, 10 hastamızda tm mukozal yerleşmiş 9 hastamızda ise submukozal yerleşmişti. 16 hastamız çalışmamız sonlandırıldığında hala yaşıyordu. 3 hastamız ex olmuştu; 1'i trafik kazasından dolayı ex olmuştu mukozal yerleşimli tümörü vardı 55 ay yaşamıştı, diğer 2 hastamız submukozal yerleşimi olan hastalardı, biri 12 ay diğeri 60 ay yaşamıştı ve kanser dışı nedenlerden dolayı ex olmuşlardı. Lenf nodu tutulumu pozitif olan hastaların hepsi submukozal yerleşimliydi, lenfovasküler invazyonu olan 3 hastanın

2'sinin lenf nodu tutulumu pozitifti, diğer lenfovasküler invazyonu olan hastada submukozal yerleşimliydi. Lenf nodu tutulumu pozitifliği olan 2 hastamızda kanser dışı nedenlerden dolayı ex olduğundan lenf nodu tutulumu negatif hastalara göre survey kısyalaması yapılamadı.

Lenf nodu tutulumu negatif erken evre ve çalışma bittiğinde hala yaşıyor olan diğer 16 hastamız en az 36 ay en fazla 120 aydır takip ediliyordu. Ortalama takip süremiz 58,7 aydı. 5 yıl ve üzeri takip edilen 8 hastamız vardı ve progresyon, nüks bulgusu yoktu.

Hbp pozitiflik oranına bakıldığında 19 hastanın 13'ü Hbp pozitifti (%81,5). 6 hasta eradikasyon tedavisi almıştı. Eradikasyon tedavisi almayan hastalara ulaşılarak eradikasyon tedavisi verildi.

**Tablo 6.** Erken evre mide kanseri genel özellikler

| **Erken evre mide kanseri genel özellikler** | |
|---|---|
| **Yaş ortalaması** | 59,4(36-80) |
| **Cinsiyet** | |
| Erkek | 13 |
| Kadın | 6 |
| **Yerleşimyeri** | |
| Kardiya | 1 |
| Korpus | 9 |
| Antrum | 8 |
| Korpus-antrum | 1 |
| **Lenf nodu diseksiyon sayısı** | |
| <20 | 5 |
| >20 | 14 |
| **Tm boyutu** | |
| <2cm | 13 |
| >2cm | 6 |
| **Rezeksiyon tipi** | |
| Subtotal | 10 |
| Total | 9 |
| **Diferansiasyon** | |
| Ðyi | 9 |
| Orta | 10 |
| Kötü | - |
| **Ortalama takip süresi** | 58,7(36-120) ay |
| **invazyon derinliği** | |
| Mukozal | 10 |
| Submukozal | 9 |
| **Lenfo-vasküler invazyon** | |
| + | 3 |
| - | 16 |

2001-2011 yılları arası hastanemizde tanı almış, opere edilmiş ve takip edilmiş surveyi belli olan 126 küratif rezeksiyon yapılmış ileri evre mide kanserli hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya postoperatif komplikasyonlardan ve kanser ve kanser komlikasyonları dışı nedenlerden dolayı ex olan hastalar alınmadı.

Yaş ortalaması 60'dı (30-82), evrelere göre yaş ortalamasına bakıldığında; evre 2 hastaların yaş ortalaması 60 (38-81), evre 3 hastaların yaş ortalamsı 63,77
(47-82), evre 4 hastaların yaş ortalaması 55' ti (30-76). Hastalarımızın 82'si erkek (%65), 44'ü kadındı ( %35). Evre 2'de 68, evre 3'de 26, evre 4'de 32 hasta vardı. Ortalama survey 26,10 aydı. Evrelere göre survey ortalamasına bakıldıgında evre 2 hastaların ortalama surveyi 32.97 (7-122), evre 3 hastaların 18.81 (4-39) , evre 4 hastaların 17,41 aydı (3-48). Evre 2 hastaların ortalama surveyi, evre 3-4'e göre istatiksel olarak anlamlı şekilde daha yuksekti ($p<0.001$). Evre 3 ve evre 4 hastaların surveyi kıyaslandığında istatiksel olarak farklılık saptanmadı.

Hastaların başvuru şikayetleri incelendiğinde; iştahsızlığın en sık başvuru şikayeti olduğu saptandı. Diğer öne çıkan şikayetler sırası ile: kilo kaybı, bulantı, kusma ve karın ağrısıydı.

**Tablo 7.** Ðleri evre mide kanseri başvuru şikayetleri

| Şikayet | Hasta sayısı | % |
|---|---|---|
| Ðştahsızlık | 89 | 70,6 |
| Kilo kaybı | 85 | 67 |
| Bulantı, kusma | 80 | 63 |
| Karın ağrısı | 78 | 61 |
| Melena | 30 | 23,8 |
| Yutma güçlüğü | 23 | 18,2 |
| Karın şişliği | 10 | ,9 |
| Hematemez | 8 | 6,3 |

Hastaların ortalama hemoglobin değeri 10,7 gr/dl'idi (Erken evre mide kanserinde ortalama hemoglobin değeri 12 gr/dl'idi). Preoperatif hastaların %40'ında Hgb değeri düşük saptandı, %28'inde transfüzyon ihtiyacı oldu. Hastalarımızın %14'ünde albumin değeri düşüktü. Hgb düşüklüğü kan transfüzyonu ve albumin düşüklüğü ile survey arasında ilişki saptanmadı. Sırası ile p değerleri (0.74, 0.92, 0.85).

Hastaların ameliyat öncesi CEA düzeyi % 14,3'nün, CA 19-9 ise % 27,6'sında yüksek olarak saptandı, tm marker yüksekliği ile survey arasında ilişki yoktu (P 0.73).

Hastalarımızın %57'si A kan grubunda( 73) %11'i B kan grubunda (15) , 7 hasta AB kan grubunda %5,5, 31 hasta 0 kan gurundaydı ( %24) litaretür ile uyumlu şekilde A kan grubu daha fazla idi.

Olgular sigara kullanım özelliklerine göre incelendiklerinde 126 hastanın 45'i (%35,9) sigara kullanıyor, 81'i (%74) sigara kullanmıyordu. 126 olguda 12'si (% 9,5) alkol kullanıyor, 114'ü (%91,5) alkol kullanmıyordu. Alkol kullanan hastalarda tüketilen alkol miktarına veri yetersizliği nedeniyle ulaşmak mümkün olmadı.

Eşlik eden sistemik hastalıklar açısından ele alındığında, en sık eşlik eden sistemik hastalık; hipertansiyon, ikinci sıklıkta eşlik eden ise; diabetes mellitustu. Birinci derece akrabasında mide kanseri öykusu olan 3 hastamız vardı.

Ileri evre mide kanserli olguların 101'inde (%80) H.pilori pozitifliği saptandı. H.pilori pozitifliği sonucuna endoskopik ve operasyon biyopsi materyallerinin incelenmesi ile varıldı. Proksimal mide kanserlerinin 19'unda (%35,9) H.pilori pozitifliği saptanırken, distal mide kanserlerinin 40'ında (%54,1) H.pilori pozitifliği saptandı. Bu bulgulara göre distal mide kanserlerinde proksimal olanlara göre daha fazla oranda H.pilori pozitifliği mevcuttu. Olguların 60'ında (%48) intestinal metaplazi saptanırken, 68'inde (%52) intestinal metaplazi saptanmadı. Intestinal metaplazi saptanan olguların %96'sı H.pilori pozitif olarak saptandı. Intestinal metaplazi saptanmayan olguların %47'si H.pilori pozitif olarak saptandı. H.pilori negatifliği saptanan olguların %91,8'inde intestinal metaplazi saptanmadı. Proksimal mide kanserlerinin %47'sinde, distal mide kanserlerinin %51'inde intestinal metaplazi saptandı. H.pilori ile survey arasında ilişki tespit edilmedi p>0.05.

Enfazla görülen makroskopik görünümler ülsere, ülserovegetan tipdi. Tümör yerleşim yeri incelendiğinde enfazla yerleşim yeri antrumdu sonra sırası ile kardia ve korpus geliyordu.

41 hastaya subtotal 85 hastaya total gastrektomi yapılmıştı. Ortalama çıkarılan lenf nodu sayısı 25,4'tü. 40 hastada tümör boyutu 5 cm'in

altında, 86 hastada 5 cm'in üstündeydi. Totalde 77 hastaya D2 lenf nodu diseksiyonu, 12

hastaya D1 lenf nodu diseksiyonu 10 hastaya ise D3 lenf nodu diseksiyonu yapılmıştı, 30 hastanın ise yapılan lenf nodu diseksiyon tipi belirtilmemişti (dx).

126 ileri evre mide kanserli hastanın 113'ü kemoterapi almıştı. Radyoterapi alan hasta sayısı 74'tü. Yani hastaların 74'ü kemoradyoterapi 39'u ise sadece KT almıştı, 13'ü RT ve KT almamıştı. KT alanların ortalama surveyi 27.74 ay almayanların ise 11 aydı. Bütün KT alan hastalarımız standart olatrak haftalık FUFA KT rejimi almıştı, RT alan hastalarımız KT ile eş zamalı RT almıştı ve standart olarak hepsi 45 gy dozunda almıştı.

.

**Tablo 8.** Ðleri evre mide kanserli hastalar için RT alma durumu

| Evre | RT Almış | RT Almamış |
|---|---|---|
| Evre 2 | 45 | 23 |
| Evre 3 | 17 | 9 |
| Evre 4 | 12 | 20 |
| **Toplam** | **74** | **52** |

**Tablo 9.** Ðleri evre mide kanserli hastalar için KT alma durumu

| Evre | KT Almış | KT Almamış |
|---|---|---|
| Evre 2 | 64 | 4 |
| Evre 3 | 24 | 2 |
| Evre 4 | 25 | 7 |
| **Toplam** | **113** | **13** |

Genel olarak RT almışların ortalama surveyi 29.88 ay, RT almamışların ortalama surveyi 23,69 aydı arada istatiksel anlamlı farklılık yoktu.

**Evre evre bakıldığında; Evre 2 mide ca. Ðçin RT, KT alma durumu:**

+: Almış -: Almamış

- Rt- kt+ 19 hasta var ortalama survey 29,1 ay
- Rt – kt- 4 hasta var ortalama survey 12 ay
- Rt+ kt+ 45 hasta var ortalama survey 35,4 ay

Evre 2 hastalar için hem rt hem kt alanların ortalama surveyi belirgin şekilde rt, kt almamış ve kt almış rt almamış hasta grubuna göre daha uzundu. Yine rt almamış kt almış hastaların surveyi rt, kt almamış hastalara göre belirgin şekilde daha uzundu. Hasta grupları heterojendi.

**Evre 3 için RT, KT alma durumu:**

- Rt- kt- 2 hasta survey ortalaması 6,5 ay
- Rt- kt+ 7 hasta survey ortalaması 18,2 ay
- Rt+ kt+ 17 hasta survey ortalaması 20,7 ay

Evre 3 de eş zamanlı rt, kt alan hastaların surveyi diğer 2 gruba göre daha uzundu yine sadece kt alan grubun surveyi kt, rt alamayan gruba göre daha uzundu. Hasta dağılımı heterojendi.

**Evre 4 hastalar için RT, KT alma durumu:**

- Rt- kt- 7 hasta var ortalama survey 6 ay
- Rt- kt + 13 hasta var ortalama survey 18,7 ay
- Rt+ kt+ 12 hasta var ortalama survey 21.75 ay

Evre 4 de yine eş zamanlı rt, kt alan hastaların surveyi diğer 2 gruba göre daha uzundu yine sadece kt alan grubun surveyi kt, rt alamayan gruba göre daha uzundu.

Olgularımızın takiplerinde %10.58'inde lokal yineleme görülürken, %36.7'sinde uzak metastaz saptanmıştır.

Regresyon analizinde genel özellikler içinde surveye istatiksel olarak anlamlı düzeyde etki eden faktörler olarak: yaş p<0.001,T skoru p 0.01, N skoru p<0,001 ve çıkarılan lenf nodu sayısını saptadık p 0.003. Yaş için cut of değerini 65 yaş olarak kabul ettik. 65 yaş altı hastaların surveyi daha uzundu. Lenf nodu diseksiyonu için cut of değerini ise 20 lenf nodu olarak kabul ettik. 20 lenf nodundan daha fazla lenf nodu çıkarılan hastalar daha uzun yaşamışlardı.

**R-Sq:%32 Beklenen survey için formül:98,5-0.666xyaş + 10.2xln -8,72xt-9.11xn**

**Tablo 10.** Ðleri evre mide kanseri genel özellikler

| Ðleri evre mide kanseri klinikopatolojik özellikler | Hasta sayısı |
|---|---|
| **Total hasta sayısı** | 126 |
| Evre 2 | 68(%52,96) |
| Evre 3 | 26(%20,63) |
| Evre 4 | 32(%25,39) |
| | |
| **Ortalama survey** | 26,10 ay |
| Evre 2 | 32,97 ay |
| Evre 3 | 18,81 ay |
| Evre 4 | 17,41 ay |
| | |
| **Yaş ortalaması** | 60 (30-82) |
| Evre 2 | 60(38-81) |
| Evre 3 | 63,77(47-82) |
| Evre 4 | 55(30-76) |
| **Cinsiyet** | |
| Erkek | 82(%65,1) |
| Kadın | 44 (%34,9) |
| **Makroskopik görünüm** | |
| Ülsere | 46 (%36,5) |
| Vegetan | 7 (%5,6) |
| Ülsere vegetan | 45(%35,7) |
| Ðnfiltran | 26(%20,6) |
| Ülsere infiltran | 2(%1,6) |
| **Yerleşim yeri** | |
| Kardia | 27(%21,4) |
| Korpus | 25(%19,8) |
| Antrum | 58(%46) |
| Korpus antrum | 6(%4,8) |
| Linitis plastika | 10(%7,9) |

**Tablo 10.** Ðleri evre mide kanseri genel özellikler (devamı)

| | |
|---|---|
| **Çıkarılan lenf nodu sayısı** | |
| 20 nin altı | 52(%41,7) |
| 20 nin üstü | 74(%58,7) |
| **Rezeksiyon tipi** | |
| Subtotal | 41(%32,5) |
| Total | 85(%67,5) |
| **Boyut** | |
| 5 cm altı | 40(%31,7) |
| 5 cm üstü | 86(%68) |
| **Lenf nodu diseksiyon tipi** | |
| Dx | 30 |
| D1 | 12 |
| D2 | 77 |
| D3 | 10 |
| **Diferansiasyon derecesi** | |
| Ðyi | 9(%7,1) |
| Orta | 50(%39,7) |
| Kötü | 67(%53,2) |
| **T skorlaması** | |
| t1 | 1(%0,8) |
| t2 | 8(%6,3) |
| t3 | 102(%81) |
| t4 | 15(%11,9) |
| **N skorlaması** | |
| n0 | 20(%15,9) |
| n1 | 53(%42,1) |
| n2 | 33(%26,2) |
| n3 | 20(%15,9) |

Evre 2'de 68 hasta vardı 48'i erkek 20'si kadın, yaş ortalaması 60 (38-81),

survey ortalaması 32,97 (7-122) aydı. Enfazla yerleşim yeri sırası ile antrum, kardiya, korpustu. Ensık saptanan makroskopik görünüm ülseratif tipti. 22 hastada tümör boyutu 5 cm'in altında 46 hastada ise 5 cm'in üstündeydi. Çıkarılan lenf nodu ortalaması 23,7'idi, 33 hastada 20'nin altında, 35 hastada ise 20'nin üstünde lenf nodu çıkarılmıştı.

**Tablo 11.** Evre 2 mide kanserinde klinikopatolojik faktörlerin survey ile ilişkisi

| Klinikopatolojik faktörler | Hasta sayısı | Survey ortalaması (ay) |
|---|---|---|
| Hasta sayısı | 68 | 32,97 ay |
| **Yaş ortalaması** | 60(38-81) | |
| <65 | 40 | 39(7-122) |
| >65 | 28 | 18(7-30) |
| **Cinsiyet** | | |
| Erkek | 48 | 35,08 |
| Kadın | 20 | 27,90 |
| **Makroskopik görünüm** | | |
| Ülsere | 33 | 32,52 |
| Vegetan | 5 | 50,80 |
| Ülsere vegetan | 19 | 34,79 |
| Ðnfiltran | 11 | 23,09 |
| Ülsereinfiltran | - | - |
| **Yerleşim yeri** | | |
| Kardia | 20 | 29,05 |
| Korpus | 14 | 34,86 |
| Antrum | 28 | 32,79 |
| Korpus antrum | 6 | 42,50 |
| **Lenf nodu diseksiyon sayısı** | | |
| 20< | 33 | 22,48 |
| 20> | 35 | 42,86 |
| **Tm boyutu** | | |
| 5cm< | 22 | 36,73 |
| 5cm> | 46 | 31,17 |
| **Rezeksiyon tipi** | | |
| Subtotal | 19 | 35,89 |
| Total | 49 | 31,84 |
| **Diferansiasyon** | | |
| Ðyi | 7 | 37 |
| Orta | 32 | 35 |
| Kötü | 29 | 29 |

Univaryant analizde Evre 2 hastalar için surveye istatiksel olarak anlamlı şekilde etki eden faktörler olarak yaş ve lenf nodu diseksiyonu sayısını saptadık (p 0,031, p 0,023). 65 yaş altı 40 hasta vardı ortalama survey 39 aydı, 65 yaş üstü ise 28 hasta vardı ortalama survey 28 aydı. 20'nin altında lenf nodu çıkarılan hasta sayısı 33'tü ortalama survey 22,48 aydı, 20'nin üstünde lenf nodu çıkarılan 35 hasta vardı ortalama survey 42,86 aydı. Dikkat çekici olarak erkek hastaların ortalama surveyi 35,8 ay, kadın hastaların ise 27,9 aydı ama arada istatiksel anlamlı farklılık yoktu p>0.05. Multivaryant analizde de bu iki faktör surveye istatiksel olarak anlamlı şekilde etki ediyordu. Yaş için p<0.001 ve lenf nodu diseksiyonu sayısı için p 0.001 olarak saptandı.

**R-sq:%34 Beklenen survey için formül:37,5-21.6xyaş+16.7xln**

Evre 3'de 26 hastamız vardı. 15'i erkek 11'i kadındı, yaş ortalaması 63,77

(47-82) ortalama survey 18,81 aydı (4-39). En sık yerleşim yeri antrum, en sık saptanan makroskopik görünüm ülserovejetan tipdi.

Çıkarılan lenf nodu ortalaması 24,3'tü. 9 hasta RT almamıştı diğerleri almıştı. Evre 3'deki 2 hasta hariç diğer bütün hastalar KT almıştı, KT almayan 2 hasta aynı zamanda RT de almamıştı.

**Tablo 12.** Evre 3 mide kanserinde klinikopatolojik faktörlerin survey ile ilişkisi

| **Klinikopatolojik faktörler** | **Survey ortalaması (ay)** |
|---|---|
| **Yaş ortalaması** | |
| 65< | 19.2 |
| 65> | 18.1 |
| **Cinsiyet** | |
| Erkek | 19,8 |
| Kadın | 17,4 |
| **Makroskopik görünüm** | |
| Ülsere | 27 |
| Vegetan | 30 |
| Ülsere vegetan | 24 |
| Ðnfiltran | 8 |
| Ülsereinfiltran | 8 |
| **Yerleşimyeri** | |
| Kardia | 25 |
| Korpus | 21 |
| Antrum | 8 |
| Korpus antrum | - |
| Linitis plastika | 7 |
| **Lenf nodu diseksiyon sayısı** | |
| 20< | 18,7 |
| 20> | 18,88 |
| **Tm boyutu** | |
| 5cm< | 25,14 |
| 5cm> | 16,47 |
| **Rezeksiyon tipi** | |
| Subtotal | 13,3 |
| Total | 20,4 |
| **Diferansiasyon** | |
| Ðyi | - |
| Orta | 22,6 |
| Kötü | 16,44 |

Univaryant analizde Evre 3'de surveye istatiksel olarak anlamlı şekilde etki eden faktör yoktu. Multivaryant analizde yaş p 0.03, makroskopik görünüm p

<0.001, RT almak p 0.04, boyut 0.02 ve dif. derecesi p 0.04 surveye istatiksel şekilde anlamlı olarak etki eden faktörler olarak saptandı. Yapılan çalışmalarda kardia yerleşimli tümörlerde semptomların daha silik olması nedeni ile tanının daha geç konması, anatomik yapıdan dolayı yayılım kolaylığı ve total gastrektomiye bağlı postoperatif morbitite nedeni ile survey korpus ve antrum yerleşimli tümörlere göre daha kısaydı. Evre 3'de ise kardia yerleşimli tümörlerde survey daha uzundu fakat kardia yerleşimli 2, korpus yerleşimli 6, antrum yerleşimli 15, linitis plastikalı 3 hasta vardı; yani dağılım heterojendi. Total gastrektomi yapılan hastalarda survey subtotal rezeksiyon yapılanlara göre, tümör boyutu 5 cm'den küçük hastaların surveyi, tümör boyutu 5 cm'den büyük hastalara göre daha uzundu. Þki gurupta da hasta dağılımı heterojendi (6 hastaya subtotal,20 hastaya ise total gastrektomi yapılmıştı 7 hastanın tümör boyutu 5 cm'in altında, 21 hastanın 5 cm'in üstündeydi).

**R-sq: %70 Beklenen survey için formül:96,2-8,73xmg-7,71xboyut-9,45xdif-8.06xyaş**

Evre 4'de 32 hastamız vardı. 19'u erkek 13'ü kadın, yaş ortalaması 55 (30-76), survey ortalaması 17,41 (3-48) aydı. Çıkarılan lenf nodu ortalaması 29,1'di. 65 yaş altı 21 hastanın ortalama surveyi 19,8 ay, 65 yaş üstü 13 hastanın ortalama surveyi 12,5 aydı. Aradaki fark univaryant analizde istatiksel olarak anlamlıydı p<0.002. Tümör boyutu 5 cm'in altında 11 hasta vardı, ortalama survey 28 aydı. Tümör boyutu 5 cm'in üstünde 21 hasta vardı ortalama survey 11 aydı. Aradaki fark univaryant analizde istatiksel olarak anlamlıydı (p 0,01). En sık yerleşim yeri antrumdu, yerleşim yerleri içinde en iyi survey, korpus yerleşimli tümörü olan hastalardaydı, korpus yerleşimli hasta sayısı 16, ortalama survey 24,2 aydı. Kardia yerleşimli 4 hasta vardı ortalama survey 12,75 aydı.

Surveye istatiksel olarak anlamlı şekilde etki eden faktörler olarak univaryant analizde yaş ve tümör boyutunu saptadık. Multivaryant analizde ise sadece tümör boyutu surveye istatiksel olarak anlamlı şekilde etki ediyordu p<0001.

**R-sq:%49 Beklenen survey için formül: 46-17.3xboyut**

**Tablo 13.** Evre 4 mide kanserinde klinikopatolojik faktörlerin survey ile ilişkisi

| Klinikopatolojik faktörler | Survey ortalamsı (ay) |
|---|---|
| **Yaş ortalaması** | |
| 65< | 19,8 |
| 65> | 12,5 |
| **Cinsiyet** | |
| Erkek | 15,68 |
| Kadın | 19,52 |
| **Makroskopik görünüm** | |
| Ülsere | 14,73 |
| Vejetan | - |
| Ülserovejetan | 20,21 |
| Ðnfiltran | 15,17 |
| Ülseroinfiltran | 11 |
| **Yerleşimyeri** | |
| Kardia | 12,75 |
| Korpus | 24,20 |
| Antrum | 17,81 |
| Korpus antrum | 14,29 |
| **Lenf nodu diseksiyon sayısı** | |
| 20< | 15,33 |
| 20> | 18,22 |
| **Tm boyutu** | |
| 5cm< | 28 |
| 5cm> | 11 |
| **Rezeksiyon tipi** | |
| Subtotal | 18,9 |
| Total | 15,6 |
| **Diferansiasyon** | |
| Ðyi | 21,5 |
| Orta | 19,3 |
| Kötü | 17,4 |

Tanı anında metastatik hastalar; 68 hasta vadı, yaş ortalaması 63,7 (35-88,), 46'sı erkek (%67,6), 22'si kadın ( %32,4), ortalama survey 5,7 aydı (1-22).

Ortalama Hgb seviyesi 10gr/dl'idi, hastaların %42'sinde anemi vardı %57'sinde tanı anında transfüzyon ihtiyacı olmuştu. Hastalarımızın 32'si A kan grubu (%47), 10'u B kan grubu (%14,7), 8'i AB (%11), 18'i 0 kan grubuydu (%26,4). Anemi ve transfüzyon ihtiyacı ileri ve erken evre hastalara göre daha fazlaydı, ama anemi ile survey arasında istatiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Ortalama albumin değeri 3,5 gr/dl'idi, hastaların %36'sında tanı anında albumin düşüklüğü mevcuttu, albumin düşüklüğü ve survey arasında istatiksel olarak

anlamlı ilişki saptanmadı (p>0.05). 1.derece akrabasında mide kanseri öyküsu olan 2 hastamız vardı.

31 hasta hariç tüm hastaların CA 19,9 değeri yüksekti, CA 19,9 için ortalama değer 1856 u/ml'idi. CEA değeri 24 hastanın normaldi diğerleri yüksekti, ortalama CEA değeri 878 u/ml'idi. Ðki tümör markerının birden normal oldugu 19 hasta vardı. Univaryant analizde tm marker yuksekliği ile survey kısalığı istatiksel olarak anlamlı bulundu p 0,03.

**Tablo 14.** Tanı anında metastatik mide kanserli hastalar başvuru şikayetleri

| Şikayet | Hasta sayısı | % |
|---|---|---|
| Kilo kaybı | 68 | 100 |
| Ðştahsızlık | 68 | 100 |
| Bulantı | 68 | 100 |
| Kusma | 68 | 100 |
| Karın ağrısı | 65 | 95 |
| Asit | 24 | 35 |
| Melena | 11 | 16 |
| Hematemez | 4 | 5 |

Başvuru şikayetleri incelendiğinde diğer evrelere göre kilo kaybı, bulantı, kusma, karın ağrısı şikayetlerinin daha fazla oranda görüldüğü saptandı. Evre arttıkça mide kanseri için alarm semptomları sıklığı artıyordu.

En sık metastaz 42 vaka ile karaciğereydi, 26 vakada peritonitis karsinamatoza, 10 vakada hem karaciğer hem akciğer metastazı, 3 vakada virchow nodülü mevcuttu.

Kemoterapi alan 30 hasta, almayan 38 hasta vardı. KT alanların ortalama surveyi 9,2 ay, almayanların ise 2,8 aydı p<0.001. Diferansiye 43 hasta vardı ortalama survey 6,3 ay, undiferansiye 25 hasta vardı ortalama survey 4,8 aydı

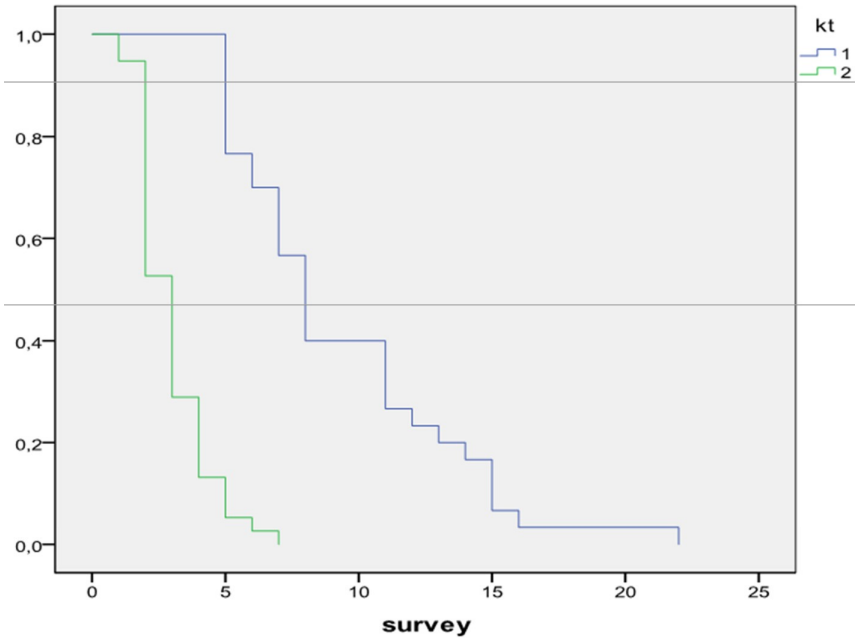
Surveye istatiksel olarak anlamlı şekilde etki eden faktörler univaryant analizde tm marker yüksekliği ve KT alıp almamaktı, multivaryant analizde ise diferansiye veya undiferansiye olmak (p 0.049) ve KT alıp almamak (p<0001) surveye istatiksel olarak anlamlı şekilde etki eden faktörlerdi. Undiferansiye ve KT almayanların surveyi daha kötüydü.

**R-sq: %54,5 Beklenen survey için formül: 17,8-6.39xkt-1.5xdif.**

**Tablo 15.** Evre 4 metastatik hastalar genel özellikler

| Klinikopatolojik faktörler | |
|---|---|
| Hasta sayısı | 68 |
| **Cinsiyet** | |
| Erkek | 46 |
| Kadın | 22 |
| Yaş ortalaması | 63,7(35-88) |
| Survey ortalaması | 5.79ay(1-22) |
| Survey ortalaması | 5.79ay(1-22) |
| **Yerleşim yeri** | |
| Kardiya | 21 |
| Korpus | 12 |
| Antrum | 24 |
| Korpus-antrum | 4 |
| Linitis plastika | 5 |
| Ortalama hgb | 10 |
| **Kt alma durumu** | |
| Almış | 30 |
| Almamış | 38 |
| **Diferansiasyon derecesi** | |
| Diferansiye | 43 |
| Undiferansiye | 25 |

**Tablo 16.** Survey-kt ilişkisi: 1 kemoterapi almış hastalar 2 almamış hastalar



# 5. TARTIŞMA

Son yıllarda mide kanserlerinin rezektabilite oranında artış olmasına, postoperatif mortalite oranının düşmesine rağmen, 5 yıllık sağkalım oranları yalnız cerrahi ile %8 ile %26 arasında değişmektedir. Erken mide kanserleri ve Japonya'dan gelen sonuçlar hariç tutulursa mide kanserlerinde 5 yıllık yaşam süresi %25-40'dır. Erken evre mide kanserinde ise 5 yıllık yaşam süresi % 94,2'dir. Kötü prognoz sıklıkla yüksek oranda görülen bölgesel, sistemik yinelemelere ve tanının ileri evrede konmasına bağlıdır (93, 94, 95). Çalışmalarda, radikal cerrahi sonrası T3-T4 veya bölgesel lenf nodu pozitifliği ve/veya cerrahi sınır (+) yakın olan olgularda bölgesel başarısızlık oranının yüksek olduğu saptanmıştır (44, 51, 52, 53, 55).

Bizim serimizde küratif rezeksiyon yapılmış ileri evre mide kanserinde ortalama survey 26,10 aydı, evrelere göre baktığımızda; evre 2 hastaların ortalama surveyi 32.97 (7-122), evre 3 hastaların 18.81 (4-39) , evre 4 hastaların 17,41 (3-48) aydı. Erken evre mide kanseri 19 hastamız vardı, sadece 3 hasta ex olmuştu ve hepsi

de kanser dışı nedenlerden dolayı ex olmuşlardı. Yaşayan hastalar en az 36 ay en fazla 120 aydır takip ediliyordu, ortalama takip süremiz 58,7 aydı, 5 yıl ve üzeri takip edilen 8 hastamız vardı, progresyon, nüsk bulgusu yoktu. Metastatik hastalarda ortalama survey ise 5,7 (1-22) aydı.

Mide kanseri erkelerde daha sık gözükmektedir bu oran 1,8-2 dir. Insidansı yaşla artmakta ve en fazla 6. ve 7 dekatlarda görülmektedir (96). Çalışmamızda cinsiyet açısından erken evrede E/K oranı 2/1, ileri evrede ise 1,8'di. Erken evrede yaş ortalaması 59, ileri evrede ise 60'dı. Genel olarak cinsiyetin survey üzerine etkisi olmadığı kabul edilir, etkili olduğu gösterilen birkaç çalışmada da (30) kadınlarda surveyin erkeklere göre daha uzun olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da cinsiyetin survey üzerine etkisi yoktu, fakat evre 2 hastalarda erkek hastaların surveyi kadın hastalara göre daha uzundu fakat arada istatiksel olarak anlamlı ilişki yoktu (evre 2 de 68 hasta vardı 48'i erkek ortalama survey 35 ay, 20 kadın hastanın ortalama surveyi 27 aydı).

Erken evre mide kanserinde ortalama Hgb değeri 12gr/dl, küratif rezeksiyon yapılmış ileri evrede 10,7gr/dl, metastatik hastalarda ise 10gr/dl'idi, Erken evre mide kanserinde Hgb seviyesi daha yüksekti. Erken evrede bütün hastaların albümin seviyesi normal iken ileri evrede %14, metastatik hastalarda ise %36'sının albümin

seviyesi 3,5gr/dl'nin altındaydı. Bütün evrelerde A kan grubu en sık gözüken kan grubuydu ve survey ilişki tespit edilmedi p> 0,05.

Ameliyat öncesi albümin düzeyinin düşük olmasını, minor prognostik faktör olarak belirtilen bazı çalışmalar bulunmaktadır. Onate-Ocana ve ark 1023 hastada yapılan multivaryant analizde ameliyat öncesi serum albümin düzey düşüklüğünün ameliyat sonrası sağkalım üzerine kötü prognostik faktör olduğunu (97) tespit etmişlerdir. Lien ve ark. 314 mide adenokarsinomlu hastaya uygulanan küratif rezeksiyon sonucu yapılan retrospektif analizde albümin düşüklüğünün rezektabilite
ve sağ kalım üzerine kötü prognozu olduğunu belirtmişlerdir (98). Bizim çalışmamızda ise albumin seviyesi düşüklüğü ile survey arasında ilişki tespit edilmemiştir (p> 0,05).

Erken evredeki bütün hastaların tümör markerları preoperatif normal iken, küratif rezzeksiyon yapılmış ileri evrede %14'ünün CEA seviyesi, %30'nun CA 19,9 seviyesi yüksekti ama tümör marker yüksekliği ile survey arasında ilişki yoktu. Metastatik hastalarda ise % 55'inin CA 19,9 seviyesi, %65'inin ise CEA seviyesi yüksekti. Univaryant analizde tümör marker yüksekliği ile survey arasında istatiksel olarak anlamlı ilişki vardı (p < 0,03) fakat multivaryant analizde yoktu. Küratif rezeksiyon yapılmış ileri evre de CA 19,9 yükseliği daha önplanda iken metastatik hastalarda CEA yüksekliği ön plandaydı.

Joupaul ve ark. 52 mide kanseri ve 32 benign mide hastalarında CA 19-9 ve CA 72-4 düzeyine bakmışlardır. CA 19-9 24 kanserli hastada ve 9 benign hastalıkta yüksek bulunmuştur. Bu tümör belirteçleri ile evre arası korelasyon bakıldığında ileri evrede olan 40 hastanın, erken evredeki 12 hastadan daha yüksek düzey gösterdiği saptanmıştır (99). Bizim çalışmamızda da metastatik hastalarda küratif rezeksiyon yapılmış ileri evre mide kanserli hastalara göre tümör marker yükseklik oranları ve düzeyleri daha fazlaydı. Staab ve ark. mide kanserinde preoperatif serum CEA düzeyini tümör büyüklüğü ve operabilite kriterleriyle karşılaştırılarak prognozdaki rolünü anlamaya çalışmışlardır. 390 mide kanseri hastada yaptıkları çalışmada serum CEA düzeyinin tümör büyüklüğü ve oprebilite ile korele olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada preoperatif serum CEA
düzeyenin prognostik paremetre olarak kullanılabileceği öne sürmüşlerdir (100). Mihmanlı ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada benzer bulgular bulunmuş olup normal CEA seviyesine sahip hastaların

sağ kalımı CEA düzeyi yüksek olanlardan daha iyi olduğu saptanmıştır (101). Cea değerinin 5ng/dl'nin yüksek olduğu vakalar özellikle metastatik kanserlerde daha sıktır (102-104). Ancak bu nedenle bu marker tanı amaçlı olarak değil de takip amaçlı kullanılabilir. Bir diğer önemli marker olan CA 19-9 da %30 metastatik vakada yüksek saptanmaktadır, ancak nonspesifiktir. Bu marker de takip açıdan kullanıldığında daha verimli olmaktadır. Bizim çalışmamızda ise sadece metastatik hastalarda tümör marker yüksekliği ile survey arasında ilişki bulunmuştur**.** Erken evrede sigara kullanma oranı %31, alkol kullanma oranı %15'idi. Ðleri evrede bu oranlar sırasıyla %35-%9'du ve bu oranlar birbirlerine benzerdi.

H.pylori infeksiyonunun ve intestinal metaplazinin mide kanseri ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Wu ve arkadaşları (105) mide kanseri ile H.pylori infeksiyonu ve intestinal metaplazinin alt grupları arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. H.pylori ve intestinal metaplazinin mide kanserine olan etkisini 135 hastada ve yaş-cins uyumlu kontrol grubunda değerlendirmişlerdir. H.Pylori enfeksiyonu olanlarda 2-43 kat ve intestinal metaplazi için 4-59 kat artmış risk bulmuşlardır. Sonuçta hem H.pylorinin hem de intestinal metaplazinin mide kanseri için risk faktörleri olduğunu rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda hastalarımızın %80'ninde H.pilori pozitifliği ve
%48'inde intestinal metaplazi saptanmıştır. Ðntestinal metaplazi saptanan olguların %96'sında, intestinal metaplazi saptanmayan olguların %47'sinde H. pilori pozitifliği saptanmıştır. Bu bulgular bize literatürle uyumlu olarak mide kanserinin H.pilori ve intestinal metaplazi ile yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca intestinal metaplazi ile H.pilori arasında da yakın ilişki olduğu, intestinal metaplazi saptananlarda saptanmayanlara göre daha yüksek oranda H.pilori pozitifliği olduğu göze çarpmaktadır. H.pilori eradikasyonuna bağlı distal mide kanseri prevalansı düşereken, kardia kanseri riski artmaktadır. Distal bölgeden kardiaya kadar olan kanserlerin H.pilori ile ilişkili olduğu, proksimal mide kanserlerinin ise H.pilori ile ilişkili olmadığı belirtilmektedir (106). Bizim çalışmamızda proksimal mide kanserlerinin %35,9'unda H.pilori pozitifliği saptanırken, distal mide kanserlerinin
%54,4'ünde H.pilori pozitifliği saptandı. Bu bulgulara göre distal mide kanserlerinde proksimal olanlara göre daha fazla oranda H.pilori pozitifliği mevcuttu. Bu bulgular literatür ile uyumluydu.

Erken evrede en sık başvuru şikayetleri epigastrik yanma ve bulantı iken ileri evrede iştahsızlık, kilo kaybı, kusmaydı. Erken evrede 1 hasta ileri evrede ise 30 hasta gastrointestinal kanama ile başvurmuştu. Uzun süredir dispeptik şikayetleri olan hastalarda endoskopi endikasyonu için aradığımız alarm semptomları ileri evre hastalarda daha fazla gözüküyordu. Erken evrede ise epigastrik yanma ve bulantı gibi dispeptik şikayetler ön plandaydı bu yüzden mide kanserinin erken evrede tespiti için

50 yaş üstü dispeptik şikayetleri olan hastaların endoskopik taranmasının önemi daha açık ortaya çıkmaktadır. Erken evre mide kanserinde postoperatif takip için randomize kontrolü çalışma yoktur. NCCN'nin önerdiği takip şeması: ilk 3 yıl hastaların 3-6 ayda bir fizik muayene ve sistem sorgusu ile değerlendirilmesi, 4. ve 5. yıl bu değerlendirmenin 6 ayda bir daha sonraki yıllar ise yılda bir kez olucak şekilde yapılması önerilir. Bu guidline ayrıca hastanın tam kan sayımı ve kan biyokimyasının (elektrolit, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, glukoz değerlerinin) değerlendirilmesini, radyolojik ve endoskopik değerlendirilmesinin, B12 seviyelerinin takibini önermektedir. Fakat bu değerlendirmeler için belli intervaller vermemektedir (130).

Erken evrede mide kanserinde en sık yerleşim yeri korpus ve antrumdu %89, kardiya yerleşimli 1 hasta korpus-antrum beraber yerleşimli 1 hasta vardı. Korpus- antrum beraber yerleşimli hastanın tümör boyutu 5cm'in üstündeydi. 2 hastada tümör multisentrinkti 2'sinde de 3 ayrı bölgede tümör odağı vardı, ileri evrede ise multisentrite yoktu. İleri evrede en sık yerleşim yeri antrum, sonra kardiaydı. Japonya gibi mide kanserinin çok sık görüldüğü ülkede yapılan çalışmalar sonucunda kanser tutulumunun en sık antrum ve prepilorik bölgede(%50), ardından kardia ve fundusta (%25), küçük kurvaturada (%20), büyük kurvaturda (%3-5) ve tüm midede

(%5-10) görüldüğü saptanmıştır (107). Amerika Birleşik Devletleri'nde son yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda mide kanseri yerleşiminin daha proksimalde (kardia), ve gastro özefageal bileşkede daha sık görüldüğü saptanmıştır. Bizim yaptığımız bu çalışmada ise; sonuçlar Japon çalışmalarına benzemekteydi en sık tutulum yeri antrumdu.

Erken evre de sadece 1 (%5) hastanın tümör boyutu 5cm'in üstündeydi, ileri evrede ise %31 hastanın tümör boyutu 5 cm'in altındaydı. Erken evrede %73 hastada 20'nin üstünde lenf nodu çıkarılmıştı, ortalama çıkarılan lenf nodu oranı 17'idi, %52

hastaya subtotal gastrektomi yapılmıştı. Lokal ileri evrede ise bu oranlar sırasıyla %58,7, 25,4 lenf nodu, %32'idi. Ðleri evrede çıkarılan lenf nodu ortalaması ve total gastrektomi oranı daha yüksekti. Total gastrektomi oranının daha fazla olma nedeni kardia yerleşiminin ileri evrede daha yüksek oranda görülmesi olabilir.

Erken evre mide kanserinde boyut ve invazyon derinliği artıkça lenf nodu tutulum oranı artar (108-111). Lenf nodu tutulumu pozitif olan hastaların hepsi submukozal yerleşimliydi, lenfovasküler invazyonu olan 3 hastanın 2'sinin lenf nodu tutulumu pozitifti, diğer lenfvasküler invazyonu olan hastadasubmukozal yerleşimliydi. Boyut ve invazyon derinliği arasında bağlantı yoktu. Tümör boyutu 2 cm'in üstünde olan hastaların 5'i mukozal yerleşimli olan hastalardı. Lenf nodu tutulumu pozitif olan 2 hastamız da kanser dışı nedenlerden dolayı ex olduğundan lenf nodu tutulumu negatif hastalara göre survey kısyalaması yapılamadı.

Ðleri evre mide kanserinde tedavi sonuçları hala tartışmalıdır. Bazı hastalarda aynı tedavi ile kısa survey yanıtı elde edilirken bazı hastalarda uzun survey yanıtı elde edilir. Bu yüzden evreye özel prognostik faktörler saptamayı amaçladık. Genel olarak ileri evrede multivaryant analizde yaş, T, N skoru, çıkarılan lenf nodu sayısını surveye etki eden prognostik faktörler olarak tespit ettik. Multivaryant analizde Evre
2'de yaş ve çıkartılan lenf nodu sayısını, evre 3'de yaş makroskopik görünüm, boyut, diferansiasyon derecesi, RT almayı, evre 4'de boyutu surveye etki eden istatksel olarak anlamlı faktörler olarak saptadık.

Yaşın surveye etki eden faktör olduğuna dair çeşitli karşıt görüşler vardır. Literatüre baktığımızda Gaito ve ark'ın küratif rezeksiyon yapılan 1473 mide kanserli hastanın retrospektif çok değişkenli analizinde ise yaşın bağımsız bir prognostik faktör olduğu belirtilmiştir (112). Genellikle ileri yaşta hastalar daha ileri evrede tespit edilmekte ve küratif rezeksiyon şansı daha az olmaktadır. Bizim çalışmamızda da yaş surveye etki eden istatiksel olarak anlamlı bir faktör olarak tespit edilmiştir. 65 yaş üstü hastalarda survey daha kısaydı. Yine yaşlı hastalarda bulununan multiple komorbit durumlar (kardiyovaskler hastalıklar, diyabet, malnutrüsyon, immunÐtenin yaşla beraber zayıflaması) operasyon sonrası mortalite
ve morbititeyi arttırmakta ve surveyin kısalmasına yol açmaktadır. Fakat yaş önemli bir prognostif faktör kabul edilse de edilmese de operasyon için bir kontraendikasyon

oluşturmamakta, pre ve postoperatif hastaların nutrisyonunun sağlanması ve uygun medikal tedaviler ile mortalite ve morbitite azaltılabilmektedir (44, 113, 115-117).

T ve N skorunun surveye olan etkisi iyi anlaşılmış ve yapılan çalışmalarda surveye etki eden yegane faktörler olarak tespit edilmiştir (44, 115-119). Hastalığın evresi, lenf bezlerinin durumu ve tümör dokusunun mide duvarındaki penetrasyon derecesi prognozu belirleyen en önemli faktörlerdir (120). Erken evrelerde prognoz çok iyi olmasına karşın olguların % 60'ı tanı konulduğunda cerrahi tedavi şansını yitirmiştirler. Metastazlı lenf bezlerinin sayısı ve seroza invazyonunun derecesi prognozu olumsuz etkilemektedir. 5 yıllık sağ kalım Evre IA de %90, evre IB de

%80, evre II de %65, evre IIIA da %50, evre IIIB de %30 ve evre IV de %5 dir.

Ersan ve ark'nın küratif rezeksiyon yapılan 154 olguda, Evre I ve IV de ortalama sağ kalım (% 81,4/% 27,1) ve 5 yıllık sağ kalımdaki (%88,2 / %3,7) büyük farklar açıkça görülmektedir. Bu durum univaryant ve multivaryant analizde çok anlamlı saptandı (p=0,000).

Çıkarılan lenf nodu 20'nin üzerinde olduğunda evre 2-3 hastalarında surveyin istatatiksel olarak anlamlı şekilde uzadığını saptadık. Lenf nodu diseksiyon tipi ile çıkarılan lenf nodu sayıları incelendiğinde bizim çalışmamızda 30 hastada yapılan lenf nodu diseksiyon tipi belirtilmemişti. Bu hastalarada ortalama çıkarılan lenf nodu sayısı 9,2'idi. D1 lenf nodu diseksiyonu yapılan hasta sayısı 12 ortalama çıkarılan lenf nodu sayısı 17,1, D2 lenf nodu diseksiyonu yapılan hasta sayısı 70 ortalama çıkarılan lenf nodu sayısı 31,1, D3 lenf nodu diseksiyonu yapılan hasta sayısı 10 ortalama çıkarılan lenf nodu sayısı 34,2'idi.

Çıkarılan lenf nodu sayısı ile surveyin uzunluğu arasındaki ilişki tam net değildir. Siewart et al. yaptığı çalışmada da evre 2 hastalarda 20'den fazla lenf nodu çıkarılmasının survey ilişkisini istatiksel olarak anlamlı bulmuş, fakat diğer evreler ile ilişkisini saptamamıştır (8). Liu et al. ise evre 3 de çıkarılan lenf nodu sayısını istatiksel olarak anlamlı bulmuş fakat cutt of değer olarak 15 lenf nodunu kabul etmiştir (121). Liu et al.'da ortalama çıkarılan lenf nodu sayısı 18,3 iken siewart et al

da ortalama değer 37,2 lenf nodudur. Bizim çalışmamızda ise 25,41'dir. Yine siewart et a.l'a göre evrelemelerin doğru yapılması içi en az 15 lenf nodu çıkarılmalıdır. Bu verilere göre evre 2-3 hastalar için operasyon esnasında yeterli lenf nodu

çıkarılmasının önemi aşikardır, çıkarılan lenf nodu sayısı dışındaki cerrahi presödürlerin cerrahın tercihine bırakılabileceği kanaatindeyiz

Çıkarılan lenf nodu sayısı ile survey arasındaki ilişki mikrometastaz ile açıklanabilir. Rütin patolojik incelemede mikrometastazlar tespit edilemezler. Çıkarılan lenf nodu sayısı arttıkça o kadar mikrometastatik lenf nodu temizlenmektedir. Tümör boyutu ve Borman tipi arttıkça mikrometastaz oranı artmaktadır (122). Evre 3'de survey ile mg. ve boyut arasındaki ilişki bunla açıklanabilir. Ama bu bilgilere rağmen Evre 4 hastalarda tümör boyutu ile survey arasında istatiksel olarak anlamlı ilişki saptamamıza rağmen borman tipi ile survey arasında ilişki yoktu. Sonuçta evre 2-3'de yani orta evredeki hastalarda lenf nodu diseksiyonu ile survey arasındaki ilişki ispatlanmış olup bu evre mide kanserli hastalarda 20'den fazla lenf nodunun çıkarılması önerilebilir (44, 121). Çalışmamızda lenf nodu diseksiyon sayısının tüm ileri evre mide kanserli hastalarda yaş, T, N skoru ile beraber prognostik faktör olarak saptanması lenf nodu diseksiyon tipi belirtilmeyen ve D1 lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalardaki yetersiz lenf nodu çıkartımı olabilir.

Evre 3 ve evre 4 arasında survey açısından istatiksel fark olmaması evre 2-3 de çıkarılan lenf nodu ortalmasının evre 4'e göre düşük kalmasından dolayısı ile yanlış evrelemeden ya da evre 4 hastalarda daha fazla lenf nodu çıkarılmasının surveyi uzatmasından kaynaklanabilir.

Mide kanserinde cerrahi sonrası adjuvan kemoradyoterapinin yalnız cerrahi yapılanlara göre sağkalım üstünlüğü prospektif randomize çalışma ile ortaya konmuştur (70). INT-0116 çalışması sonrası mide kanserli olgulara postoperatif kemoradyoterapi önerilmeye başlanmıştır.

Ancak, INT-0116 çalışması birçok nedenden dolayı da eleştirilmiştir. Bunlardan biri çalışmada olguların %54'üne D0, %36'una D1 rezeksiyonu yapılmasından dolayı, radyokemoterapi ile yetersiz lenfadenektominin kompansasyonunun sağlandığı öne sürülmüştür. Bizim çalışmamızda yetersiz lenf nodu diseksiyonu yapılan (20 lenfnodunun altı) hastalardaki 21,7 aylık ortalama survey RT kompansasyonu ile açıklanabilir. Yetersiz lenf nodu diseksiyonu yapılan
47 hasta incelendiğinde; 23'ü kemoradyoterapi (ortalama survey 26,2 ay), 18'i

sadece kemoterapi almış (ortalama survey 20 ay, aradaki fark istatiksel olarak anlamlı p 0.01), 6'sı hem kemoterapi hem radoyoterapi almamıştı (ortalama survey 7,5 ay). Tüm ileri evre mide kanserli hastalar inclendiğinde ise 126 ileri evre mide kanserli hastanın 74'ü kemoradyoterapi, 39'u ise sadece KT almıştı, KT alanların ortalama surveyi 27.74 ay almayanların ise 11 aydı. Rayoterapi almışların ortalama surveyi 29.88 ay, RT almamışların ortalama surveyi 23,69 aydı arada istatiksel anlamlı farklılık yoktu.

Olgularımızın %13.58'inde bölgesel yineleme görülürken, bu oran Kore çalışmasında %14,9, INT-0116 çalışmasında ise lokal yineleme oranı %19'dur (70, 77). Çalışmamızda olguların %36,7'sinde uzak metastaz saptanırken, INT-0116 çalışmasında bu oran radyokemoterapi kolunda %33'dür. INT-0116 çalışmasında, kemoradyoterapi ile metastaz görülme oranında anlamlı fark saptanmamasına rağmen sağkalımdaki anlamlı artış, uygulanan KT rejiminin radyoduyarlaştırıcı etkisi nedeniyle lokal ve bölgesel kontrol oranında ki artışa bağlı olabilir. Metastaz oranını azaltmak ve daha iyi tedavi sonucu elde etmek için lokal ileri veya metastatik mide kanserinde etkinliği kanıtlanan daha etkili ve daha az toksik kemoterapi rejimleri ve/veya hedefe yönelik tedavilerin adjuvan veya neoadjuvan mide kanseri tedavisine eklenmesine yönelik birçok çalışma devam etmektedir.

Tümör boyutu (44) ve makroskopik görünümü (123) bağımsız prognostik faktörlerdir. Wang ve ark. tarafından radikal rezeksiyon yapılan 513 hastanın sağkalım bilgileri retrospektif olarak incelendiğinde tümör büyüklüğü ki, bu tümörün maksimum çapı olarak ifade edilir, 4 grupta sınıflandırılmış olup 2 cm, 3-5cm, >
5cm. Multi varyant analizde çap arttıkça sağ kalımın düştüğü gözlenmiştir (124). Saito ve ark.'nın, küratif rezeksiyon yapılan 1453 hastanın retrospektif analizinde tümör çapının sağ kalım üzerine bağımsız bir prognostik faktör olduğu belirtilmiştir (125). Ðnfiltran tipte marokopik görünümün diğer tiplere göre daha kötü prognozlu olduğu bilinmektedir. Çünkü bu hastalarda tümör tespiti daha ileri evrelerde mümkün olmakta ve lenf nodu tutulumu, peritoneal yayılım daha fazla, rezeksiyon oranı daha düşüktür (126-127) . Bizim çalışmamızda da multivaryant analizde evre 4 hastalarda tümör boyutu evre 3 hastalarda da makroskopik görünüm ve boyut surveye etki eden isatiksel olarak anlamlı faktörler olarak tespit edilmiştir.

Rezeksiyon tipi ile survey arasında ilişki bizim çalışmamızda tespit edilmemiştir. Fakat tespit edilen çalışmalardaki bu ilişki total gastrektomi yapılan üst 1/3 yerleşimli mide kanserli olguların diğer tiplere göre daha agresif seyretmesi olabilir (115, 117, 128, 129).

Metastatik ileri evre mide kanserli hastalar için ise KT alanların ve diferansiye tümörlerin surveyi istatiksel olarak anlamlı şekilde daha uzundu. Bu daha önceki yapılan çalışmalarda zaten gösterilmiş idi. Ortalama Hgb, albumin seviyeleri diğer evrelere göre daha düşük, tümör markerları ise daha yüksekti. Albümin ve hemoglobin düşüklüğü ile survey arasında ilişki saptanmaz iken, tümör marker yüksekliği ile survey arasında univaryant analizde istatiksel olarak anlamlı ilişki vardı (131-133).

# 6. SONUÇLAR

**1.** Erken evre mide kanserinde boyut ve invazyon derinliği artıkça lenf nodu metastaz oranı artar. Bizim çalışmamızda ise lenf nodu tutulum pozitifliği ile invazyon derinliği ilişkiliydi. Çalışmamızdaki 19 erken evre mide kanserli hastanın 2'sinde lenf nodu tutulumu pozitifti (%10) bu oran litaretür ile uyumluydu (%5-20).

**2.** Erken evre mide kanserinde Hbp pozitiflik oranı %80'iken ileri evre mide kanserinde bu oran %81'di. Hbp pozitifliği erken evre mide kanserindede etyolojide önemli rol oynamaktadır**.**

**3.** Erken evrede en sık başvuru şikayetleri epigastrik yanma ve bulantı iken ileri evrede iştahsızlık, kilo kaybı, kusmaydı. Erken evrede 1 hasta ileri evrede ise 30 hasta üst gastrointestinal kanama ile başvurmuştu. Uzun süredir dispeptik şikayetleri olan hastalarda endoskopi endikasyonu için aradığımız alarm semptomları ileri evre hastalarda daha fazla gözüküyordu. Erken evrede ise epigastrik yanma ve bulantı gibi dispeptik şikayetler ön plandaydı bu yüzden mide kanserinin erken evrede tespiti için

50 yaş üstü dispeptik şikayetleri olan hastalarda endoskopik taramanın önemi daha açık ortaya çıkmaktadır.

**4.** Erken evredeki bütün hastaların tümör markerları preoperatif normal iken, küratif rezeksiyon yapılmış ileri evrede %14 ünün CEA seviyesi, %30 nun CA 19,9 seviyesi yuksekti ama tümör marker yüksekliği ile survey arasında ilişki yoktu. Tanı anında metastatik hastakarda ise % 55 inin CA 19,9 seviyesi, %65 inin ise CEA seviyesi yüksekti. Univaryant analizde tümör marker yüksekliği ile survey arasında istatiksel olarak anlamlı ilişki vardı $p < 0,03$. Lokal ileri evre CA 19,9 yükseliği daha ön planda iken metastatik hastalarda cea yüksekliği ön plandaydı. CEA yüksekliğinin ön planda olmasının klinik önemi bilinmemektedir.

**5.** Erken evre mide kanserinde ortalama Hgb ve albumin seviyeleri daha yüksekti ama hiçbir evrede anemi ve albümin düşüklüğünün survey ile ilişkisi saptanmadı.

**6.** Erken evre mide kanserinde çalışma bittiğinde hala yaşıyor olan 16 hasta en az 36 ay en fazla 120 aydır takip ediliyordu. Ortalama takip süremiz 58,7 aydı. 5 yıl ve üzeri takip edilen 8 hastamız vardı ve progresyon, nüks bulgusu yoktu.

**7.** Küratif rezeksiyon yapılmış ileri evre mide kanserinde ortalama survey 26,10 aydı. Evrelere göre baktığımızda; evre 2 hastaların ortalama surveyi 32.97 (7-122), evre 3 hastaların 18.81 (4-39) , evre 4 hastaların 17.41 aydı (3-48). Metastatik hastalarda

ortalama survey ise 5,7 aydı (1-22). Evre 2 hastaların ortalama surveyi evre 3 ve 4'e göre istatiksel olarak anlamlı şekilde daha uzundu fakat evre 3 ve 4 arasında survey açısından istatiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

**8.** Bizim çalışmamızda küratif rezeksiyon yapılmış ileri evrede multivaryant analizde yaş, T, N skoru, lenf nodu diseksiyon sayısı surveye etki eden prognostik faktörlerdi. Çıkarılan lenf nodu sayısının prognostik faktör olarak saptanmasının nedeni lokal ileri evredeki 128 hastanın 46'sına yetersiz lenf nodu diseksiyonu yapılması olabilir. Çıkarılan lenf nodu sayısı dışındaki cerrahi presödürlerin cerrahın tercihine bırakılabileceği kanaatindeyiz.

**9.** Multivaryant analizde Evre 2'de yaş ve çıkartılan lenf nodu sayısını, evre 3'de yaş makroskopik görünüm, boyut, RT alım durumu, diferansiasyon derecesini, evre 4'de ise tümör boyutu surveye etki eden istatksel olarak anlamlı faktörlerdi. 65 yaşının üstünde, operasyon esnasında 20'den az lenf nodu çıkarılmış ise, Borman tipi artıkça, tümör boyutu 5 cm'in üstünde ise, kötü diferansiye ise, invazyon derinliği ve lenf nodu tutulumu arttıkça survi kısalıyordu.

**10.** Lokal ileri evrede, evre 3 ve evre 4 arasında survey açısından istatiksel fark olmaması evre 2-3'de çıkarılan lenf nodu ortalamasının evre 4'e göre düşük kalmasından dolayısı ile yanlış evrelemeden yada evre 4 hastalarda daha fazla lenf nodu çıkarılmasının surveyi uzatmasından kaynaklanabilir. Doğru evreleme için 20'den fazla lenf nodunun operasyon esnasında çıkarılması önerilebilir.

**11.** Yetersiz lenf nodu diseksiyonu yapılan 47 hastadaki 21,7 aylık ortalama survey kemoradyoterpainin yetersiz lenf nodu diseksiyonunu kompanse etmesinden dolayı kaynaklanabileceğini düşündük, yine lokal ileri evre mide kanserinde univaryant analizde radyoterapi alıp almamanın surveyi istatiksel olarak anlamlı şekilde etkilememesinin nedeni yetersiz lenf nodu diseksiyonu ile açıklanabilir.

## 7. KAYNAKLAR


1. Türkiye Sağlık Ðstatistikleri, Türk Tabipleri Birliği Yayınları Birinci Baskı, 2005; 60- 61.

2. Şengelen M.Türkiye'de kanser istatistikleri. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü, Kanser Epidemiyolojisi Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2002.

3. Allgayer H, Heiss M, Schildberg W. Prognostic Factors in Gastric Cancer. Br J Surg 1997;84: 1651-64.

4. Kikuchi S, Katada N, Sakuramoto S, Kobayashi N, Shimao H, Watanabe M, et al. Survival after surgical treatment of early gastric cancer: surgical techniques and long-term survival. Longnecks Arch Surg. 2004; 389: 69-74.

5. Borie F Millat B, Fingerhut A, Hay JM, Fagniez PL, De Saxce B.Lymphatic involvement in early gastric cancer. Arch Surg 2000;135:1218-23.

6. Roviello F, Rossi S, Marrelli D, et al. Number of lymph nodemetastases and its prognostic significance in early gastric cancer: A multicenter Italian study. J Surg Oncol 2006;94: 275-80.

7. Otsuji E, Kuriu Y, Ichikawa D, Ochiai T, Okamoto K, Yamagishi H.Prediction of lymph node metastasis by size of early gastric carcinoma. Hepatogastroenterology 2007;54: 602-5.

8. An JY, Baik YH, Choi MG, Noh JH, Sohn TS, Kim S. Predictive factors for lymph node metastasis in early gastric cancer with submucosal invasion: Analysis of a single institutional experience. Ann Surg 2007;246:749-53.

9. Pelz J, Merkel S, Horbach T, Papadopoulos T, Hohenberger W.Determination of nodal status and treatment in early gastric cancer. Eur J Surg Oncol 2004;30: 935-41.

10. Hyung WJ, Cheong JH, Kim J, Chen J, Choi SH, Noh SH.Application of minimally invasive tr eatment for early gastric cancer. J Surg Oncol 2004;85: 181-5.

11. Newman E, Marcus SG, Potmesil M. Neoadjuvant chemotherapy with CPT- 11 and cisplatin downstages locally advanced gastric cancer. J Gastrointest Surg. 2002

12. Bleiberg H. CPT–11 in gastrointestinal cancer. Eur J Cancer 1999: 35: 371-379.

13. Tuncer M. Gastrik Karsinoma. Yan dal uzmanlık tezi, Ðstanbul,1993.

14. Boeing H. Epidemiological research in stomach cancer: progress over the last ten years. J Cancer Res Clin Oncol. 1991;117(2):133–143.

15. Mungan Z, Durakoglu Z ve ark. Peptik ülser, reflü özefajit ve özefagogastrik kanserlerin degisen sıklıgı. Turk J Gastroenterol.1999;10(supp2):4.

16. Akdogan RA, Aslan M. Mide Tümörleri. Özden A, Sahin B, Yılmaz U(edi).Gastroenteroloji. Türk Gastroenteroloji Vakfı, Ankara 2002; s107–112.

17. Göksel S Mide Kanserinde etyoloji, Patogenez ve patoloji. TopuzE, Aykan NF (edi) Sindirim sistemi kanserleri. Ðstanbul Onkoloji enstitüsü yayınları, Ðstanbul 1998: ss.181–216.

18. Kelley JR, Duggan JM. Gastric cancer epidemiology and risk factors. J Clin Epidemiol. 2003.

19. Kubba AK, MacIntyre IM. Gastric cancer distal to the cardia--prevention or cure? Surg Oncol. 1997.

20. Karpeh MS, Kelsen DP, Tepper JE. Cancer of the stomach. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds) Cancer Principles & Practice of Oncology. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2001;pp.1092-1126. 49.

21. Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC, at al. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. J Clin Oncol. 1993

22. Ajani JA, Baker J, Pisters PW, at al. CPT-11 plus cisplatin in patients with advanced, untreated gastric or gastroesophageal junction carcinoma: results of a phase II study. Cancer. 2002

23. Sökücü N,Topuz E, Acunas B. Mide kanserinin taısı ve cerrahi tedavisi. Topuz E,Aykan NF (edi). Sindirim sistemi kanserleri Ðstanbul Onkoloji enstitüsü yayınları, Ðstanbul 1998; s.217-229.

24. Evrard S, Marescaux J. Cancer of the stomach. Ann Chir, 1992;46: 561-569.

25. Teixeria C R, Haruma K, Teshima H, et al. Endoscopic therapy for gastric cancer patients more than 80 years old. Am J Gastroenterol, 1991; 86: 725-728.

26. Bates SE. Clinical application of serum tumor markers. Ann Intern Med, 1991;115: 623.

27. Marrelli D, Pinto E, De Stefano A. Clinical utility of CEA, CA 19-9, and CA 72-4 in the follow-up of patients withresectable gastric cancer. Am J Surg. 2001

28. Haznedaroglu S, Güllü _H, Haznedaroglu Ð. ve ark. Gastrointestinal sistem kanserlerinde CEA ve CA 19-9 tümör belirleyicilerinin klinik ve tedavideki önemi. Acta Oncologica Turcica 1994..

29. Viste A, Eide GE, Halvorsen K, The prognostic value of Lauren's histopathological classification system and ABO blood groups in patients with stomach carcinoma. Eur J Surg Oncol. 1986

30. Miller BA, Ries LAG, Hankey BF, Kosary CL, Edwards BK. Cancer Statistics Review. National Cancer Institute;1992; 23: 1-9.

31. Maehara Y, Watanabe A, Kakeji Y. Prognosis for surgically treated gastric cancer patients is poorer for women than men in all patients under age. Br J Cancer; 1992: 65: 417-420.

32. Sanchez BF, Coarcia MJ, Perez FD. Prognostic factors in a series of 297 patients with gastric adenocarcinoma undergoing surgical resection. Br J Surg;1998: 85: 255-60.

33. Teruo Eguchi, MD, Yasuo Takahashi, MD, Motoo Yamagata, MD, Mitsuko Kasahara, MD, and Masashi Fujii, MD. Gastric Cancer in Young Patients. American College of Surgeons; 1999;188: 22-26.

34. Hyung W, Noh S, Shin D et al. Adverse Effect of Perioperative Transfusion on Patients With Stage III and IV Gastric Cancer. Ann Surg Oncol 2002:9:5-12.

35. Harrison JD, Fielding JW. Prognostic Factors for Gastric Cancer influencing Clinical Practice. World J Surg 1995; 19: 496-500.

36. Cushier A,Weeden S,Fielding J et al. Patient survival after D1 and D2 resection for gastric cancer: long-term results of the MRC randomised surgical trial. SurgicaL cooperative Group. Br J Cancer. 1999;79(9-10):1522-1530.

37. Dent DM.Madden MV, Price SK. Randomized comparison of R1 and R2 gastrectomy for gastric carcinoma. Br J Surg 1998;75: 110-12.

38. Bonemkamp JJ, Hermans J, Sasoka M, van-de-Velde CJ. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. Dutch Gastric Cancer Group. Engl J Med 1999;340:9014.

39. Mansfield PF, Lowy AM, Feig BW, et al. Preoperative chemoradiation for potentially resectable gastric cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2000; 19: 246a.

40. Salvon-Harman lC, Cady B, NikuIasson S, Khettry U. Stone MD, Lavin P.Shifting proportions of gastric adenocarcinomas. Arch Surg; 129:381-9, 1994.

41. Inoue K, Nakane Y, Michiura T, et al. Histopathological grading dooes not affect survival after RO surgery for gastric cancer. Eur J Surg Oncol. 2002; 28: 633-6.

42. Otsuji E, Yamaguchi T, Sawai K et al. Regional Lymph-Node Metasstasis as a Predictor of Peritoneal Carcinomatosis in Patients With Borrmann Type IV Gastric Carcinoma. Am J Gastroenterol 1999;94: 434-7.

43. Shen KH, Wu CW, Lo SS et al. Factors Correlated With Number of Metastatic Lymph Nodes in Gastric Cancer. Am J Gastroenterol 1999;94: 104-8.

44. Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ, Roder JD. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. Ann Surg. 1998;228:449-61.

45. Kım J, Lee J, Kım S, Yu H and Yang H. Clinicopathologic characteristic and prognostic factors in 10783 patients with gastric cancer, Gastric Cancer; 2000;1:
125-133.

46. Nakajima T: Gastric cancer treatment guidelines in japan. Gastric cancer 2002,5:1-5.

47. Siewert JR, Bottcher K,Stein HJ. Operative Strategies. In: Wanebo Hj(ed): Surgery for gastrointestinal Cancer. Lippincott-Raven, Philadelphia 1997,p:310-1.

48. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. Eur J Cancer 2001;37: 4-66.

49. Yao JC, Mansfield PF, Pisters PW, Feig BW, Janjan NA, Crane C, et al. Combined-modality therapy for gastric cancer. Semin Surg Oncol 2003;21(4):223-7.

50. Brennan MF, Karpeh MS Jr. Surgery for gastric cancer: the American view. Semin Oncol 1996;23(3):352-9.

51. Gunderson LL. Gastric cancer--patterns of relapse after surgical resection. Semin Radiat Oncol 2002;12(2):150-61.

52. Gunderson LL, Sosin H. Adenocarcinoma of the stomach: areas of failure in a re-operation series (second or symptomatic look) clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1982;8(1):1-11.

53. Landry J, Tepper JE, Wood WC, Moulton EO, Koerner F, Sullinger J. Patterns of failure following curative resection of gastric carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990;19(6):1357-62.

54. Desai AM, Pareek M, Nightingale PG, Fielding JW. Improving outcomes in gastric cancer over 20 years. Gastric Cancer. 2004;7: 196-203.

55. Kim JP, Lee JH, Kim SJ, Yu HJ, Yang HK. Clinicopathologic characteristics and prognostic factors in 10783 patients with gastric cancer. Gastric Cancer 1998;1(2):125-133.

56. Leong T, Willis D, Joon DL, Condron S, Hui A, Ngan SY. 3D conformal radiotherapy for gastric cancer-results of a comparative planning study. Radiother Oncol 2005;74(3):301-6.

57. Soyfer V, Corn BW, Melamud A, Alani S, Tempelhof H, Agai R, et al. Three-dimensional non-coplanar conformal radiotherapy yields better results than traditional beam arrangements for adjuvant treatment of gastric cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;69(2):364-9.

58. Ringash J, Perkins G, Brierley J, Lockwood G, Islam M, Catton P, et al. IMRT for adjuvant radiation in gastric cancer: a preferred plan? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63(3):732-8.

59. Wieland P, Dobler B, Mai S, Hermann B, Tiefenbacher U, Steil V, et al. IMRT for postoperative treatment of gastric cancer: covering large target volumes in the upper abdomen: a comparison of a step-and-shoot and an arc therapy approach. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;59(4):1236-44.

60. Milano MT, Garofalo MC, Chmura SJ, Farrey K, Rash C, Heimann R, et al. Intensity-modulated radiation therapy in the treatment of gastric cancer: early clinical outcome and dosimetric comparison with conventional techniques. Br J Radiol
2006;79(942):497-503.

61. Brandner ED, Wu A, Chen H, Heron D, Kalnicki S, Komanduri K, et al. Abdominal organ motion measured using 4D CT. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;65(2):554-60.

62. Alani S, Soyfer V, Strauss N, Schifter D, Corn BW. Limited advantages of intensity-modulated radiotherapy over 3D conformal radiation therapy in the adjuvant management of gastric cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009.

63. Earle CC, Maroun JA. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomised trials. Eur J Cancer 1999.

64. Mari E, Floriani I, Tinazzi A, Buda A, Belfiglio M, Valentini M, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a metaanalysis of published randomised trials. A study of the GISCAD (Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente). Ann Oncol 2000.

65. Henning GT, Schild SE, Stafford SL, Donohue JH, Burch PA, Haddock MG, et al. Results of irradiation or chemoirradiation following resection of gastric adenocarcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000.

66. Panzini I, Gianni L, Fattori PP, Tassinari D, Imola M, Fabbri P, et al. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: a meta-analysis of randomized trials and a comparison with previous meta-analyses. Tumori 2002.

67. Dent DM, Werner ID, Novis B, Cheverton P, Brice P. Prospective randomized trial of combined oncological therapy for gastric carcinoma. Cancer 1979.

68. Moertel CG, Childs DS, O'Fallon JR, Holbrook MA, Schutt AJ, Reitemeier RJ. Combined 5-fluorouracil and radiation therapy as a surgical adjuvant for poor prognosis gastric carcinoma. J Clin Oncol 1984.

69. Hallissey MT, Dunn JA, Ward LC, Allum WH. The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow-up. Lancet 1994.

70. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med 2001.

71. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Postoperative combined radiation and chemotherapy improves disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) in resected adenocarcinoma of the stomach and gastroesophageal junction: Update of the results of Intergroup Study INT-0116 (SWOG 9008) [Abstract]. Gastrointestinal Cancers Symposium Program/ Proceedings, American Society of Clinical Oncology; 2005. p 106.

72. Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, Bonenkamp JJ, Klein Kranenbarg E, Songun I, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. J Clin Oncol 2004;22(11):2069-77.

73. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypaul V, et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group. Br J Cancer
1999;79(9-10):1522-30.

74. Wu CW, Hsiung CA, Lo SS, Hsieh MC, Chen JH, Li AF, et al. Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2006;7(4):309-15.

75. Maruyama K, Sasako M, Kinoshita T, Sano T, Katai H, Hada M, et al. Should systematic lymph node dissection be recommended for gastric cancer? Eur J Cancer 1998;34(10):1480-9.

76. Tsujinaka T, Fujitani K, Hirao M, Kurokawa Y. Current status of chemoradiotherapy for gastric cancer in Japan. Int J Clin Oncol 2008;13(2):117-20.

77. Kim S, Lim DH, Lee J, Kang WK, MacDonald JS, Park CH, et al. An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. Int J Radiat Oncol Biol Phys
2005;63(5):1279-85.

78. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. N Engl J Med 2007;357(18):1810-20.

79. Yagı Y, Sechımo A and Komeoka S. Prognostic factors in stage IV gastric cancer: univariate and rnultivariate analyses. Gastric cancer;2000:3:71-80.

80. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, Miceli R, Piano C, Gennari L. Subtotal versus gastrectomy for gastric cancer: five year survival rates in a multicenter randomized italian trial. Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. Ann Surg,
230;170-178, 1999.

81. Ito H, Clancy TE, Osteen RT, et al. what is the optimal surgical approach?J Am Coll Surg, 199:880-886, 2004.

82. Beahrs OH, Henderson DE, Hutter RVP, et al. American Joint J Committee on Cancer manual for staging of cancer, 4th ed. Philadelphia: Lippincott, 1992.

83. Katijani T. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. Part I. Clinical classification. Jpn J Surg, 11: 127-139, 1981.

84. Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J et al. Randomised comparison of morbidty after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. Lancet 1995;
345: 745-748.

85. Cushieri A, Fayers P, Fielding J, et al. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial. The Surgical Cooperative Group. Lancet 1996;
347: 995-999.

86. Degiuli M, Sasako M, Garino M. Outcome D1 and D2 gastrectomy for gastric cancer: Preliminary results of the Italian Gastric Cancer Study Group (IGCSG) randomised controlled surgical trial. Presented at the XXXIII World Congresss Int Coll Surg, Taipei, Taiwan, 2002.

87. Akoh JA, Macintyre IM. Improving survival in gastric cancer: reiew of 5-year survival rates in English languae publications from 1970. Br J Surg 1992; 79: 293-299.

88. Naguchi Y, Imada T, Matsumoto A, et al. Radical surgery for gastric cancer. A rewiev of the Japanese experience. Cancer 1989; 64(10): 2053-2062.

89. Parikh D, Johnson M, Chagla L, et al. D2 gastrectomy: Lessons from prospective

audit of the learning curve.Br J Surg 1996; 83: 1595-1599.

90. Moriwaki Y, Kobayashi S, Kunisaki C, et al. Is D2 lymphadenectomy in gastrectomy safe with regard to the skill of the operator? Dig Surg 2001; 18: 111-117.

91. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. N Eng J Med, 340:908-914, 1999.

92. Feig Barry W, Berger David H, Fuhrman George M, editors. The M. D. Anderson Surgical Oncology Handbook. 4th Ed. Texas: Lippincott Williams&Wilkins, pp: 205-36, 2006.

93. Bueno S, Marcilla G, Flores P et al. Prognostic Factors in a Series of 297 Patients With Gastric Adenocarcinoma Undergoing Surrgical Resection. Br J Surg 1998;85: 255-60.

94. Wu CY, Chen JT, Chen GH et al. Lymph Node Metastasis in Early Gastric Cancer: a Clinicopathological Analysis. Hepatogastroenterolog 2004;491465-8.

95. Wo CH, Lo SS, Shen KH, et al. Incidance and factors asscieted with recurrence partterns after intended curative surgery for gastric cancer. World J Surg 2003; 27: 157158.

96. Boland Cr, Scheiman JM, Tumors of the stomach. In. Yamada T, Alpers DH, Oweyang C et al. eds. Textbook of Gastroenterology. 2nd ed. Philedelphia: J.B.Lippincontt;1995:1495-1523.

97. Onate-Ocana LF, Aiello-Crocifoglio V,Gallordo-Rincon D, et al. Serum albumin as a significant prognostic factor for patiens with gastric carsinoma. Ann Surg Oncol.2007; 14: 381-9.

98. Lien YC, Hsieh CC, Wu YC, et al. Preoperative serum albumin level is aprognostic indicator for adenocarsinoma of the gastric cardia. J Gastrointest Surg. 2004;8: 1041-8.

99. Jopaul B, Browning M, Newman E, et al. Comparison of serum CA 72-4 and CA 19-9 levels in gastric cancer patiens and correlation with recurrence. Am J Surg 1995;169:595-9.

100. Staab HJ, Andeer FA, Brummendorf T, et al. Prognostic value of preoperative serum CEA levels compared to clinical staging: II. Stomach cancer. Br J Cancer 1982;45: 718-27.

101. Mihmanlı M, Dilege E, Demir U, et al. The use of tumor markers as predictors of prognosis in gastric cancer. Hepatogastroenterology. 2004; 51: 1544-7.

102. Risch HA, Jain M, Choi NV et. Al. Dietary factors and the incidence of cancer of the stomach. Am J Epidemiol 1985; 122: 947.

103. Kelly SM, Geraghty JM, Neale G. H. Pylori, gastric carcinoma and MALT lymphoma. Lancet 1994; 343: 418.

104. Kitamura K, Yamaguchi T, Sawai K, Nishida S, Yamamoto K, Okamoto K, Taniguchi H, Hagiwara A, Takahasha T; Chronologic changes in the clinicopalhologic findings and survival of gastric cancer patients; Clin Oncol 1997; (15) December: 3471-80.

105. Wu MS, Shun CT, Lee WC, et al. Gastric cancer risk in relation to helicobacter pylori infection and subtypes of intestinal metaplasia. Br J Cancer 1998;78: 125-8.

106. Demirtürk L. Helikobakter pilorinin gastrik kanserle ilişkisi. Endoskopi Dergisi 4:3-12, 2004.

107. Dinç I. Mide karsinoması. Gastroenteroloji. Hatemi HH. Birinci baskı. Ðstanbul. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Vakfı 1996; 128-42.

108. Okabayashi T, Kobayashi M, Nishimori I, et al. Clinicopathological features and medical management of early gastric cancer. Am J Surg 2008;195:229-32.

109. Ikeda Y, Saku M, Kawanaka H, et al. Prophylactic lymph node dissection for early gastric cancer invading submucosa. Hepatogastroenterology 2004; 51: 887-90.

110. Ishikawa S, Togashi A, Inoue M, et al. Indications for EMR/ESD in cases of early gastric cancer: Relationship between histological type, depth of wall invasion, and lymph node metastasis. Gastric Cancer 2007; 10: 35-8.

111. Xu YY, Huang BJ, Sun Z, Lu C, Liu YP. Risk factors for lymph node metastasis and evaluation of reasonable surgery for early gastric cancer. World J Gastroenterol 2007;13: 5133-8.

112. Gaito H, Osaki T, Murakami D.et al. Effect of age prognosis in patients with gastric cancer. ANZ J Surg.2006;76(6):458-61.

113. Hansson LE, Sparen P, Nyren O. Survival in stomach cancer is improving. Ann Surgery. 1999;230:162-9.

114. Los G, MeVie JG. Experimental and clinical. status of intraperitoneal chemotherapy Eur J Cancer 1990; 26: 755·-62.

115. Noh SH, Yoo CH, Kim YI, Kim CB, Min JS, Lee KS. Result after a gastrectomy of 2,603 patients with gastric cancer: Analysis of survival rate and prognostic factor. J Korean Surg Soc. 1998; 55: 206-13.

116. Yi SH, Kim HC, Lee SH, Park HC, Yoon C, Joo HZ, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in gastric cancer. J Korean Surg Soc. 1999; 56: 75-83.

117. Msika S, Benhamiche AM, Jouve JL, Rat P, Faivre J. Prognostic factors after curative resection of gastric cancer. A population- based study. Eur J Cancer. 200; 36: 390-6.

118. Park SS, Kim SH, Kim SJ, Kim CS, Mok YJ. Outcome of surgical treatment for Borrmann type 4 gastric cancer. J Korean Gastric Cancer Assoc. 2003;3: 221-5.

119. Nakamura K, Ueyama T, Yao T, Xuan ZX, Ambe K, Adachi Y, et al. Pathology and prognosis of gastric carcinoma. Findings in 10,000 patients who underwent primary gastrectomy. Cancer. 1992; 70: 1030-7.

120. Adachi Y,Shiraishi N,Suematsu T el al. Most ımportant Lymph Node information in Gastric Cancer. Multivariate Prognostic Study.Ann Surg Oncol 2000;7:503-7.

121. Liu KJ, Loewen M, Atten MJ, Millikan K, Tebbit C, Walter RJ. The survival of stage III gastric cancer patients is affected by the number of lymph nodes removed. Surgery. 2003;134: 639-46.

122. Kikuchi Y, Tsuchiya A, Ando Y, Yoshida T, Takenosita S. Immunohistochemical detection of lymph node microinvolvement in node-negative gastric cancer. Gastric Cancer. 1999;2: 173-8.

123. Sobin LH, Wittekind CH. UICC TNM classification of Malignant Tumors. 5th ed. New York: Wiley-Liss; 1997.

124. Wang X, Wan F, Pan J et al. Tumor size: a non-neglectable independent prognostic factor for gastric cancer. J Surg Oncol.2008 Mar 1;97(3):236-40.

125. Saito H,Osaki T,Murakami D. el at. Effect of age on prognosis in patiens with gastric cancer. ANZ J Surg.2006;76(6):458-61.

126. Yook JH, Oh ST, Kim BS. Clinicopathological analysis of Borrmann type IV gastric cancer. Cancer Res Treat. 2005;37: 87-91.

127. Doglietto GB, Pacelli F, Caprino P, Sgadari A, Crucitti F. Surgery: independent prognostic factor in curable and far advanced gastric cancer. World J Surg. 2000;24: 459-64.

128. Pinto-de-Sousa J, David L, Seixas M, Pimenta A. Clinicopathologic profiles and prognosis of gastric carcinoma from the cardia, fundus/body and antrum. Dig Surg. 2001; 18: 102-10.

129. Soetikno R, Gotoda T, Nakanishi Y, Soehendra N. Endoscopic mucosal resection. Gastrointest Endosc. 2003; 57: 567-79.

130. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. Available at: www.nccn.org (Accessed on February 04, 2011).

131. Pyrhönen S, Kuitunen T, Nyandoto P, Kouri M. Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. Br J Cancer
1995; 71:587.

132. MacDonald JS, Schein PS, Woolley PV, et al. 5-Fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin (FAM) combination chemotherapy for advanced gastric cancer. Ann Intern Med 1980; 93:533.

133. Partyka S, Dumas P, Ajani J. Combination chemotherapy with granulocyte- macrophage-colony stimulating factor in patients with locoregional and metastatic gastric adenocarcinoma. Cancer 1999; 85:2336.

# 8. EKLER

## Ek 1: Etik Kurul Onayı

**T.C.**
**ZONGULDAK KARAELMAS ÜNİVERSİTESİ**
**TIP FAKÜLTESİ ETİK DEĞERLENDİRME**
**KOMİSYON BAŞKANLIĞI**

**TOPLANTI TARİHİ : 02/09/2010**
**TOPLANTI NO : 2010/09**

**KARARLAR :**

3- Fakültemiz Dahili Tıp Bilimleri Bölümü İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Hasan ÜSTÜN'ün sorumluluğunda yapılacak olan "Erken Evre ve Geç Evre Mide Kanserli Hastaların Klinikopatolojik ve Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması" başlıklı çalışması oy birliği ile etik olarak uygun bulunmuştur.

**ASLI GİBİDİR**

**Doç. Dr. Zehra KURÇER**
**ZKÜ Tıp Fakültesi**
**Etik Değerlendirme Komisyon Başkanı**