

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MİDE KANSERİNDE MPV VE MPV / PC ORANININ
PROGNOZA ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Hülya YILMAZ

ANKARA

2014

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MİDE KANSERİNDE MPV VE MPV / PC ORANININ
PROGNOZA ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Hülya YILMAZ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Mehmet ARHAN

ANKARA

2014

ÖNSÖZ

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde emeği geçen

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları bölümündeki tüm değerli hocalarıma, tezimin her aşamasında bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren, değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Mehmet ARHAN'a

Tezimin hazırlanması sırasında desteklerini esirgemeyen, asistanlığımın zorlu sürecinde de birlikte çalıştığım başta Dr. Gülhan COŞKUN, Dr. Gül Sema KESKİN, Dr. Yeşim YILDIZ ve Dr. Evrim GÜZEL'e olmak üzere tüm mesai arkadaşlarıma, koşulsuz desteği ve sonsuz sabrı için Bilal Levent ERTAŞ'a,

Son olarak da tüm hayatımda sevgi ve desteklerini hep hissettiğim, emeklerinin karşılığını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim sevgili annem, babam ve kardeşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hülya YILMAZ

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar DİZİNİ	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Mide Kanseri İnsidansı	4
2.2. Mide Kanseri Etyolojisi	6
2.2.1. Çevresel Faktörler	6
2.2.2. Helicobacter Pylori Enfeksiyonu	8
2.2.3. Kişisel Faktörler	9
2.3. Mide Kanseri Sınıflaması	10
2.3.1. Lauren Sınıflaması	12
2.3.2. WHO Sınıflaması (35)	13
2.3.3. Proksimal-Distal Mide Kanseri.....	14
2.4. Mide Kanserlerinin Yayılım Şekilleri	14
2.4.1. Direkt yayılım	14
2.4.2. Peritoneal yayılım	15
2.4.3. Hematojen yayılım.....	15
2.4.4. Lenfatik yayılım.....	16
2.5. Mide Kanseri Evreleme	16
2.6. Mide Kanserinde Tanı	18
2.7. Mide Kanserinde CA-19.9 ve CEA	20
2.8. Mide Kanserinde Tedavi	22
2.8.1. Erken Evre Mide Kanserinde Tedavi.....	22

2.8.2. İleri Evre Mide Kanserinde Tedavi.....	23
2.9. Mide Kanserinde Prognoz	24
2.9.1. Kişiyeye Ait Faktörler	25
2.9.2. Tümör İle İlişkili Faktörler	26
2.10. Trombosit Volüm belirteçleri	28
2.10.1. Trombosit Yapısı ve Koagulasyon Sistemi.....	28
2.10.2. Malignite ve Koagulasyon Sistemi	29
2.10.3. Trombosit Volüm Belirteçleri Klinik Kullanımı	31
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	33
3.1. Hastalar	33
3.2. Laboratuvar İncelemeleri	34
3.2.1. Trombosit Volüm Belirteçlerinin Belirlenmesi	34
3.3. İstatiksel Yöntemler.....	35
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	47
6. KAYNAKLAR.....	58
7. ÖZET	71
8. SUMMARY	73
9. ÖZGEÇMİŞ	75

KISALTMALAR

MPV	: Mean Platelet Volum
PDW	: Platelet Distribution Width
MPV/PC	: Mean Platelet Volum/ trombosit oranı
MI	: Miyokard İnfarktüsü
HP	: Helicobacter Pylori
EBV	: Ebstein Barr Virus
NSAI	: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
EUS	: Endoskopik Ultrasonografi
CT	: Bilgisayarlı Tomografi
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
CEA	: Karsinoembriyonik antijen
UICC	: Union International Centre Cancer
LN	: Lenf Nodu
VWF	: Vonwillebrand Faktör
TF	: Doku faktörü
TFMP	: Doku Faktörü Mikropartikül
VTE	: Venöz tromboemboli
CP	: Kanser Prokoagulan Faktör
AFP	: Alfa feto Protein
ITP	: İmmun trombositopeni
DM	: Diabetes Mellitus

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1.	Tanımlayıcı istatistikler	37
Tablo 2.	Hastalık evrelerinin hastaların cinsiyetine göre dağılımı	38
Tablo 3.	Hasta patolojilerinin cinsiyete göre dağılımı	39
Tablo 4.	Hastaların yaşlarının patolojilerine göre dağılımının incelenmesi	39
Tablo 5.	CEA ve CA19.9 dağılımları	40
Tablo 6.	Hastalık evrelerinin CEA sonucuna göre dağılımı	40
Tablo 7.	Hastalık evrelerinin CA19.9 sonucuna göre dağılımı	41
Tablo 8.	MPV, PDW ve MPV/PC değerlerinin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesi	41
Tablo 9.	MPV, PDW ve MPV/PC değerlerinin gruplara göre dağılımının incelenmesi	42
Tablo 10.	MPV, PDW ve MPV/PC değerlerinin arasındaki ilişki yapısı	42
Tablo 11.	MPV değerlerinin hastalık evrelerine göre ikili karşılaştırmaları	43
Tablo 12.	Hastalık evresine göre MPV, PDW ve MPV/ PC değerlerinin dağılımının incelenmesi	43
Tablo 13.	MPV/PC değerlerinin hastalık evrelerine göre ikili karşılaştırmaları	44
Tablo 14.	Hastaların MPV, PDW ve MPV/PC değerlerinin cinsiyete göre dağılımının incelenmesi	45
Tablo 15.	Hastaların MPV, PDW ve MPV/PC değerlerinin CEA durumuna göre dağılımının incelenmesi	45
Tablo 16.	Hastaların MPV, PDW ve MPV/PC değerlerinin CA19.9 durumuna göre dağılımının incelenmesi	46

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mide kanseri Avrupa'da kadınlarda ve erkeklerde görülme sıklığı açısından 6. sırada ve mortalite açısından 4. sırada yer almaktadır (1). Erkeklerde akciğer, prostat, kolorektal ve mesane kanserinden sonra, kadınlarda ise meme, kolorektal, akciğer ve endometrium kanserlerinden sonra gelmektedir. Avrupa'da her yıl 192 bin yeni olgu beklenmektedir. Bu sayı tüm kanserler içinde yaklaşık %23'lük bir oranı temsil etmektedir. Ülkemizde ise erkeklerde her yıl 100 binde 9.6, kadınlarda ise 5.7 olgunun mide kanseri olması beklenmektedir. Bu anlamda her yıl 10 bin civarında yeni olgunun görülmesi beklenmektedir (2). Mide kanseri, kansere bağlı ölümlerde ülkemizde erkeklerde 3. kadınlarda ise 2. sırada yer almaktadır (2). Tüm bu verilerden sonra mide kanseri hala önemli bir halk sağlığı sorunudur.

Mide kanseri erken evrede %80'den fazla oranda asemptomatiktir, bu nedenle tanısı gecikir (3). Semptomatik hastalarda en sık görülen şikayetler epigastrik ağrı, bulantı, kusma ve halsizliktir. Erken evre mide kanserleri genellikle tarama programlarında ya da mide şikayeti sonucu yapılan endoskopik incelemeler neticesinde saptanmaktadır (3). Erken evre mide kanseri halen tüm olguların %15-57 oranını kapsamaktadır.

Mide kanseri tanısında tercih edilen en seçkin yöntem endoskopidir. Görülen lezyondan şüphelenilse de kesin tanı için patolojik incelemeler gereklidir. Özafagogastro-duodonoskopi endoskopik biyopsi ile kombine edildiğinde sensitivite ve spesifitesi yüksek olmaktadır (3).

Son on yıldır mide kanserinin erken tanısı için pek çok tümör belirleyici çalışılsa da sonuçlar başarılı değildir. Tümör antijenleri olan CEA, CA19-9, CA 72-4 ve CA 50 tanısıl amaçla başarılı bulunmamıştır. CEA ve CA 19 -9'un olguların ancak %30-40'ın da yüksek bulunması bunun göstergesidir (1).

Trombosit volüm belirteçlerini mean platelet volüm (MPV), platelet distribution width(PDW) kapsamaktadır. Trombosit boyutu bu parametreler ile değerlendirilmekte ve boyut ile aktivite korelasyon göstermektedir (4). Özellikle kardiyovasküler olaylarda ve inme de yapılan araştırmalar MPV düzeyi arttıkça MI da mortalitenin arttığını ve inmede ise bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (4). Bu bulgular ile malignitelerde de vasküler ve koagulasyon kaskadında benzer değişikliklerden dolayı prognoz değerlendirilmesi açısından kullanılabilceği fikrini ortaya çıkarmıştır. 268 ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde prognoz üzerine etkisi araştırılmış. MPV düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı fark saptanmıştır (5). Fakat birçok malignite de kemik iliğinin baskılanması, inflamasyon ve trombopoetine bağlı olarak MPV ve trombosit sayısı değişmektedir. Bu yüzden MPV ile birlikte MPV/trombosit oranı (MPV/PC) kullanılmasının daha anlamlı olabileceği düşünülmüştür. Yine aynı çalışmada bu oran hesaplanmış ve MPV/PC oranı düşük olanlarda daha kısa sağkalım gösterilmiştir (5). Yine aynı ölçüm genellikle sirotik zeminde oluşan ve trombositopeninin eşlik ettiği Hepatoseluler karsinom için araştırılmış ve HCC tanısında %74.5 sensitivite ve %96.5 spesifite tespit edilmiştir (6).

Bu çalışmada amacımız malignitelerde anlamlı yükseklik tespit edilen ve oldukça pratik ve ucuz bir yöntem olan MPV, MPV/PC oranının, CA-19.9 ve

CEA ile korelasyonunu göstermektedir. Ayrıca MPV ve MPV/PC oranı da karşılaştırılarak, evre ile ilişkisi incelenecektir. Amacımız elde edilen bulgular ile halen toplumumuzda önemli bir sorun olan mide kanserinin takibinde ve prognozunun tespit edilmesinde yeni bir bakış açısı getirmektir. Metastatik evre mide kanseri halen %30 oranında görülmektedir ve 5 yıllık sağkalım %3 civarındadır. Yeni tümör markerları ve yeni belirteçler kullanılarak progresyon erken saptanabilirse belki yeni kemoterapi rejimleri ve operasyon planlanarak 5 yıllık sağkalım arttırılabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mide Kanseri İnsidansı

Dünyada en yaygın kanserlerden biridir. 2012 yılı verilerine göre toplamda 952.000 yeni vaka ile tüm kanserler arasında 5. sırada yer almaktadır. Erkeklerde 2., kadınlarda 4. en sık görülen kanserdir. Erkeklerde kadınlara göre 2 kat daha fazladır. Kansere bağlı ölümlerde ise 3. sırada yer almaktadır. Türkiye’de 2012 yılında toplam 10108 vaka tespit edilmiştir. Tüm kanserler içerisinde 6. ve mortalite açısından 2. sırada yer almaktadır. Türkiye’de erkeklerde 5. ve kadınlarda 4. Sıradadır.

Mide kanseri insidansı coğrafi farklılıklar gösterir ve dağılım uniform değildir. Özellikle doğu Asya, doğu Avrupa ve Güney Afrika ülkelerinde insidans artmıştır. En düşük insidansda Kuzey Amerika ve Afrika dadır (7). Özellikle *Helicobacter pylori* (HP), çevresel faktörler ve diyetin mide kanseri gelişimindeki önemi anlaşıldıktan sonra başta Japonya ve Amerika da insidansı giderek azalmıştır. Fakat Çin deki düşüş diğer ülkeler kadar olmamış ayrıca insidans azalmasına rağmen ileri yaş ve genç popülasyonda artmıştır. Ayrıca Çin de Mide Kanseri tanı yaşı batı toplumuna göre daha erkendir (8). İlginç olarak yüksek riskli bölgelerden, düşük risk bölgelerine göç eden topluluklarda, ikinci jenerasyondan itibaren göç eden toplumdaki mide kanseri riskinin yerel toplumun risk düzeyine düşmektedir. Bunun aksine düşük bölgelerden yüksek insidansa sahip yörelere göç edenlerde ise insidans artarak oraya benzemektedir (9). Bazı ülkelerde kırsal alanda mide kanseri riski daha yüksek iken kentleşmeyle birlikte

bu risk azalmaktadır. Coğrafi farklılığın yanı sıra, sosyoekonomik durum ile mide kansinomu sıklığı arasında belirgin bir ilişki vardır. İnsidans ve mortalite düşük sosyoekonomik sınıfta üst sınıftan 3 kez daha yüksektir. Mide kanseri endüstrilemiş ülkelerden çok gelişmekte olan ülkelerin problemidir.

Mide Kanseri insidansı histopatolojik tipe göre de değişmektedir. İntestinal tip Mide kanseri daha çok erkek ve ileri yaş olanlarda görülmektedir. İntestinal tip çevresel faktörlerle daha çok ilişkilidir ve özellikle yüksek insidansa sahip ülkelerde görülür. Diffüz veya infiltratif tip ise her cinsde aynı oranda ve daha erken yaşta görülmektedir. Diffüz tip daha kötü prognozludur. İntestinal tip mide kanseri Dünya genelinde mide kanseri insidansındaki azalışa paralel olarak azalmaktadır fakat diffüz tip mide kanseri halen önemini korumaktadır (10).

Sigaranın, beslenme alışkanlıklarının, gıdaları saklama ve pişirme yöntemlerinin de mide kanseri üzerinde etkili olduğu gözlenmiştir. Örneğin, protein malnütrisyonu, aşırı miktarda tuz alınması, tütülenmiş yiyecekler, nitratlar ve safra asitleri gibi kimyasal iritanların mide kanser riskini artırdığı ifade edilmektedir. Son 15 yıl içinde proksimal mide kanserlerinin (Kardianın adenocarsinoması) insidansında artış mevcuttur (11). Proksimal adenocarsinomalarda 5 yıllık yaşam oranı diğer lokalizasyonlardan daha azdır. Irk ve cins mide kanserlerinde sağ kalımı ve tanı sırasındaki tümörün yaygınlığını etkilememektedir.

2.2. Mide Kanseri Etyolojisi

2.2.1. Çevresel Faktörler

Mide kanseri insidansı orta yaşta ve erkeklerde daha yüksektir. Erkek/kadın oranı 2/1 dir. Mide kanseri 30 yaşından önce nadir görülür iken altıncı dekattan sonra görülme sıklığı artar (13,14). Çevresel faktörler ve beslenmenin mide kanseri üzerine olan etkisi uzun yıllar araştırılmıştır. Yüksek risk bölgelerinden düşük risk bölgelerine göç eden ırkların sonraki jenerasyonlarında mide kanseri insidansının belirgin biçimde azaldığı saptanmıştır. Bu da genç yaşlardan itibaren etiyolojik faktörlere maruz kalmanın kanser oluşma riskini arttırdığını göstermektedir. Etiyolojik ajanın ne olduğu bilinmemekle birlikte diyetin önemi üzerinde durulmuştur (9).

Yüksek tuz alımı ya da tuzla saklanan besinlerin; balık, et veya sebze gibi, mide kanseri riskinde artışa neden olduğu birçok kohort ve olgu bazlı çalışma ile kanıtlanmıştır. 2007 yılında tuz ve tuzla saklanan bu yiyecekler muhtemel mide kanseri risk faktörü olarak kabul edilmiştir (14). Tuz alımı HP ile sinerjistik etki yaratmaktadır. Ayrıca mide mukozasına hasar vererek olası karsinojenik faktörlerin proliferatif etkisine neden olduğu düşünülmektedir (15). Son zamanlarda dondurarak saklama şeklinin artması ile mide kanseri insidansında azalma paralellik göstermektedir bu da tuzla saklanan yiyeceklerin mide kanseri riskini arttırdığını desteklemektedir (16).

Nitroz bileşikleri insanlarda diyet, sigara içmek ve diğer çevresel faktörlerle alınır ve toplam nitrat ürünlerinin %40 -75 inin oluşturur. Nitroz bileşiklerini nitrat bileşiklerinin sindirimi ile oluşur (17). Diyetle alınan nitratlar midede

absorbe edilir ve salgılarda bakteriler tarafından nitritlere indirgenir. Midede artmış nitritler yüksek PH ve prekanseröz lezyon gelişimi ile ilişkilidir. Midenin aklorhidri ve hipoklorhidri durumunda nitrit yapan bakterilerde artış tespit edilmiştir. kızartılmış et, balık ve yiyecek alımı ile mide kanseri riskinde artış birçok epidemiyolojik çalışma ile gösterilmiştir. 1 meta analiz günlük 30 g kırmızı et alımının mide kanseri riskinde rölatif risk artışının 1,15 olarak belirlemiştir (18). Yine yapılan olgu bazlı çalışmalarda meyve ve sebze alımının risk azalışı ile birlikte olduğu gösterilmiştir. Bunun nedeni ise sebze ve meyvelerdeki C vitamini ile ilişkilendirilmiştir. C vitamini nitroz bileşiklerini azaltıcı etki göstermektedir. Fakat bu koruyucu etki pişmiş sebzelerde aynı şekilde görülmemektedir (19).

Folat alımı ile mide kanseri ilişkisi net değildir (20). BMI arttıkça mide kanseri riskinde artmaktadır ve obezite bilinen risk faktörleri arasındadır (21). Sigara içimi ile mide kanseri ilişkisi birçok çalışma ile gösterilmiştir. 42 çalışmadan yapılan bir metaanalizde sigara içimi mide kanseri riskini 1,53 kat arttırmakta ve erkeklerde daha yüksek artışa neden olmaktadır (22). Avrupa da yapılan bir çalışmada mide kanseri riski sigara bırakıldıktan 10 sene sonra azalmaktadır (23). Ayrıca ortalama %18 mide kanseri sigara ile ilişkilendirilmektedir. Alkol alımı ile mide kanseri arasında ilişki gösterilememiştir.

Kömür madeni işçileri, kauçuk ve asbest ile yakın temas çalışanlarında mide kanseri insidansı normal popülasyona göre çok küçük bir artış olduğu bildirilmiştir (24). Düşük sosyoekonomik düzeyde çalışan ve yaşayanlarda, kötü

hijyenik koşullar, çevre kirliliği artmış distal mide kanserinde 2 kat artışa eden olurken, proksimal mide kanseri yüksek sosyoekonomik düzeyde daha sıktır (11).

EBV virus birçok malignite ile ilişkilendirilmiştir. Korede yapılan bir çalışmada mide kanseri hastalarının %13 ünün tümör hücrelerinde EBV tespit edilmiştir. Ayrıca bu tümör hücreleri nazofarengeal karsinomdaki tümör hücrelerine benzemektedir. EBV ilişkili mide kanseri tüm vakaların %5-10 oluşturduğu düşünülmektedir. EBV daha çok erkeklerde, kardiyak tümörlerinde veya gastrektomi sonrası tümörlerde, lenfosit infiltrasyonu olan ve daha az sıklıkta lenf nodu metastazı yapan, daha iyi prognozlu, diffüz tip mide kanserleri ile ilişkilendirilmiştir (25).

NSAI ilaçlar mide kanseri hastalarında bağımsız koruyucu faktördür. 52161 hasta sayılı retrospektif çalışmada hastaneye başvuran peptik ülserli hastalarda NSAI ilaçların koruyucu etkisi gösterilmiş ve bunun muhtemel nedeni HP enfeksiyonunu açığa çıkarması ve tedavi ile eradikasyonunu sağlamasıdır (26).

Çocukluk dönemi kanserlerin de abdominal bölgeye radyoterapi alan hastalarda da mide kanseri riski artmıştır. Özellikle de Hodgkin lenfoma nedeniyle subdiyafragmatik radyoterapi ve yüksek doz prokarbazin kemoterapisi alanlarda artmıştır.

2.2.2. Helicobacter Pylori Enfeksiyonu

Helicobacter Pylori (HP), gram (-) bir basildir. Epidemiyolojik olarak basilin enfeksiyonunun yüksek olduğu bölgelerde kanser prevalansının da yüksek

olduğu saptamıştır. WHO tarafından grup 1 karsinogen olarak sınıflandırılmıştır. HP, içerdiği üreaz enzimi ile üreden amonyak üretmektedir. Amonyak mide de hücre çoğalmasını uyarmaktadır ve mutajen etki artmaktadır. HP enfeksiyonunda bir antioksidan olan askorbik asit konsantrasyonu midede düşmektedir. Bu olay da, mide üzerine mitojen etkili bileşiklerin oluşmasının engellenmesini önler. HP oluşturduğu inflamasyon neticesinde mide mukozasına gelen nötrofillerin salgıladıkları serbest oksijen radikalleri de mutasyona neden olabilmektedirler. Bu bilgiler HP eradikasyonunun, mide kanserinden korunmada önemli bir yer tutacağını göstermektedir (27). Ayrıca HP hem diffuz tip hem de intestinal tip mide kanserinde 6 kat risk artışına neden olmaktadır.

2.2.3. Kişisel Faktörler

Kan grubu genetik faktörler açısından ilk etkisi anlaşılan faktördür. A kan grubu diğer gruplara göre mide kanserinde ortalama %20 daha fazla görülmektedir. Bazı veriler A kan grubunun diffüz tip mide kanseri ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. Fakat bu ilişkinin nedeni sadece kan grubu antijenleri değil genetik faktörler de etkilidir (28).

Ailesel risk artışı aile içi HP enfeksiyonu ile ilişkilendirilmiş olsa da 1 vaka kontrol çalışması ailesel faktörlerin HP enfeksiyonundan bağımsız risk artışına neden olduğunu göstermektedir. Başka bir çalışma ise 1. derece akrabalarında mide kanseri öyküsünün sadece kadın hastalarda risk artışına neden olduğunu göstermiştir (29,30).

Mide kanseri bazı kanser sendromlarının parçası da olabilmektedir. Herediter nonpolipozis kolorektal kanser, familial adenomatos polipozis, Li-Fraumeni sendromu, herediter diffuse mide kanseri ve Peutz Jeghers sendromu komponenti olabilmektedir fakat bu sendromlar oldukça nadir görülmektedir. Herediter diffuz mide kanseri otozomal dominant geçiş gösteren daha çok genç yaşlarda görülen bir hastalık grubudur. etkilenen erkeklerde %40-67, kadınlarda %60-83 mide kanseri görülmektedir. E-cadherin ilişkili gendeki mutasyona sahip asemptomatik kişilere profilaktik gastrektomi önerilmektedir fakat hangi yaşta önerilmesi henüz net değildir. yine etkilenen ailedeki kadın hastalar lobuler meme kanseri açısından da yakın izlenmelidir.

Genetik polimorfizm gözlenen ve özellikle IL-1B ve IL-1 reseptör antagonist geni mide kanseri ile ilişkili bulunmuştur ve bu ilişki HP enfeksiyonunun virulans faktörleri ile aditif etkileşime bağlıdır. IFNGR1 polimorfizmi ise HP enfeksiyonuna karşı yüksek antikor yapımı ile ilişkilidir. Daha çok Afrika da görülmektedir ve mide kanserinin bu bölgede daha az görülmesinin bir nedeni olabilir. MTHFR gen polimorfizmi ise doğu Asya da sık görülmekle birlikte mide kanseri ile ilişkilidir (31,32).

2.3. Mide Kanseri Sınıflaması

Mide kanserlerinin %85 ini adenokarsinomlar oluşturmaktadır; %15 ini ise lenfomalar, gastrointestinal stromal tümörler ve leiomyosarkomlar oluşturmaktadır. Gastrik karsinomlar, klinik ve patolojik özellikleri dikkate

alınarak, yıllar içerisinde değişik biçimlerde sınıflandırılmışlardır. Geçmişten günümüze gelen bu sınıflamalar;

1. Borrmann sınıflaması 1926, (makroskopik görünümüne göre):
Tip I (polipoid), Tip II (fungiform-ülserovejetan), Tip III (ülser), Tip IV (İnfiltratif).
2. Stout (Tümör Patolojisi Atlası) sınıflaması 1953, (makroskopiye göre):
Ülsero-vejetan, Penetran yayılan, Yüzeysel yayılan, Linitis plastika, Özgü olmayan tip.
3. Lauren sınıflaması 1965, (histolojik özelliklerine göre):
İntestinal ve Diffüz tip.
4. Ming sınıflaması 1977, (büyüme patternine göre):
Ekspansif ve infiltratif.
5. Gastrik Kanser için Japon topluluğu 1981:
Papiller, Tubuler, Az Differansiye, Müsinöz, Taşlı Yüzük Hücreli.
6. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflaması 2000:
Adenokarsinom (İntestinal), Papiller, Tübüler, Müsinöz, Taşlı Yüzük hücreli,
Adenoskuamöz karsinom, Skuamöz Hücreli Karsinom, İndifferansiye karsinom,
7. İnvazyon derinliğine göre:
Erken Gastrik Karsinom, İlerlemiş (Geç) Gastrik Karsinom.
8. Differansiasyon derecesine göre:
İyi Differansiye, Orta Derecede Differansiye, Az Differansiye.

9. Tümör lokalizasyonuna göre:

Proksimal ve Distal

2.3.1. Lauren Sınıflaması

1965 yılında ortaya atılan ve kabul gören bu sınıflamaya göre temel olarak tümörler intestinal ve diffüz olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Mide tümörlerinin %70'i intestinal tiptir. Lauren sınıflamasına göre tümörlerin yaklaşık %25'i hem intestinal hem diffüz tümör özellikleri içermekte olup bu tümörler diffüz gruba alınmaktadır. Geniş alanda intestinal tip, fokal alanda diffüz tip morfoloji içeren tümörlerde bu sınıflamanın tam anlamıyla uygulanması problem oluşturmaktadır. Üçüncü tip ise morfolojik olarak bu iki gruba alınamayan ve sınıflandırılmayan (indeterminate) tümörlerdir.

İntestinal tipte E/K oranı 2/1 olup, ortalama görülme yaşı 55'tir. Genellikle yüksek riskli toplumlarda görülür ve diyet, sigara içimi gibi çevresel faktörlerle ilişkilidir. Son yıllarda görülme sıklığı giderek azalmaktadır. Düşük riskli toplumlarda sıklığı diffüz tipte benzerdir. Sıklıkla lümen içine doğru gelişen ve duvarı infiltre eden, ülserle vejetan kitle oluştururlar ve çoğunlukla incisura angularis de yerleşirler. Tipik olarak intestinal metaplazi ve HP gastriti zemininde gelişirler. Sıklığının azalmasında intestinal metaplazi ve displaziye yaklaşımın değişmesi ve h.pylori eradikasyonu etkili olmuştur. Tümör hücreleri tübüler, papiller ve solid yapılar oluşturur. Döşeyici hücreler kolumnar nitelikte olup goblet hücresi ve absorbtif hücre benzeri hücreler görülebilir. Müsin fenotipi

gastrik, intestinal ve mikst tipte olabilir. Bez benzeri yapıların lümenlerinde ve stromada müsin birikimleri görülebilir.

Diffüz tipte cinsiyet dağılımı eşit olmakta veya hafif kadın üstünlüğü görülmektedir. Hastalar intestinal tipe göre daha genç yaşta olup tanı aldıklarında ortalama yaş 48'dir. İntestinal tipte olduğu gibi diffüz tipte HP ile ilişkilidir fakat intestinal tipte görülen prekanseröz evreler görülmez. Daha hızlı yayılım ve kötü prognozla ilişkilidir. Ayrıca intestinal tipte görülen hücreler arası bağlar diffüz tipte kaybolmuştur. Tüm mide duvarını infiltre ederek rigid mide, linitis plastica ya neden olur. Histolojisinde etrafa yayılmış, gland yapısı oluşturmayan hücrelerden oluşur. Taşlı yüzük hücre görülmesi kötü prognozla ilişkilidir. Muhtemelen çevresel faktörlerle desteklenmiş genetik etiyolojik faktörler tümör oluşumundan sorumludur.

Lauren sınıflaması mide kanserlerinin çevresel risk faktörleri, öncü lezyonlar, yaşam süresi, cinsiyet ve yaş dağılımı açısından değerlendirilmesinde tatmin edici bir sınıflamadır (33,34)

2.3.2. WHO Sınıflaması (35)

Bu sınıflamaya göre mide kanserleri dört temel gruba ayrılırlar:

Tübüler adenokarsinom; Tümör dilate, dallanan tübüler, asiniler ve solid yapılar şeklindedir. Tümör hücreleri kolumnar, küboidal veya lümen içindeki müesine bağlı yassılaştırmış olabilir. Berrak hücreler görülebilir. Erken evre mide kanserinde en sık görülen tiptir. Makroskopik olarak genelde polipoid yapıdadır.

Papiller adenokarsinom; Tümör fibrovasküler bağ doku çevresinde dizilim gösteren silendirik küboidal hücrelerden oluşan parmaksı çıkıntılar şeklindedir. Daha çok proksimal, yaşlı hastalarda görülen tiptir. Ayrıca karaciğer metastazı ve lenf nodu tutulumu ile ilişkilidir.

Müsinöz adenokarsinom; Tümör içeren alanın yarısından fazlasında ekstrasellüler müsin gölleri bulunur. Mide kanseri tiplerinin %10'unu oluşturur.

Taşlı yüzük hücreli karsinom; Tümör dokusunun yarısından fazlası intrasitoplazmik müsin içeren, izole ya da gruplar oluşturan tümör hücrelerinden meydana gelir. makroskopik olarak sıklıkla ülser ve deprese görülür. Daha çok antrumda tümörlerinde görülür ve seroza ve lenfovasküler invazyon ile birlikte dir. Bazı olgularda tümör hücreleri oldukça seyrek tir ve tek tek dağılım gösterirler.

2.3.3. Proksimal-Distal Mide Kanseri

Proksimal mide kanseri kardiya bölgesine yerleşen tümörlerdir. Son yıllarda giderek sıklığı artmaktadır. Distal mide kanserlerine göre daha agresif ve daha kötü prognozludurlar. Çevre dokuya yayılım, lenf nodu metastazı oldukça sıktır. Genetik yapısı distal mide kanserinden çok özefagus kanserine benzemektedir. Etyolojisinde HP'nin rolü halen tartışmalıdır (11).

2.4. Mide Kanserlerinin Yayılım Şekilleri

2.4.1. Direkt yayılım

Tümörler vertikal olarak mide duvarı boyunca, horizontal olarak ise proksimalde özofagus a, distalde duodenuma doğru yayılım gösterebilirler.

Özofagusa yayılım gösteren olguların Barret özofagusundan gelişen adenokarsinomlardan ayırımı zor olabilir. Genellikle diffüz tip tümörler duodenuma invazyon gösterirler. Özofagus ve duodenuma invazyon direkt submukozal ve/veya subserozal yolla ya da submukozal lenfatikler yoluyla olduğunda yüzey mukoza normal görünümde izlenebilir. Mide kanserleri direkt olarak pankreas, dalak hilusu, transvers kolon, karaciğer hilusu, omentum, diyafram ve karın duvarına yayılım gösterebilir.

2.4.2. Peritoneal yayılım

Serozaya invaze tümörler peritoneal yayılım gösterebilirler. Diffüz tip kanserlerde periton yayılımı, intestinal tip'e oranla daha siktir (27). Genç hastalarda, hem intestinal hem diffüz tip kanserlerde peritoneal yayılım daha siktir. Peritoneal yayılım; asit, omental implant, pelvik cul de sac ve bilateral over tutulumu (Krukenberg tümörü) şeklinde karşımıza çıkabilir. Peritona yayılım gösteren tümörlerde, asit sıvısının sitolojik incelemesinde sıklıkla malign hücreler saptanır.

2.4.3. Hematojen yayılım

Hematojen yolla en sık karaciğere yayılım olur. İntestinal tip karsinomlar diffüz tipe oranla daha sık hematojen yolla karaciğere yayılımı eğilimindedirler. Hematojen yol ile de akciğer, kemik, adrenal bez, deri, over ve uterusu metastaz yapabilirler.

2.4.4. Lenfatik yayılım

Diffüz ve intestinal tümörlerde lenf yoluyla metastaz oranları benzerdir. Özellikle submukozal invazyonun olduğu, 4 cm'den büyük ve az diferansiye tümörlerde lenfatik yayılım riski daha fazladır. Lenfatik haritalama ile midenin üst 1/3'ünde yerleşimli tümörler ilk basamak olarak sağ parakardiak ve küçük kurvaturdaki lenf bezlerine metastaz yaparken, orta 1/3 yerleşim gösteren tümörler sağ parakardiak, küçük kurvatur ve infrapilorik lenf bezlerine, alt 1/3 yerleşimli tümörler ise küçük kurvatur ve infrapilorik lenf bezlerine metastaz yapmaktadırlar.

2.5. Mide Kanseri Evreleme

TNM KLASİFİKASYONU (WHO-2000) (36)

1-Primer Tümör: Birincil faktör kanserin mide duvarına penetrasyonunun derecesini gösterir.

X: Primer tümör değerlendirilemedi

T0: Primer tümör mevcut değildir

Tis: İnsitu Karsinom. Lamina propriaya invazyon göstermeyen intraepitelyal

T1: Tümör lamina propria veya submukozada sınırlıdır

T2: Tümör muskularis propria veya subserozada sınırlıdır

T3: Tümör komşu dokulara (dalak, transvers kolon, diafragma, pankreas, abdominal duvar, adrenal bez, böbrek, ince barsak, retroperitoneum) invazyon göstermeden serozayı geçmiştir

T4: Tümör komşu dokulara invazedir.

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

NX: Regionallenf nodu tutulumu değerlendirilemedi.

N0: Regional lenfnodu metastazı mevcut değildir.

N1: Metastazlı regional lenf nodu sayısı 1-6 arasındır.

N2: Metastazlı regional lenf nodu sayısı 7-15 arasındır.

N3: Metastazlı regional lenf nodu sayısı 15'den fazladır.

3-Uzak Metastaz:

MX: Uzak metastaz değerlendirilemedi

M0: Uzak metastaz mevcut değildir.

M1: Uzak metastaz mevcuttur.

Evre Grupları	vaka sayısı %	5 yıllık sağ kalım %
Evre 0 Tis N0 M0	1	90
Evre IA T1 N0 M0	7	59
Evre IB T1 N1 M0	59	44
Evre II T1 N2 M0	17	29
T2a/b N1 M0		
T3 N0 M0		

Evre IIIA T2a/b N2 M0	21	15
T3 N1 M0		
T4 N0 M0		
Evre IIIB T3 N2 M0	14	9
Evre IV T4 N1/2/3 M0	30	3
T1/2/3 N3 M0		
Herhangi T N M1		

2.6. Mide Kanserinde Tanı

Mide kanseri tanısında endoskopik incelemeler ve biyopsi ilk sırada yer alır. %5 kadar malign ülser benign görülebilir bu da biyopsinin önemini göstermektedir. Endoskopi ile lezyondan 1 biyopsi alındığında sensitivite %70 iken, en az 7 biyopsi alınarak %98'e kadar artabilir. Biyopsiler genelde ülser kenarlarından alınmalıdır. Kanama problemi olan hastalarda tek biyopsi ve brunch sitoloji de kullanılabilir (37,38). Lenfoma tarzındaki tümörlerde ve linitis plastica tarzı yayılımı olan tümörlerde submukozal yayılım olduğu için daha derin biopsiler alınmalıdır. Ayrıca indigocarmen gibi boyama yöntemleri multisentrik tümörlerin saptanmasında yararlıdır.

Bugün için daha az kullanılan baryumlu grafilerle yanlış negatiflik oranı %50 ye kadar yükselmektedir ve erken mide kanseri tanısında sensitivite %14 e kadar düşebilir. Bu yüzden son dönemde çok tercih edilmemektedir (39).

Endoskopik Ultrasonografi (EUS) mide kanserinde tümör derinliğini, hatta T1 mide kanserinin tespitinde en güvenilir yöntemdir. Sadece T1 evre tümörlerde

geçerli olan endoskopik tedavi yöntemi kararı içinde kullanılmaktadır. T1-4 ayırımında %77-93 oranında tespit edebilmektedir. EUS sadece mukozal kanserlerde doğruluk oranı %59 iken submukozaya doğru invazyon gösteren tümörlerde %80 bulunmuştur. EUS ile T2 ve T3 lezyonların ayırımı tümör ve lenf nodu çevresindeki inflamsayondan dolayı zordur. EUS ile 3 mm'den büyük perigastrik lenf nodları %70 olguda gösterilebilir. Ayrıca EUS ile lenf nodu metastazı negatif bulunduğu doğruluğu %87,5 iken N1 lenf nodlarında metastaz durumunda doğruluk %61'e, N2 lenf nodu metaztası durumunda ise doğruluğu %33'e inmektedir. Ayrıca EUS rezektabilite oranını %80 olguda doğru olarak saptayabilmektedir (40,41,42,43).

Bilgisayarlı tomografi karaciğer metaztazları, mide duvar kalınlaşması, peritoneal karsinomatoziste ve asit olduğu durumlarda evrelemede çok yararlıdır ve operasyon öncesi rutin olarak kullanılmaktadır. 5 mm'den az peritoneal ve hematolojik metaztazları göstermede duyarlılığı azalmaktadır. %20-30 hastada CT ile saptanmayan ve laparatomide tespit edilen metaztazlara rastlanmaktadır. CT de diğer kısıtlayıcı faktör tümör derinliğini saptamadır. 0.8 cm altındaki lenf nodlarını saptamakta duyarlılığı azalmaktadır. Ayrıca pankreas invazyon derecesini değerlendirmede %27'lik bir hassasiyeti vardır. Mide tümörünün doğru olarak evrelenmesindeki etkisi %65-97 arasındadır (44,45,46,47).

FDG-PET kullanımı genelde metastatik hastalık için veya tomografide ve laparoskopide okkult metaztazı olan hastalarda kullanımı daha çok geçerlidir. Özellikle peritoneal yayılımlarda yaygın kanseri saptama oranı %50 lerde kalmaktadır ancak kanseri saptadığında spesifitesi %82-97 arasındadır. Diffüz

gastrik kanser özellikle de taşlı yüzük hücreli kanserde PET tutulumu genellikle olmamaktadır. Ayrıca cerrahi tedavi yapılmayan ve kemoradyoterapi uygulanan hastalarda tedaviye olan cevabın incelenmesinde kullanılır (48,49).

Laparoskopi mide tümör evrelemesinde CT ve EUS a göre daha invaziv olmasına rağmen karaciğer, peritoneal ve lenf nodu tutulumunu saptamada üstündür. %20-30 EUS ile T1 evre,negatif CT taraması olan hastada laparaskopi esnasında peritoneal metastaz saptanmıştır. Laparoskopinin diğer avantajı peritoneal impalnt görülmeyen hastalarda sitoloji örneği alınabilmesidir. Peritoneal yayılım olması erken relaps olacağı için kötü prognostik kriterdir. Peritoneal yayılım tespit edilen hastalarda radikal girişimler yerine palyatif cerrahiler ve kemoterapi gibi yöntemler uygulanacağından evrelemede laparoskopinin yeri tartışılmaz. Laparoskopi neoadjuvan kemoterapi için ve EUS ile T1 evresi olmayan, evre 4 olmadığı bilinen genel durumu iyi hastalara yapılabilir.

2.7. Mide Kanserinde CA-19.9 ve CEA

Tümör belirteçleri farklı biyolojik sıvı ve dokulardan salgılanan malignitenin varlığını gösteren maddelerdir. Karsinoembriyolojik antijen (CEA) yüksekliği tümörlerle ve gelişen fetal dokularla ilişkilidir. 20.000 molekul ağırlığında tümör hücre membranında yer alan ve salgılanan bir glikoprotein, onkofetal bir antijendir Sigara içmeyen erişkinlerde sınır değeri <2,5 ng/ml iken, sigara içenlerde <5 ng/ml alınmalıdır. Gastrointestinal malignitelerde en çok çalışılan markerlardan biridir. İlk olarak kolon kanserinde tanımlanmış fakat sonra

gastrointestinal diğer tümörlerde hatta benign lezyonlarda da yükselebileceği gösterilmiştir. Mide kanserinde CEA yüksekliği tespit edilmiş fakat duyarlılığının düşük olmasından dolayı kullanımını kısıtlamıştır.

CA-19.9 ilk kez insan kolorektal kanser hücresinde izole edilen 36 kilodalton ağırlığında glikolipid yapıda bir molöküldür. İnsan lewis (a) kan grubu antijeni ile aynı hapten yapıya sahiptir. Başta pankreas kanseri olmak üzere çeşitli kanserlerin yapısında bulunmakla birlikte kanda dolaşan yüksek molekül ağırlıklı müsinin yapısında da bulunur. En yüksek düzeyler ekzokrin pankreas kanserinde görülür. Ayrıca malign nedenlere bağlı olmayan safra yolları tıkanıklığında da yükseklik olabilir. Toplumun %5-6 sı lewis (a) negatiftir bu kişilerin takibinde CA-19.9 kullanılamaz. Mide kanserinde CEA gibi yüksekliği bulunmuş fakat yine duyarlılığı az olduğu için kullanımını kısıtlanmıştır.

633 mide kanserli hasta 4 yıl boyunca takip edilmiş ve CEA ve CA 19-9 düzeyleri karşılaştırılmıştır. Pozitiflik oranı %16.6 ve %16 bulunmuştur. CEA değerleri ile cinsiyet, karaciğer, peritoneal, nodal metastaz ve tümör derinliği ile güçlü korelasyon bulunurken, histolojik tipte bulunmamıştır. Ayrıca CA-19.9 prognostik faktör olarak CEA dan daha duyarlı bulunmuştur (50).158 mide kanserli hastada yapılan bir çalışmada preoperatif CA-19.9 ve CEA değerleri bakılmış, yükseklik insidansı %13.9 ve %10.1 bulunmuş ve önemli prognostik faktör oldukları gösterilmiştir (51). Başka bir çalışmada 26 ileri evre ve kemoterapi uygulanan mide kanseri hastasının kemoterapi öncesi ve sonrasında her 2 haftada bir CA-19.9 ve CEA değerleri ölçülmüş ve tümör markerlarındaki azalma ile sağkalım arasında olumlu ilişki bulunmuştur (52). 155 mide kanserli

hastada operasyon sırasında alınan peritoneal yıkama sıvısında CEA düzeyleri ölçülmüş ve 14 hastada peritoneal rekürrens görülmüş ve 14 hastanın 10 nunda yükseklik tespit edilmiştir. Sadece 1 hastada CEA düzeyi düşük bulunmuş fakat bu hastada recurrens operasyondan 1 yıl sonra ortaya çıkmıştır. Bu da peritoneal yıkama sıvısındaki CEA yüksekliği ile peritoneal invazyon arasında önemli ilişki olduğunu göstermiştir (53). Yine 193 mide kanserli hastada peritoneal yıkama sıvısında CEA ve CA-72.4 bakılmış. Hastalar 4 gruba ayrılmış. A grubu her iki markerda negatif; B grubu CA-72.4 pozitif, CEA negatif; C grubu CA72.4 negatif, CEA pozitif; d grubu her iki markerda pozitif olarak tanımlanmış. hastaların 5 yıllık sağ kalım oranlarına bakıldığında A, B, C ve D grubunda sırasıyla %87, 68,37 ve 20 bulunmuş (54). 153 mide kanserli hastanın preoperatif CEA, CA-19.9 ve CA-72.4 düzeyleri ölçülmüş. Pozitiflik oranı sırasıyla %20.9, 34.6 ve 28.1 ayrıca CEA düzeyi özellikle invazyon derinliği ve metastazla ilişkili, CA-19.9 invazyon derinliği ve lenf nodu metastazı ile ilgili, CA-72.4 ise tümör boyutu ile ilişkili bulunmuş. her 3 tümör marker ı arasında anlamlı fark bulunmamış ve yükseklikleri kötü prognoz ve erken nüks ile ilişkili bulunmuş. Duyarlılıkları düşük olsa da hem CEA hem de CA-19.9 yüksekliği mide kanserinde kötü prognostik kriter olarak görülmektedir (55).

2.8. Mide Kanserinde Tedavi

2.8.1. Erken Evre Mide Kanserinde Tedavi

Erken evre mide kanseri lenf nodu tutulumuna bakılmaksızın invazyon derinliği submukoza da sınırlı hastalık için kullanılmaktadır. Erken evre mide

kanseri özellikle doğu Asya da endoskopik yöntemlerin geliştirilmesi ile sıklığı artmaktadır. Erken evre mide kanserinde 5 yıllık sağ kalım %90 nın üzerindedir. Erken evre mide kanserine tedavi cerrahi, HP eradikasyonu ve adjuvan tedavilerden oluşmaktadır. Son dönemde erken evre mide kanserinde cerrahi olarak endoskopik mukozektomi ve submukozektomi giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır. Özellikle ülserin olmadığı herhangi boyutta ve ülserin olduğu 30 mm den küçük mukozal tümörler ile, boyutu 30 mm ve yüksekliği 0.5 mm küçük submukozal tümörlere uygulanmaktadır (56). 308 erken evre ve mukozektomi uygulanan mide kanserli hasta ile yapılan bir çalışmada %85 oranda kanser eradike edilmiş ve 5 yıllık sağkalım %86 ile gastrektomiye benzer bulunmuştur (56). HP eradikasyonu hem rekürrens hemde metakron mide kanseri riskini azaltmak için önerilmektedir. 544 ve 1007 hasta ile yapılan randomize kontrollü 2 çalışmada HP eradikasyonu yapılan ve mukozektomi uygulanan erken evre mide kanserli hastalarda metakron kanser oranında anlamlı azalma bulunmuştur (57,58). Fakat uzun dönem sonuçları halen net değildir. Adjuvan tedaviler ise sadece lenf nodu tutulumu olan hastalarda önerilmektedir.

2.8.2. İleri Evre Mide Kanserinde Tedavi

İleri evre mide kanserlerinde tek küratif tedavi cerrahidir. Cerrahi sonrası prognozu arttırmak ve mikrometastazları önlemek için adjuvan kemoterapiye ihtiyaç duyulmaktadır. Kemoterapi tedavisinin sağkalım üzerine olumlu etkisi birçok çalışmada gösterilmiştir. Perioperatif 6 kür ECF (epirubisin, cisplatin, 5FU) kemoterapisi uygulanan hastalar ile sadece cerrahi yapılan hastalar

karşılaştırılmış ve 5 yıllık sağ kalım %23-36 arasında artış tespit edilmiştir (59). Yine başka bir çalışmada cisplatin ve 5 FU uygulanan hastalar karşılaştırılmış ve benzer sonuçlar elde edilmiştir (60). Evre 2 ve 3 ileri evre kanserinde kemoterapi yanında radyoterapi de eklenmesini öneren yayınlar mevcuttur. Adjuvan 5-FU ve eş zamanlı radyoterapi uygulanan hastalarda sağkalım üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. Kemoradyoterapinin etkinliğini inceleyen belki de en geniş çalışma Mc Donald ve ark. tarafından planlanmıştır (61). Evre 1b- evre 4 arası 556 uzak metastazı olmayan mide kanserli hasta randomize edilmiş, bir gruba adjuvan kemoradyoterapi uygulanmış, diğer gruba ise tedavi verilmemiştir. 3 yıllık sağ kalım oranları tedavi grubunda %50, almayan grupta %42,3; 3 yıllık hastaliksız sağ kalım oranları tedavi grubunda %48 ve tedavi almayan grupta %31 olarak bulunmuştur.

2.9. Mide Kanserinde Prognoz

Mide kanseri, yirminci yüzyılın ikinci yarısından itibaren batı toplumlarında rezektabilite oranlarının artmasına ve insidansının azalmasına rağmen, halen kansere bağlı ölümlerin önemli nedenlerindedir. Postoperatif mortalite oranlarının %14'ten %6'ya düşmesine rağmen özellikle batı ülkelerinde prognoz kötüdür. Kötü yaşam süreleri, teşhiste gecikme, lokal ve bölgesel nüksle ilişkilidir. Erken mide kanserleri ve Japonya'dan gelen sonuçlar hariç tutulursa 5 yıllık yaşam süresi %25-40'dır (62).

Yaşam süresi kötü olmakla birlikte mide kanserli olgularda tedavi sonrası yaşam süresi ile ilişkili çok sayıda faktör vardır. Yaşam süresinde belirgin bir

düzelmenin olmamasının nedeni ise hastaların büyük çoğunluğunun geç dönemde (evre 3 ve evre 4) teşhis edilmesidir (63,64).

2.9.1. Kişiyeye Ait Faktörler

Mide kanseri erkeklerde kadınlara oranla 2 kat fazla görülür. Mide kanseri için insidansın erkeklerde daha yüksek olduğu bilinmektedir (65), ama cinsiyetin prognoza etkisi nadirdir (66). Mide kanseri sağ kalım çalışmalarının bir kısmının incelenmesinde; bazılarında sağ kalımda cinsiyet ile oluşan bir farklılık saptanmamışken, bazılarında ise kadınlarda daha iyi bir prognoz olduğu gösterilmiştir (65). Kadın cinsiyetin küratif rezeksiyon uygulanan hastalarda daha iyi prognoza sahip olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (67). Mide kanseri daha çok ileri yaş grubunda meydana gelmektedir ve genellikle 60 yaşın üzerinde pik yapmaktadır (68).

Obezitenin bazı adenokarsinomlarda riski artırdığı bildirilmektedir (21,69). Fakat bu ilişki daha önce yapılan epidemiyolojik çalışmalarda gösterilememiştir (70). Obezite ile distal midenin adenokarsinomu veya skuamoz hücreli karsinoma arasında ilişkiyi gösteren deliller yoktur. Son yapılan çalışmalardan birinde vücut kitle indeksi (VKİ) ile ösefagus adenokarsinomu arasında güçlü bir ilişki, mide adenokarsinomu arasında da zayıf bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Semptomatik gastroözofagial reflü özofagus adenokarsinomu için bilinen en güçlü risk faktörüdür. Obezite ile de ilişkisi sıklıkla kabul edilmektedir. Obez kişilerdeki karsinojenik etkinin mekanizması açık değildir.

2.9.2.Tümör İle İlişkili Faktörler

Son yirmi yılda, mide 1/3 üst ve kardiya kanserlerinin insidansının arttığı gösterilmekle birlikte, antrum (%50) halen en sık yerleşim bölgesidir. Proksimal bölgeye yerleşen tümörlerin çoğu ileri evre tümörleri olup, distal bölge tümörlerine göre prognozu 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. Gerçekten yapılan çalışmalarda proksimal mide kanserli hastalardaki postoperatif morbidite ve mortalite oranı distal mide kanserleri ile kıyaslandığında önemli derecede yüksektir (71). Antral bölge tümörlerinde ise, pilorik obstruksiyona bağlı erken teşhis edilmesi iyi prognozda etkilidir. 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 (72).

Lauren sınıflamasına göre intestinal tip tümörler diffüz tipe oranla daha iyi prognozludurlar iyi diferansiye tümörlerin az diferansiye tümörlere nazaran prognozları daha iyidir. Son yayınlarda ise UICC (Union International Centre Cancer) histopatolojik gradelemenin yaşam süresini etkilemekten ziyade rezektabiliteyi etkilediği bildirilmektedir (73,74).

Mide kanserinde evre en önemli prognostik kriterdir. İnvazyon derinliği artıkça metastaz oranı artmaktadır. Bazı çalışmalarda invazyon derinliğinin lenf

nodu tutulumundan bağımsız olarak sağ kalımı etkilediği bildirilmektedir. Polipoid tümörler lümene doğru expansiv büyüme paterni gösterir, infiltratif tümörlere göre metastaz oranları daha düşüktür, daha iyi prognoza sahiplerdir (75). Bununla beraber hastaların çoğunun tanı konulduğunda 3. ve 4. evrelerde olması prognozu kötü yönde etkilemektedir. Mide karsinomlarında tümör muskuler tabakada sınırlı olduğu zaman, perinöral invazyon varlığının prognozu olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir (76). Tanaka ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada seroza invazyonu olmayan vakalarda perinöral invazyon negatif olguların pozitif olgulara göre anlamlı derecede daha iyi prognoz gösterdiklerini bildirmişlerdir (76). Tutulan lenf bezinin bölgesi ve tutulan lenf bezi sayısı önemlidir Lenf nodu (LN) tutulumu sağ kalım 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 (77). Birçok araştırmada lenf nodu metastazının yanı sıra metastatik lenf nodu sayısının önemi vurgulanmaya başlanmıştır. Lenf nodu tutulumuyla sağ kalım arasında uyumlu bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (78). Küratif rezeksiyon, en etkili prognostik faktörlerden biri olarak düşünülmektedir (79). D2 lenfadenektomi, küratif rezeksiyonlarda morbidite ve mortalitede belirgin artış olmaksızın, sağ kalımı olumlu şekilde arttırmaktadır (80).

2.10. Trombosit Volüm belirteçleri

2.10.1. Trombosit Yapısı ve Koagülasyon Sistemi

Trombositler, kemik iliğinde megakaryosit hücrelerinden salınır. Trombosit üretiminin en büyük ayarlayıcısı başlıca karaciğerde sentezlenen trombopoetin (TPO) hormonudur. Sentez inflamasyon ve özellikle de interlökin -6 ile artar. Trombosit ve megakaryosit kütlelerinde azalma TPO artışı buna bağlı olarak trombosit üretiminde uyarılmayla sonuçlanır. Trombositlerin ortalama yaşamı 7-10 gündür. Trombosit hacminin nerdeyse %20'si granüllerden oluşurken, içindeki proteinlerin %20 si kontraksiyon için gereken aktin ve miyosini oluşturur. En çok bulunan granül alfa granül olup içerisinde; plazma proteinleri, albumin, fibrinojen, F5, vWF, β -thromboglobulin, trombosit faktör-4, PDGF ve P-Selektin bulunur. Dense granülde ise ATP, ADP, serotonin ve kalsiyum yer alır. Endotel hasarı olduğunda trombositler subendotelyal alanda bulunan von Willebrand Faktör(vWF)e, Gp1b/IX-V aracılığı ile tutunarak trombositler arasında adezyon gerçekleşir. Sonrasında vWF e bağlanma ile yapısal değişiklik oluşur ve GpIIb/IIIa reseptörleri açığa çıkarak agregasyon olur. Yüksek dozda ADP, trombin ve tromboksan A2 trombosit agregasyonunu daha güçlü uyarır ve ilk geri dönüşümlü agregasyon dalgasını kuvvetlendirerek geri dönüşsüz hale getirir. Aktive trombositler, doku faktörü tarafından aktive edilen pıhtılaşma faktörü 5, 7, 11 e spesifik yüzey reseptörleri eksprese ederek; faktör 9,10 ve 8-vWF kompleksini bağlayarak; ve yüzeyinde negatif yüklü fosfolipid fosfatidilserini eksprese ederek trombin oluşumunu kolaylaştıran bir yüzey meydana getirir. Trombin, doku faktörü ile başlayan ve fibrinojenden fibrin

polimeri oluşumu ile sonuçlanan enzimatik süreci katalizler. Trombositler sadece endotel hasarı ile değil trombinin kendisi ile de aktive edilir ve koagülasyon sisteminin en önemli elemanlarından.

2.10.2. Malignite ve Koagülasyon Sistemi

Tümör boyutunun artmasında ve metastazında hemostaz ve angiogenezis çok önemli role sahiptir. Tümör hücreleri ekstrinsek koagülasyon sistemini ve fibrinolitik sistemi aktive ederek bunu sağlamaktadır. Ayrıca malignite koagülasyon kaskadının ve fibrinolitik kaskadın aşırı uyarıldığı hiperkoagülabile bir durumdur ve bunun nedeninde trombinin direk uyarılmasından hastanın komorbid durumlarına kadar uzanan birçok faktör yer almaktadır. Özellikle bu trombotik durum müsin üreten gastrointestinal tümörlerde belirgindir.

Doku faktörü (TF), Faktör 7 ile kompleks oluşturarak ve Faktör 10 ve 9 aktive ederek koagülasyon kaskadını başlatır. TF normal parankim ve konnektif dokular ile sarkom, melanom, pankreatik karsinom gibi malignitelerde de salgılanan bir transmembran proteindir. Ayrıca malignite diferansiyasyonu ile ters korelasyon gösterir. Farklı mRNA ile alternatif olarak oluşturulan ve transmembran bağlayıcı özelliği olmayan doku faktörü benzeri mikropartiküller (TFMP) de prokoagulan durumda etkilidir. Malignitesi olan ve akut VTE ile başvuran 30 hasta ile yine malignitesi olan fakat trombotik öyküsü olmayan 60 hasta ve idiopatik VTE olan 22 hastanın TFMP düzeyleri karşılaştırılmış ve anlamlı yüksek saptanmıştır (81).

Kanser prokoagulan faktör (CP) kalsiyum bağımlı sistin proteazdır, fetal dokular ve malign hücreler tarafından salgılanır. Faktör 10 nu, Faktör 7 ve TF den bağımsız olarak direk aktive eder (82). CP özellikle AML, malign melanom, kolon ve pankreas karsinomunda gösterilmiştir.

Malignite de ayrıca tümör hücreleri direk olarak trombositleri aktive edebilmektedir. Tümör bağımlı trombin, ADP ve artmış vWF de bu sürece katkıda bulunmaktadır. Ayrıca aktive ürünlerin uzaklaştırılması da karşılaşılan diğer problemdir. Simanek ve arkadaşlarının yaptığı 687 farklı tipte kanser hastasını içeren bir çalışmada trombosit alfa granüllerinde yer alan P-selektin seviyesi ile VTE riskinde anlamlı ilişki bulunmuştur (83).

Koagulasyon kaskadının aktivasyonu ile trombin oluşur ve fibrinojenden fibrin monomeri ve son olarak da Faktör 13 ile çözünmeyen fibrin polimerleri oluşur. Fakat koagulasyon kaskadı yanında plazmin oluşumuda tetiklenmiş olur oluşan fibrin polimerleri plazminin etkisi ile spesifik fibrin parçacıklarına ayrılır.

Malign hücreler karakteristik olarak yüksek düzeyde plasminogen aktivatör düzeyine sahiptir bu sayede lokal fibrinolizis yaparak yayılımını kolaylaştırır. Plasminojen aktivatör düzeyi kanserlerde prognostik faktör gibi görülmektedir (84). Malignitelerde koagulasyon kaskadının artmış aktivitesi son ürün olarak oluşan fibrin yıkım ürünlerinin ve aktifleşen trombosit ürünlerinin takipte kullanılabileceğini düşündürmüştür.

2.10.3. Trombosit Volum Belirteçleri Klinik Kullanımı

Trombosit volum belirteçleri rutin kan sayımında bakılabilen ve ucuz bir grup parametredir. Trombosit volum belirteçleri denildiğinde mean platelet volüm (MPV), platelet distribution width (PDW) akla gelmektedir. Trombosit boyutu bu parametreler ile değerlendirilmekte ve boyut ile aktivite korelasyon göstermektedir. 206.554 kişiden oluşan retrospektif bir çalışmada MPV düzeyi ve vasküler mortalite arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. MPV>11fL olan hastalarda vasküler mortalite de yüksek risk tespit edilmiştir. Bu bulguların üzerine özellikle miyokard infarktusu ve inmedeki rolü araştırılmış. Akut MI ve unstabil angina ile başvuran hastalarda MPV değerinin anlamlı olarak yükseldiği tespit edilmiş, ayrıca MPV>9.6 fL üzerinde olanlarla MPV<8.7fL olanlar karşılaştırılmış ve mortalitede artış bulunmuştur. Küçük çaplı bir araştırmada da MPV değeri yüksek olanlarda erken dönem stent trombozunda artış tespit edilmiştir. 3134 inme geçiren hasta alınarak yapılan retrospektif bir çalışmada iskemik inme geçiren hastalarda bağımsız risk faktörü olduğu fakat hemorajik ve nedeni bilinmeyen inmelerde risk artışına neden olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca MPV değerinin antiplatelet tedavi ile değişmediği birçok yayında gösterilmiştir. Yine başka bir çalışmada 25923 venöz tromboemboli hastası 10.8 yıl takip edilmiş MPV ile ilişkisi net gösterilememiş fakat provakasyon olmayan venöz tromboembolide MPV yüksekliği ile 1.5 kat artmış risk tespit edilmiştir (4).

MPV nin tromboz olaylarında ve endotel hasarı olan hastalıklarda artması malignitelerde ve inflamatuvar hastalıklarda da kullanılabileceği fikrini ortaya çıkarmıştır. 31 erken evre mide kanseri olan hastada preoperatif MPV değeri ile

kontrol grubu karşılaştırılmış ve anlamlı yüksek bulunmuş. Aynı hastalar postoperatif dönemde tekrar değerlendirilerek MPV değerleri (sınır değer: 8.25 fL) karşılaştırılmış ve anlamı düşüş tespit edilmiştir. Fakat postoperatif dönemde kontrol grubu ile fark saptanmamış ve TNM evrelemesi ile de hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (85). Başka bir çalışmada toplamda 230 normal, kronik hepatit, siroz ve Hepatoselüler karsinomu olan kişilerde MPV değerleri araştırılmıştır. MPV sınır değeri Hepatoselüler kanserli hastalarda >9.2 fL olarak alınarak AFP ile karşılaştırılmıştır. MPV %68.3 sensitivite, %62.1 spesifite ile AFP den daha sensitif bulunmuş ve iki parametre birlikte kullanıldığında spesifite %95.2 e yükselmiştir. MPV nin trombositopeni de azalması MPV/trombosit oranı kullanılmasının daha doğru olacağını düşündürmüştür (86). 268 ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde prognoz üzerine etkisi araştırılmış. MPV/PC oranının sensitivitesi %62.3 ve spesifitesi %74.6 olarak bulunmuş ve MPV/PC oranı düşük olanlarda daha kısa sağkalım tespit edilmiş (5). Bu çalışmalardan sonra MPV ve MPV/PC tetkikleri hem ucuz hem de malginitelerde ek parametre olarak kullanılabileceğini fakat daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu göstermiştir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma kesitsel olarak planlanmıştır. Çalışma için gerekli veriler Gazi Tıp Fakültesi Hastanesi elektronik sistem kayıtları kullanılarak elde edilmiştir.

3.1. Hastalar

Çalışmaya Eylül 2013- Nisan 2014 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde mide kanseri tanısı ile takip edilen toplam 92 hasta ve Gastroenteroloji poliklinğine başvuran 29 sağlıklı kontrol grubu alınmıştır. Hastalar patoloji raporları ve görüntüleme yöntemleri incelenerek TNM evreleme sistemine göre evreleri belirlendi. Çalışmamıza 18-85 yaş arası hastalar dahil edildi. Hastaların gerekli verileri hastane elektronik sistemi kullanılarak kaydedildi. Çalışma verileri kaydedilirken; mide kanseri tanısını hastanemizde ya da başka merkezde almış ve hastanemizde opere olan hastaların operasyon öncesi bakılan tetkiklerindeki veriler olmasına dikkat edildi. Hastaların operasyon tarihleri yine elektronik sistem kullanılarak operasyon notlarından ve patoloji kayıtlarından öğrenildi. Metastatik mide kanseri hastaların verileri kaydedilirken görüntüleme yöntemi, sitoloji yada biyopsi ile metastazın gösterilmiş olmasına ve kemoterapi tedavisini en az 1 ay önce almasına veya kemoterapi başlanmadan önceki veriler kullanılmasına dikkat edildi. Bazı çalışmalarda trombotik olaylarda MCV nin belirgin azalması nedeniyle en son 6 ay içerisinde DİC, DVT ve PTE öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Veri kaydedilmesinde elektronik sistem kullanıldığı için hastaların diyabet, sigara kullanımı, vücut kitle indeksi,

hipertansiyon gibi ek durumlar uygun şekilde kaydedilemeyeceği için kullanılmadı. Fakat hastaların mevcut böbrek fonksiyonları ve karaciğer fonksiyonları elektronik sistem kaydedilerek kullanıldı. Kontrol grubu malignitesi, geçirilmiş kardiyovasküler hastalık öyküsü, son 6 ay içerisinde trombotik olay geçirmeyen ve böbrek fonksiyonları normal olan 18-85 yaş arası Gastroenteroloji polikliniğine dispeptik şikayet ile başvuran 29 sağlıklı gönüllüden seçildi. Kontrol grubunun verileri için polikliniğe başvurduğu sıradaki kan tetkikleri kullanıldı.

3.2. Laboratuvar İncelemeleri

Çalışmaya alınan hastaların rutin tam kan parametreleri, AST, ALT, GGT, ALP, kreatinin, CA-19.9, CEA düzeyleri hastane dosya ve elektronik bilgi sisteminden temin edildi. Çalışmaya alınan hastaların patoloji raporları, tedavileri ve operasyon bilgileride yine dosya ve elektronik sistemden elde edildi.

3.2.1. Trombosit Volum Belirteçlerinin Belirlenmesi

Hasta ve kontrollerden alınan kan örneklerinde rutin çalışılan tam kan sayımı sonuçları elektronik sistemden ve dosyadan elde edildi. Hastanemizde MPV range değeri 6-13 fl, PDW %10-20 olarak belirlenmiştir. MPV/PC oranı MPV nin toplam trombosit sayısına bölünmesi ile $(fl/(10^9)/l)$ elde edilmiştir.

3.3. İstatiksel Yöntemler

Çalışmada kategorik değişkenlere ilişkin tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde olarak, sürekli değişkenlere ilişkin istatistikler ise ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerler olarak raporlanmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare testi ile incelenmiştir. Beklenen değeri 5'ten küçük olan hücrelerin oranı %20'den fazla olan kıkare testi sonuçları için likelihoodratio değerleri verilmiştir. Sürekli değişkenler için normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Normallik sınamaları sonucuna göre bağımsız iki grubun ortalamaları arasındaki farklar non-parametrik yöntem olan Mann-Whitney U testi ile incelenmiştir. İki den fazla bağımsız grubun ortalamaları arasındaki farklar ise yine non-parametrik yöntem olan Kruskal Wallis testi ile incelenmiştir.

İstatistiksel analizlerde IBM SPSS Statistics (Versiyon 21) programından faydalanılmıştır. Analizlerde anlamlılık düzeyi %95 olarak alınmış ve p değeri 0.05'e eşit ve küçük olan sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlı olarak yorumlanmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 120 kişi alınmıştır. Çalışmaya alınanlardan 92 kişi hasta/çalışma, 28 kişi kontrol grubunda yer almaktadır. Gruptaki bireylerin yaşları 18 ile 85 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 53.29, standart sapması ise 15.05'tir. Çalışmaya alınan 120 kişinin %60.8'i (73 kişi) erkeklerden, %39.2'si (47 kişi) kadınlardan oluşmaktadır.

Hasta/çalışma grubu incelendiğinde yaşın 24 ile 85 arasında değiştiği ve yaş ortalamasının 56.18 olduğu görülmektedir. Bu grubun %70.7'sini (65 kişi) erkekler, %29.3'ünü (27 kişi) kadınlar oluşturmaktadır. Kontrol grubundaki bireylerin ise yaşları 18 ile 69 arasında olup, yaş ortalaması 43,79'dur. Kontrol grubunun %28.6'sı (8 kişi) erkek %71,4'ü (20 kişi) ise kadındır. Ayrıca karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinin ortalaması ve tanımlayıcı istatistikler Tablo 1 de özetlenmiştir.

Tablo 1. Tanımlayıcı istatistikler

		Çalışma Grubu (n=92)		Kontrol Grubu (n=28)		Genel	
		Ortalama (± Std. Sapma)	Medyan (Min- Maks)	Ortalama (± Std. Sapma)	Medyan (Min- Maks)	Ortalama (± Std. Sapma)	Medyan (Min- Maks)
Yaş		56.18 (13.97)	58.00 (24-85)	43.79 (14.79)	43.00 (18-69)	53.29 (15.05)	54.00 (18-85)
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet	Kadın	27	29.3	20	71.4	47	39.2
	Erkek	65	70.7	8	28.6	73	60.8

		Çalışma Grubu (n=92)		Kontrol Grubu (n=28)		Mann Whitney U	P değ.
		Ortalama (± Std. Sapma)	Medyan (Min- Maks)	Ortalama (± Std. Sapma)	Medyan (Min- Maks)		
KR		0.74 (0.28)	0.70 (0.10-2.10)	0.67 (018)	0.60 (0.40-1.10)	1097.500	0.233
ALT		26.08 (26.43)	18.00 (5-163)	22.57 (13.15)	18.00 (3-66)	1170.500	0.465
AST		29.03 (41.10)	19.00 (5-373)	27.32 (24.73)	19.00 (9-112)	1277.500	0.948
GGT		49.90 (89.49)	23.50 (2-688)	33.61 (27.21)	23.00 (0-124)	1258.500	0.855
ALP		132.51 (148.17)	88.00 (23-1051)	84.82 (32.46)	76.50 (51-186)	1037.500	0.120

Çalışmaya alınan 92 hastanın hastalık evreleri incelendiğinde ise evrede 4 olan hastaların oranı %55.4 bulunmuştur. Ayrıca evre 3 %17.4, evre 2 %13.0 ve evre 1 %14.1 dir. Bununla birlikte evre 4 hastaların metastaz durumu incelenmiş, karaciğer metastazı görülenlerin oranı %17.4 (16 hasta), peritonda metastaz görülenlerin oranı %14.1 (13 hasta) ve akciğer metastazı görülenlerin oranı 3.3'tür (3 hasta). Kemik iliği, özefagus ve surrenal metastaz görülen 1'er hasta bulunmaktadır.

Tablo 2. Hastalık evrelerinin hastaların cinsiyetine göre dağılımı

	Cinsiyet						Toplam
	Erkek			Kadın			
	Sayı	Satır Yüzdesi	Sütun Yüzdesi	Sayı	Satır Yüzdesi	Sütun Yüzdesi	
Evre 1	12	92.3	18.5	1	7.7	3.7	13
Evre 2	8	66.7	12.3	4	33.3	14.8	12
Evre 3	11	68.8	16.9	5	31.3	18.5	16
Evre 4	34	66.7	52.3	17	33.3	63.0	51

PearsonKi-kare değeri=4.237 p değeri=0.237

Hastaların cinsiyetleri ile hastalık evresi arasında ilişki olup olmadığı Kikare testi ile incelenmiştir (Tablo 2). Evre 4 hastalarının %66.7'sini erkekler, %33.3'ünü ise kadınlar oluşturmaktadır. Erkek hastaların %52.3'ü, kadın hastaların ise %63.0'ü hastalıklarının evre 4 dür. Özellikle kadın hastalar arasında evre 1 olanların oranı (%3.7) diğer evrelerdeki kadın hastalara göre daha düşüktür. Bununla birlikte cinsiyet ile evre düzeyleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Hastaların patoloji sonuçları WHO sınıflamsına göre incelendiğinde ise taşlı yüzük hücreli karsinom oranı %37 (34 hasta), adenokarsinom oranı %63 (58 hasta) bulunmuştur. Cinsiyete göre patoloji sonuçları karşılaştırılmıştır. Tablo 3'de görüldüğü üzere patolojisi taşlı yüzük hücreli çıkan 34 hastanın %50'si kadın, %50'si ise erkektir. Erkeklerde adenokarsinom daha sık görülmekteyken (%73.8) kadınlarda taşlı yüzük hücreli patoloji daha yüksek (%63.0) bulunmuştur. Patoloji ile cinsiyet arasındaki bu ilişki istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 3. Hasta patolojilerinin cinsiyete göre dağılımı

	Cinsiyet						Toplam
	Erkek			Kadın			
	Sayı	Satır	Sütun	Sayı	Satır	Sütun	
Adenokarsinom	48	82.8	73.8	10	17.2	37.0	58
Taşlı yüzük	17	50.0	26.2	17	50.0	63.0	34

PearsonKi-kare değeri=11.094 p değeri=0.001*

Hastaların yaş ortalamalarının patoloji sonuçlarına göre farklılık gösterip göstermediğini incelemek üzere öncelikle yaşın normal dağılıma uygunluğu test edilmiştir. Yaş normal dağılıma uymadığı için (Kolmogorov-Smirnov değeri=0.101, p değ=0.022) Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Tablo 4 incelendiğinde taşlı yüzük hücreli patolojiye sahip hastaların yaşlarının adenokarsinom patolojili hastalara göre daha küçük olduğu görülmektedir. Adenokarsinom ile taşlı yüzük hücreli patolojiye sahip hastaların yaş ortalamalarındaki söz konusu farklılıklar istatistiksel açıdan da anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 4. Hastaların yaşlarının patolojilerine göre dağılımının incelenmesi

	Adenokarsinom (n=58)		Taşlı Yüzük Hücreli (n=34)		Mann-Whitney U	P değ.
	Ortalama (± Std. Sapma)	Medyan (Min-Maks)	Ortalama (± Std. Sapma)	Medyan (Min-Maks)		
Yaş	61.84 (11.53)	61.50 (33-85)	46.53 (12.49)	44.50 (24-75)	354.500	0.001*

* $p<0.05$

Hastaların CEA ve CA-19.9 pozitifliği ve evrelerle ilişkisi de incelenmiştir. CEA sonucu negatif çıkanların oranı %70.3, CA19.9 sonucu negatif olan hastaların oranı ise %72.5 bulunmuştur. Hastalar arasında her iki test sonucu pozitif olan toplam 10 (%10.9) hasta bulunmaktadır. (Tablo 5) Her iki test sonucu

pozitif çıkan 10 hastanın 4'ünde karaciğer metastazı görülmüştür. Bununla birlikte 2 hastada periton, 1 hastada akciğer ve 1 hastada özefagus metastazı görülmüş 2 hastada ise metastaz gözlenmemiştir.

Tablo 5. CEA ve CA19.9 dağılımları

		Sayı	Yüzde
CEA	Negatif	64	70.3
	Pozitif	27	29.7
CA19.9	Negatif	66	72.5
	Pozitif	25	27.5
CEA&CA19.9	Pozitif	10	10.9

Tablo 6'da CEA sonucu ile evreler arasındaki ilişkiyi incelemek üzere yapılan Kikare analizinin sonuçları yer almaktadır. Evre 4'teki hastaların %35.3'ünün CEA sonucu pozitifken Evre 1 hastalarının %15.4'ünün CEA sonucu pozitif çıkmıştır. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde ise CEA sonucu ile evreler arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$).

Tablo 6. Hastalık evrelerinin CEA sonucuna göre dağılımı

	CEA						Toplam
	Negatif			Pozitif			
	Sayı	Satır	Sütun	Sayı	Satır	Sütun	
Evre 1	11	84.6	17.2	2	15.4	7.4	13
Evre 2	9	81.8	14.1	2	18.2	7.4	11
Evre 3	11	68.8	17.2	5	31.3	18.5	16
Evre 4	33	64.7	51.6	18	35.3	66.7	51

LikelihoodRatio=2.973 p değeri=0.396

CA 19.9 sonucu ile evreler arasındaki ilişkiye yönelik Kikare analiz sonuçları Tablo 7 de sunulmuştur. Evre 1 hastalarının %7.7'sinin CA 19.9 sonucu

pozitifken, Evre 4 hastalarının %39.2'sinin CA 19.9 sonucu pozitiftir. Evre 2 olan 11 hastanın ise tamamının CA19.9 sonucu negatif çıkmıştır. Genel olarak incelendiğinde CA 19.9 sonuçları ile evreler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki mevcuttur ($p<0.05$).

Tablo 7. Hastalık evrelerinin CA19.9 sonucuna göre dağılımı

	CA19.9						Toplam
	Negatif			Pozitif			
	Sayı	Satır	Sütun	Sayı	Satır	Sütun	
Evre 1	12	92.3	18.2	1	7.7	4.0	13
Evre 2	11	100.0	16.7	0	0.0	0.0	11
Evre 3	12	75.0	18.2	4	25.0	16.0	16
Evre 4	31	60.8	47.0	20	39.2	80.0	51

LikelihoodRatio=13.643

p değeri=0.003*

* $p<0.05$

Çalışmada MPV, PDW ve MPV/PC değerlerinin hasta ve kontrol gurubu arasında fark gösterip göstermediği incelemek amacıyla öncelikle söz konusu değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları araştırılmıştır.

Tablo 8. MPV, PDW ve MPV/PC değerlerinin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesi

	Kolmogorov-Smirnovdeğeri	p değeri
MPV	0.129	0.001
PDW	0.135	0.001
MPV/Trombosit	0.344	0.001

Tablo 8’de görüldüğü üzere MPV, PDW ve MPV/PC değerlerinin normal dağılmadıkları görülmüştür ($p<0.05$). Bu nedenle gruplar arasındaki farklar Mann Whitney U testi ile incelenmiştir.

Tablo 9. MPV, PDW ve MPV/PC değerlerinin gruplara göre dağılımının incelenmesi

	Çalışma Grubu		Kontrol Grubu		Mann-Whitney U	P değ.
	Ortalama (± Std. Sapma)	Medyan (Min-Maks)	Ortalama (± Std. Sapma)	Medyan (Min-Maks)		
MPV	8.36 (1.35)	8.10 (5.8-13.0)	8.72 (0.84)	8.60 (7.2-10.3)	961.500	0.043*
PDW	16.66 (0.93)	16.5 (13.1-20.0)	16.39(0.66)	16.21 (15,0-18,2)	1065.500	0.167
MPV/Trombosit	0.05 (0.09)	0.03 (0.01-0.73)	0.03 (0.01)	0.03 (0.02-0.07)	1256.500	0.845

* $p<0.05$

Tablo 9 incelendiğinde hasta grubunda MPV değerinin kontrol grubundan düşük olduğu görülmektedir ve bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. ($p<0.05$) Bununla birlikte hasta ve kontrol grubu arasında PDW ve MPV/Trombosit değerleri açısından istatistiksel açıdan önemli bir farklılık bulunamamıştır ($p>0.05$).

Tablo 10. MPV, PDW ve MPV/PC değerlerinin arasındaki ilişki yapısı

	MPV *	MPV *	PDW *
	PDW	MPV/Trombosit	MPV/Trombosit
Spearman Korelasyon Katsayısı	0.128	0.455	0.369
p değeri	0.224	0.001*	0.001*

* $p<0.05$

MPV, PDW ve MPV/PC değerlerinin kendi aralarında ilişki varlığını araştırmak amacıyla Spearman Korelasyon Katsayısından faydalanılmıştır (Tablo 10). MPV ve PDW arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır

($p>0.05$). MPV değerleri ile MPV/PC değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı orta düzeyde pozitif yönlü bir ilişki tespit edilmiştir ($p<0.05$). PDW değerleri ile MPV/PC değerleri arasında ise zayıf ancak pozitif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0.05$).

Hastaların MPV, PDW ve MPV/PC değerlerinin evrelere göre farklılık gösterip göstermediğini incelemek için Kruskal-Wallis testinden faydalanılmıştır. Tablo 11’de görüldüğü üzere MPV ve MPV/PC değerleri evreler arasında anlamlı farklılıklar göstermiştir ($p<0.05$).

Tablo 11. MPV değerlerinin hastalık evrelerine göre ikili karşılaştırmaları

	Evre 1	Evre 1	Evre 1	Evre 2	Evre 2	Evre 3
	*	*	*	*	*	*
	Evre 2	Evre 3	Evre 4	Evre 3	Evre 4	Evre 4
Mann Whitney U	61.500	32.00	265.500	66.500	284.500	241.500
p değeri	0.376	0.001*	0.270	0.174	0.707	0.014*

* $p<0.05$

Söz konusu anlamlı farklılığın hangi evreler arasında olduğunu tespit etmek amacıyla ikili karşılaştırmalar yapılmıştır. MPV’ye ilişkin ikili karşılaştırma sonuçları Tablo 12’de ve MPV/PC’e ilişkin ikili karşılaştırma sonuçları Tablo 13’de sunulmuştur. İkili karşılaştırma sonuçlarına göre evre 1 ile evre 3 arasında ve evre 3 ile evre 4 arasında hem MPV hemde MPV/Trombosit değerleri açısından istatistiksel açıdan önemli farklılık bulunduğu söylenebilir ($p<0.05$).

Tablo 12. Hastalık evresine göre MPV, PDW ve MPV/ PC değerlerinin dağılımının incelenmesi

	MPV	PDW	MPV/Trombosit
Ki-kare değeri (Kruskal Wallis Testi)	9.296	1.279	13.898
p değeri	0.026*	0.734	0.003*

*p<0.05

Tablo 13. MPV/PC değerlerinin hastalık evrelerine göre ikili karşılaştırmaları

	Evre 1 *	Evre 1 *	Evre 1 *	Evre 2 *	Evre 2 *	Evre 3 *
	Evre 2	Evre 3	Evre 4	Evre 3	Evre 4	Evre 4
Mann Whitney U	48.00	23.00	291.500	88.00	219.500	192.000
p değeri	0.110	0.001*	0.504	0.732	0.130	0.001*

*p<0.05

MPV Değerleri

	Ortalama (± Std. Sapma)	Medyan (Min-Maks)
Evre 1 (n=13)	8.66 (0.97)	8.60 (6.7-10.0)
Evre 2 (n=12)	8.25 (1.55)	8.35 (5.8-11.0)
Evre 3 (n=16)	7.59 (0.70)	7.76 (6.4-8.7)
Evre 4 (n=51)	8.56 (1.46)	8.10 (6.4-13.0)

MPV/PC Değerleri

	Ortalama (± Std. Sapma)	Medyan (Min-Maks)
Evre 1 (n=13)	0.04 (0.01)	0.04 (0.03-0.07)
Evre 2 (n=12)	0.07 (0.16)	0.02 (0.01-0.57)
Evre 3 (n=16)	0.02 (0.01)	0.02 (0.01-0.04)
Evre 4 (n=51)	0.06 (0.10)	0.03 (0.01-0.73)

Tablo 14’de görüldüğü üzere MPV, PDW ve MPV/PC değerleri cinsiyete göre istatistiksel açıdan anlamlı bir fark göstermemektedir (p>0.05).

Tablo 14. Hastaların MPV, PDW ve MPV/PC değerlerinin cinsiyete göre dağılımının incelenmesi

	Erkek (n=65)		Kadın (27)		Mann-Whitney U	P değ.
	Ortalama (± Std. Sapma)	Medyan (Min-Maks)	Ortalama (± Std. Sapma)	Medyan (Min-Maks)		
MPV	8.26 (1.17)	8.10 (5.8-12.0)	8.62 (1.70)	8.37 (6.4-13.0)	793.000	0.469
PDW	16.64 (0.83)	16.5 (15.4-20.0)	16.71 (1.14)	16.60 (13.1-18.7)	788.500	0.445
MPV/Trombosit	0.04 (0.03)	0.03 (0.01-0.25)	0.08 (0.16)	0.03 (0.01-0.73)	851.500	0.824

Çalışmada CEA değerlendirme sonucu pozitif ve negatif çıkan hastalar arasında MPV, PDW ve MPV/PC değerlerinin farklılık gösterip göstermediği incelenmiştir (Tablo 15). Bu analizler sonucunda yalnızca PDW değerlerinin CEA pozitif ve CEA negatif çıkan hastalar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark gösterdiği bulunmuştur ($p<0.05$). Medyan değerler incelendiğinde de görüleceği üzere CEA negatif bulunan hastalarda PDW değeri görece düşüktür. MPV ve MPV/PC değerlerinin CEA durumuna göre farkları ise istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 15. Hastaların MPV, PDW ve MPV/PC değerlerinin CEA durumuna göre dağılımının incelenmesi

	CEA POZİTİF (n=27)		CEA NEGATİF (n=64)		Mann-Whitney U	P değ.
	Ortalama (± Std. Sapma)	Medyan (Min-Maks)	Ortalama (± Std. Sapma)	Medyan (Min-Maks)		
MPV	8.58 (1.55)	8.10 (6.4-13.0)	8.27 (1.26)	8.10 (5.8-12.7)	808.500	0.630
PDW	16.85 (1.11)	16.90 (13.1-18.9)	16.59 (0.84)	16.40 (15.5-20.0)	602.000	0.023*
MPV/Trombosit	0.06 (0.14)	0.03 (0.01-0.73)	0.05 (0.07)	0.03 (0.01-0.57)	861.000	0.979

* $p<0.05$

Tablo 16’da CA 19.9’un pozitif ve negatif çıktığı hastalarda MPV, PDW ve MPV/ PC değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).

Tablo 16. Hastaların MPV, PDW ve MPV/PC değerlerinin CA19.9 durumuna göre dağılımının incelenmesi

	CA 19.9 POZİTİF (n=25)		CA 19.9 NEGATİF (n=66)		Mann-Whitney U	P değ.
	Ortalama (± Std. Sapma)	Medyan (Min-Maks)	Ortalama (± Std. Sapma)	Medyan (Min-Maks)		
MPV	8.49 (1.55)	8.40 (6.4-13.0)	8.31 (1.28)	8.10 (5.8-12.7)	789.500	0.752
PDW	16.84 (1.23)	16.7 (13.1-20.0)	16.60 (0.79)	16.50 (15.4-18.7)	560.500	0.120
MPV/Trombosit	0.07 (0.14)	0.03 (0.01-0.73)	0.05 (0.07)	0.03 (0.01-0.57)	733.000	0.413

* $p<0.05$

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Mide kanseri ülkemizde kansere bağlı ölümlerde hala 2. sırada yer almaktadır ve her yıl 130 bin civarında yeni olgu beklenmektedir. Erken tanı mide kanserinde 5 yıllık sağkalım %90 civarında olmasına rağmen ileri evrede mide kanserinde %3 e kadar düşmektedir ve halen dünya genelinde mortalite %9.4 dür. Globocan database 2012 verilerine göre Türkiye de erkeklerde 5938 vaka ile insidans %6.9, mortalite %8.7 ve 5 yıllık prevalans %4.9 dur. Kadınlarda 4182 vaka ile insidans %6.7, mortalite %10.8 ve 5 yıllık prevalans %3.5 dur. Türkiye de 2000-2011 yılları arasında Selçukbiricik ve arkadaşlarının 552 erkek, 244 kadın ile toplam 796 mide kanseri hastasının özelliklerini incelediği ve prognozunu değerlendirdiği bir çalışmada hastaların %3.6 evre 1, %49.3 evre 4 olarak bulunmuştur (87). Bizim çalışmamızda da %14 evre 1, %13 evre 2, %17.4 evre 3, %55.4 evre 4 ve %34.8 uzak metastaz vardır. En fazla metastaz %17.4 ile karaciğer, 2. sırada %14.1 ile peritondur. Endoskopik yöntemlerin gelişmesine rağmen hala olguların büyük bir çoğunluğu ileri evrede tanı almaktadır. Bizim çalışmamız da mide kanserinin halen önemli bir sorun olduğunu ve hastaların ileri evrede tanı aldığını destekler niteliktedir. Mide kanserinin Türkiye de ortalama görülme yaşı 60 dır. Bizim çalışmamızda hastalarımızın yaşları 18 ile 85 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 56.18, kontrol grubunun ise 49.22 bulunmuştur. 2012 verileri de göstermektedir ki mide kanseri erkeklerde kadınlardan daha fazla görülmektedir. Bu fark da hormonal faktörlerin etkili olabileceği 73.442 kadın hasta ile Çin de, 335.216 hasta ile Avrupa da araştırılmış ve her iki çalışmada da

endojen sex hormonlarının riski azalttığını göstermiştir (88,89). Maehara ve arkadaşları 1965-1983 yıllarında 1031 ileri evre mide kanseri hastasının demografik bulgularını incelemiş ve erkeklerde kadınlardan 2 kat fazla görüldüğü, 50 yaş altında mortalitenin kadınlarda anlamlı olarak düşük olduğu bulunmuştur (66). Selçukbiricik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise yaş, cinsiyet ve tümör histopatolojisinin prognozla anlamlı ilişkisi olmadığı gösterilmiştir (87). Çalışmamızdaki 92 hastanın %70.7'sini (65 kişi) erkekler, %29.3'ünü (27 kişi) kadınlar oluşturmaktadır. Evre 4 hastalarının %66.7'sini erkekler, %33.3'ünü ise kadınlar oluşturmaktadır. Erkek hastaların %52.3'ü, kadın hastaların ise %63.0'ü hastalıklarının 4. Evresindedir. Özellikle kadın hastalar arasında 1. evrede olanların oranı (%3.7) diğer evrelerdeki kadın hastalara göre daha düşüktür. Bununla birlikte cinsiyet ile evre düzeyleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$). Mide kanseri için birçok sınıflama tanımlanmış, özellikle Lauren ve WHO sınıflaması en çok kullanılan sınıflamalar olmuşlardır. Lauren sınıflaması mide kanserini; intestinal, diffüz ve tanımlanamayan olarak 3 e ayırmıştır. İntestinal tip %54, diffüz tip %32, tanımlanamayan %15 olarak görülmektedir. İntestinal tip özellikle HP ve intestinal metaplazi ile birlikte görülürken, diffüz tip ise daha çok genç yaş ve bayanlarda görülmektedir. İkedo ve arkadaşlarının 912 erken evre ve 1245 ileri evre mide kanseri hastasında yaptığı çalışmada indiferansiye mide kanserinin ileri evrede insidansının arttığını göstermişlerdir (10). Ayrıca erken evre kanserlerde indiferansiye tip in erkeklerde daha fazla olduğu fakat ileri evrede her iki cinsde benzer tespit edilmiştir. Tural ve arkadaşlarının 1999-2010 yılları arasında

Türkiye de 866 mide kanseri hastasını inceledikleri bir çalışmada Diffüz histoloji tip mide kanseri insidansının arttığını fakat intestinal tip mide kanserinin halen en sık görülen tip olduğunu göstermiştir (90). Bizim çalışmamızda 23 hasta uzak metastaz nedeniyle opere olmamış, opere olan 69 hastanın %54 (37) si intestinal tip, %23 (16) diffüz tip görülmüş ve %23 (16) hasta ise diffüz ya da intestinal olarak belirtilmemiştir. Diffüz tip sıklıkla TNM ye göre ileri evre ve taşlı yüzük hücreli karsinom ile birlikte bulunmuştur. Lauren sınıflamasındaki kısıtlama nedeniyle geliştirilen WHO 2010 sınıflamasında ise 4 major histolojik tip ve yaygın olmayan subtiplerden oluşmaktadır. Bu 4 major tip tubuler, papiller, müsinöz adenokarsinom ve taşlı yüzük hücreli karsinomdur. Selçukbiricik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada adenokarsinom %61.9, taşlı yüzük hücreli karsinom ise %31.9 görülmüş, histolojik tip ile prognoz arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (87). Bizim çalışmamızda patoloji sonuçlarına göre ise taşlı yüzük hücreli karsinom oranı %37 (34 hasta), adenokarsinom oranı %63 (58 hasta) bulunmuştur. Patolojisi taşlı yüzük hücreli çıkan 34 hastanın %50'si kadın, %50'si ise erkektir. Erkeklerde adenokarsinom daha sık görülmekteyken (%73.8) kadınlarda taşlı yüzük hücreli patoloji daha yüksek (%63.0) bulunmuştur. Patoloji ile cinsiyet arasındaki bu ilişki istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Ayrıca taşlı yüzük hücreli patolojiye sahip hastaların yaşlarının adenokarsinom patolojili hastalara göre daha küçük olduğu görülmektedir. Adenokarsinom ile taşlı yüzük hücreli patolojiye sahip hastaların yaş ortalamalarındaki söz konusu farklılıklar istatistiksel açıdan da anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Çalışmamız

göstermiştir ki taşlı yüzük patolojisi kadınlarda ve genç yaşta daha fazla görülmektedir.

Mide kanseri tanı ve takibinde görüntüleme yöntemleri yeterli olmamaktadır özellikle taşlı yüzük hücreli mide kanserinde PET-CT tutulumu olmamakta ve 5 mm den az lenfatik ve peritoneal metastazları göstermede duyarlılığı azalmaktadır. Görüntüleme yöntemlerindeki bu kısıtlamalar takipte tümör markerlarının gündeme getirmiştir. İlk araştırılan markerlar CEA ve CA-19.9 dur. Fakat yapılan birçok çalışmada bu 2 markerın tanı daki duyarlılığı düşük bulunmuş fakat özellikle yüksek bulunan hastaların tedaviden sonra değerlerin azalması takipte ve prognozu belirlemede kullanılabileceğini düşündürmüştür. İshigami ve arkadaşları 549 mide kanserli hastanın preoperatif CEA, CA-19.9 değerlerini incelemiş, CEA %19.5, CA-19.9 ise %18 pozitif bulunmuştur. Her iki marker yüksekliği ile kürativite, invazyon derinliği ve hepatik metastaz arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (91). Bu da CEA, CA-19.9'un prognozu belirlemedeki önemini göstermiştir. Yine Polat ve arkadaşlarının 106 mide kanserli hastada yaptığı başka bir çalışmada CA-19.9 ile kontrol gurbu arasında anlamlı fark bulunmuş, CEA düzeyleri anlamlı bulunmuştur. Tümör marker seviyeleri ile TNM evrelemesi arasında ilişki gösterilememiş, CEA düzeyi ile uzak metastaz arasında, CA-19.9 ile peritonitis karsinomatoza arasında anlamlı ilişki elde edilmiştir. Ayrıca tümör grade ve histolojik tipte de ilişki gösterilememiştir (92). Marelli ve arkadaşlarının 133 hasta da yaptığı çalışmada preoperatif pozitiflik sırasıyla CEA %16, CA-19.9 %35 CA-72.4 %20 bulunmuş. İncelenen 133 hastanın 75 inde rekürrens saptanmış. Rekürrens saptanan

hastalarda duyarlılık sırasıyla %44, %56 ve %51 bulunmuş ve her 3 marker birlikte kullanıldığında sensitivite %87 ye ve preoperatif pozitiflik saptanan hastalarda %100 e ulaşmıştır (93). Bu çalışmalar bu markerların özellikle preoperatif pozitiflik saptanan hastalarda rekürrensde ve prognozda önemli olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda hastaların preoperatif ya da metastaz saptandığı dönemdeki CEA ve CA-19.9 düzeyleri değerlendirilmiş, CEA sınır değeri 5 ng/ml ve CA-19.9 sınır değeri 35 ng/ml olarak alınmıştır. Hastalar arasında CEA sonucu pozitif çıkanların oranı %27, CA19.9 sonucu pozitif olan hastaların oranı ise %25 bulunmuştur. Hastalar arasında her iki test sonucu pozitif olan toplam 10 (%10.9) hasta bulunmaktadır. Her iki test sonucu pozitif çıkan 10 hastanın 4'ünde karaciğer metastazı görülmüştür. Bununla birlikte 2 hastada periton, 1 hastada akciğer ve 1 hastada özefagus metastazı görülmüş 2 hastada ise metastaz gözlenmemiştir. CEA ve CA-19.9 ile hastaların evreleri değerlendirilmiş, Evre 4'teki hastaların %35.3'ünün CEA sonucu pozitifken Evre 1 hastalarının %15.4'ünün CEA sonucu pozitif çıkmıştır. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde ise CEA sonucu ile evreler arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$). Evre 1 hastalarının %7.7'sinin CA 19.9 sonucu pozitifken, Evre 4 hastalarının %39.2'sinin CA 19.9 sonucu pozitifdir. Evre 2 olan 11 hastanın ise tamamının CA19.9 sonucu negatif çıkmıştır. Genel olarak incelendiğinde CA 19.9 sonuçları ile evreler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki mevcuttur ($p<0.05$). Çalışmamız göstermiştir ki her iki markerın yüksekliğinin olması genellikle kötü prognoz ve metastaz ile ilişkilidir.

Trombositlerin sadece pıhtı oluşumunda değil inflamasyonda, ateroskleroz, trombotik olaylarda da önemli rolü vardır. Trombosit boyutu arttıkça agregasyonunda arttığı birçok çalışma da gösterilmiştir. MPV nin artması megakaryositlerin trombopoetik stres sonucu artmasına bağlıdır ve bu artıştan özellikle trombopoetin sorumludur. Megakaryositlerin aktivasyonu ile MPV artışını en iyi yansıtan hastalık immün trombositopenidir (ITP). Birçok çalışma ITP ile hipoproliferatif trombositopenili hastalarda MPV değerinin karşılaştırmış anlamlı yükseklik bulunmuştur (4). Trombosit aktivasyonu ile boyutundaki bu ilişki trombotik ve vasküler olaylarda bir belirteç olabileceği sorusunu akla getirmiştir. Çünkü trombositler koagulasyon sisteminin ana elemanlarıdır. Endotel hücreleri damar bütünlüğü bozulduğu bölgelerde trombosit adezyonunun önemli bir kofaktörü olarak görev yapan vWF başlıca kaynağıdır. Trombositler endotel bütünlüğü bozulduğunda hasarlı alandaki subendotelyal vWF e bağlanır sonrasında adezyon ve agregasyon gerçekleşir. Aktive trombositler, doku faktörü tarafından aktive edilen pıhtılaşma faktörü 5, 7, 11'e spesifik yüzey reseptörleri eksprese ederek; faktör 9,10 ve 8-vWF kompleksini bağlayarak; ve yüzeyinde negatif yüklü fosfolipid fosfatidilserini eksprese ederek trombin oluşumunu kolaylaştıran bir yüzey meydana getirir. Ayrıca trombinin kendisinde trombosit agregasyonunu artırır. Tümör boyutunun artmasında ve metastazında hemostaz ve angiogenesis çok önemli role sahiptir. Tümör hücreleri ekstrinsek koagulasyon sistemini ve fibrinolitik sistemi aktive ederek bunu sağlamaktadır. Ayrıca malignite koagulasyon kaskadının ve fibrinolitik kaskadın aşırı uyarıldığı hiperkoagulable bir durumdur. Maligniteler koagulasyon sisteminin diğer

basamaklarını aktive edebildiği gibi direk olarak trombositleride aktive edebilir. trombosit aktivasyonunda ayrıca tümör ilişkili trombin, tümörden salgılanan ADP, ve yükselen vWF düzeyleride etkilidir (94). Birçok çalışma hiperkoaguable durumla MPV değerleri arasında anlamlı ilişki bulmuştur. Bu da MPV değerinin malignitelerde tanı ve özellikle de prognozu belirlemede kullanılabileceğini düşündürmüştür. Sun Young Cho ve arkadaşlarının 100 hepatoselüler karsinom hastası ile MPV ve MPV/PC oranı araştırılmıştır. MPV/PC oranı Hepatoselüler karsinomda anlamlı yüksek bulunmuş fakat AFP ile korelasyon saptanmamıştır. MPV %57.4 sensitivite, %81.4 spesifite, MPV/PC oranında ise %74.5 sensitivite, %96.5 spesifite bulunmuştur (6). Çalışmamızda ki amaç toplumumuzda mortalitesi %9.4 ile kanser bağlı mortalite de 2. sırada yer alan ve halen önemini korumakta olan mide kanserinin prognozunda MPV, MPV/PC oranı ve PDW nin önemini araştırmaktır. MPV, MPV/PC oranı ve PDW değeri tam kan sayımında rutin de bakılabilen parametreler olup, maliyeti oldukça düşüktür. Çalışmamıza toplamda 92 farklı evrede mide kanseri ve 29 kontrol grubu hastası alınmıştır. Bu hastalar endoskopik işlem sonucu biyopsi ile mide kanseri tanısı alan ve operasyon için başvuran ya da tanı anında metastatik hastalık saptanan ve sonrasında hastanemizde takibe alınan kişilerden oluşmaktadır. Hastaların verileri retrospektif olarak hastane elektronik kayıt sisteminden elde edilmiştir. Veriler kaydedilirken operasyon öncesi ve metastatik hastalığı olanların ise kemoterapiden en az 1 ay önceki veya kemoterapi tedavisi tamamlandıktan 1 ay sonraki tam kan sayımındaki MPV, MPV/PC, PDW değerlerinin alınmasına özen gösterilmiştir. Hasta grubunda MPV değeri ortalama 8.36, kontrol grubunda 8.72

saptanmış olup istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Bununla birlikte hasta ve kontrol grubu arasında PDW ve MPV/PC oranı açısından istatistiksel açıdan önemli bir farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$). MPV ve PDW arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır ($p>0,05$). MPV değerleri ile MPV/PC değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı orta düzeyde pozitif yönlü bir ilişki tespit edilmiştir ($p<0,05$). PDW değerleri ile MPV/PC değerleri arasında ise zayıf ancak pozitif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Yapılan birçok araştırma da MPV değeri artış göstermesine rağmen bizim çalışmamızda anlamlı azalma görülmüştür. Bu durum cerrahi, travma ya da trombosit tüketimini arttıran trombotik durumlarda ve hatta malignitelere aktive trombositlerin tüketilmesine bağlı olarak anlamlı azalma görülmesi ile ilişkilendirilmiştir (95). Malignitelere IL-6 ve trombopoetin gibi faktörlerin etkisi ile trombosit aktivasyonu olmakta fakat tümörler yayılmaya başladığında aktive olan trombositler tüketilerek MPV azalmaktadır. Literatüre bakıldığında bir çalışma da MPV nin 268 ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde prognoz üzerine etkisi araştırılmış. MPV düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde azaldığı tespit edilmiştir. MPV/PC oranının sensitivitesi %62.3 ve spesifitesi %74.6 olarak bulunmuş ve MPV/PC oranı düşük olanlarda daha kısa sağkalım tespit edilmiş. Bu durum akciğer kanserindeki mikrotrombuslara bağlı aktif trombosit ile ilişkilendirilmiştir (5). Aksoy ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 121 solid malign tümörü olan hasta ile 62 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış, 61 hastada kemik iliği metastazı saptanmış. Kemik iliği metastazı saptanan hastalarda MPV değeri anlamlı düşük bulunmuştur (96). Mutlu ve arkadaşları

malignitesi olan ve VTE geçiren hastalarda MPV değerlerini incelemiş ve kontrol grubuna göre anlamlı azaldığını göstermiştir (97). Fakat Türkiye de yapılan bir çalışma da 31 erken evre mide kanseri olan hastada preoperatif MPV değeri ile kontrol grubu karşılaştırılmış ve anlamlı yüksek bulunmuş. Fakat postoperatif dönemde kontrol grubu ile fark saptanmamış ve TNM evrelemesi ile de hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (85). Çalışmamızda da MPV deki azalma 92 hastanın %54.4 nün evre 4 ve evre 4 hastaların %34.8 inde de uzak metastaz olmasına bağlanmış ve TNM evrelemesine göre MPV, PDW ve MPV/PC değerleri karşılaştırılmış ve İkili karşılaştırma sonuçlarına göre evre 1 ile evre 3 arasında ve evre 3 ile evre 4 arasında hem MPV hemde MPV/PC değerleri açısından istatistiksel açıdan önemli farklılık bulunmuştur ($p<0.05$). Evre 1 de ortalama MPV 8.66 fL, evre 2 de 8.25 fL, evre 3 de 7.59 fL, evre 4 de ise 8.56 fL ve istatistiksel olarak anlamlı fark olmasına rağmen korelasyon gösterilememiştir. Sun Young Cho ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hepatoselüler karsinomlu hastalarda MPV değeri kadınlarda, erkeklerden daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (6). Bizim çalışmamızda MPV, PDW ve MPV/PC değerleri her iki cinsde karşılaştırılmış ve anlamlı fark bulunmamıştır. Ayrıca MPV, PDW ve MPV/PC değerleri histolojik gruplar arasında da karşılaştırılmış ve anlamlı fark bulunmamıştır. CEA ve CA-19.9 pozitiflikleri çalışmamızda kötü prognoz ve ileri evre, metastatik hastalık ile ilişkilendirilmiş olup MPV, PDW ve MPV/PC değerleri ile karşılaştırılmış ve yalnızca PDW değerlerinin CEA pozitif ve CEA negatif çıkan hastalar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark gösterdiği bulunmuştur ($p<0.05$). Medyan değerler incelendiğinde de görüleceği üzere CEA

negatif bulunan hastalarda PDW değeri görece düşüktür. MPV ve MPV/PC değerlerinin CEA durumuna göre farkları ise istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. CA 19.9'nin pozitif ve negatif çıktığı hastalarda MPV, PDW ve MPV/PC değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir ($p>0.05$). MPV düzeyi ile akut koroner sendromda, serebrovasküler olaylarda ve VTE de anlamlı değişiklikler olmasına rağmen malignitelerin fizyolojisinde değişiklikler kullanımını kısıtlamaktadır. Malignitelerde trombosit aktivasyonu olmasına rağmen, aynı zamanda kemik iliği supresyonunda olmaktadır. Ayrıca malign hücrelerin tedaviye yanıtındaki değişiklik ve MPV değerinin operasyon, kemoterapi ve radyoterapi ile de değişiklik göstermesi bu parametrenin kullanımını kısıtlamaktadır. MPV sadece malignite de değil inflamasyon ve endotel disfonksiyonuna neden olan diyabet, hiperkolesterolemi, kronik böbrek hastalığı ve otoimmün hastalıklarda yükselmektedir. Kario ve arkadaşlarının yaptığı 142 kişiden oluşan çalışmada MPV değerinin sigara içen grupta anlamlı yüksek olduğunu göstermiştir (98). Fakat Arslan ve ark. 102 kişide yaptığı çalışma da sigara içimi ile MPV arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir (99). Bizim çalışmamız retrospektif olup veri toplamak için elektronik sistem kullanıldığı için sigara kullanımı değerlendirilememiş ve çalışmada incelenememiştir. Sigaranın MPV üzerine etkisi tartışmalı olsa da sigara kullanımının aterosklerozda ve malignitelerde anlamlı risk artışına neden olması MPV ölçümünde dikkate alınması gerektiğini düşündürmektedir. Yine 416 hastalık bir çalışmada diyabet ile 100 obez hastadan oluşan başka bir çalışmada da obezite ile MPV ilişkisi değerlendirilmiş ve anlamlı yüksek bulunmuştur

(100,101). Bizim çalışmamızda vücut kitle indeksi ve diyabet öyküsü net değerlendirilememiştir. Ayrıca Hong ve arkadaşlarının 4642 kişiyi içeren bir çalışmasın da trombosit volum belirteçleri yaşanan bölgelere göre değerlendirilmiş ve anlamlı fark bulunmuştur (102). MPV değerinin birçok değişkenden etkilenmesi kullanımını kısıtlamaktadır. Yine birçok çalışma da sınır değerler farklı alınmıştır ve 1 çalışmada MPV değerinin anlamlı bulunduğu değerler farklı özellikleri olan başka bir çalışmada ile anlamsız olabilmektedir. MPV de özellikle de maligniteler de kabul gören bir sınır olabilmesi için henüz çok sayıda çalışma gerekmektedir.

Malignitelerde koagulasyon sisteminde ve özellikle de trombositlerde aktivasyon olmaktadır. Trombosit aktivasyonunda trombosit volum belirteçleri arttırmasına rağmen birçok faktörden etkilenmesi ve tümörün evresine göre MPV, MPV/PC değerlerinde değişiklik olması ve bu değişikliğin azalma ile mi yoksa artış ile mi olacağı henüz net olmaması mide kanseri hastalarında kullanımı kısıtlamıştır. Yaptığımız çalışma göstermiştir ki MPV ve MPV/PC oranının mide kanserinde prognoza etkisi net değildir.

6. KAYNAKLAR

1. Catalano V, Labianca R, Beretta GD, Gatta G, de Braud F, Van Cutsem E. Gastric cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005;54: 209-241
2. Yalcin S. Gastric cancer in Turkey-a bridge between west and East. *Gastrointest Cancer Res*. 2009 Jan;3(1):29-32.
3. John C. Layke, Peter P. Lopez. Gastric cancer: Diagnosis and treatment. *Am Fam. Physician* 2004; 69: 1133-40.
4. Leader A, Pereg D, Lishner M. Are platelet volume indices of clinical use? A multidisciplinary review. *Ann Med*. 2012 Dec;44(8):805-16. doi: 10.3109/07853890.2011.653391. Epub 2012 Mar 13.
5. Inagaki N, Kibata K, Tamaki T, Shimizu T, Nomura S. Prognostic impact of the mean platelet volume/platelet count ratio in terms of survival in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2014 Jan;83(1):97-101. doi: 10.1016/j.lungcan.2013.08.020. Epub 2013 Sep 2.
6. Cho SY, Yang JJ, You E, Kim BH, Shim J, Lee HJ, Lee WI, Suh JT, Park TS. Mean platelet volume/platelet count ratio in hepatocellular carcinoma. *Platelets*. 2013;24(5):375-7. doi: 10.3109/09537104.2012.701028. Epub 2012 Jul 26.
7. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011 Mar-Apr;61(2):69-90. doi: 10.3322/caac.20107. Epub 2011 Feb 4.
8. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun MJ. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin*. 2006 Mar-Apr;56(2):106-30.
9. Haenszel W, Kurihara M. Studies of Japanese migrants. I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 1968 Jan;40(1):43-68.

10. Ikeda Y, Mori M, Kamakura T, Haraguchi Y, Saku M, Sugimachi K. Improvements in diagnosis have changed the incidence of histological types in advanced gastric cancer.
11. Kalish RJ, Clancy PE, Orringer MB, Appelman HD. Clinical, epidemiologic, and morphologic comparison between adenocarcinomas arising in Barrett's esophageal mucosa and in the gastric cardia. *Gastroenterology*. 1984 Mar;86(3):461-7
12. Whelen S, Parkin D, Masuyer E. Patterns of cancer incidence in five continents IARC. Sci Publ no 102. Lyon, France: International. Agency for Research on Cancer,1990.
13. Farin K, Graça M.D, William F.A.Patterns of Cancer Incidence, Mortality, and Prevalence Across Five Continents: Defining Priorities to Reduce Cancer Disparities in Different Geographic Regions of the World *Journal of Clinical Oncology*, Vol 24, No14 (May 10), 2006: pp. 2137-215
14. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (2007). Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research: Washington DC.
15. Shikata K, Kiyohara Y, Kubo M, Yonemoto K, Ninomiya T, Shirota T, Tanizaki Y, Doi Y, Tanaka K, Oishi Y, Matsumoto T, Iida M. A prospective study of dietary salt intake and gastric cancer incidence in a defined Japanese population: the Hisayama study. *Int J Cancer*. 2006 Jul 1;119(1):196-201.
16. Park B, Shin A, Park SK, Ko KP, Ma SH, Lee EH, Gwack J, Jung EJ, Cho LY, Yang JJ, Yoo KY. Ecological study for refrigerator use, salt, vegetable, and fruit intakes, and gastric cancer. *Cancer Causes Control*. 2011 Nov;22(11):1497-502. doi: 10.1007/s10552-011-9823-7. Epub 2011 Jul 30.
17. Tricker AR. N-nitroso compounds and man: sources of exposure, endogenous formation and occurrence in body fluids. *Eur J Cancer Prev*. 1997 Jun;6(3):226-68.

18. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Processed meat consumption and stomach cancer risk: a meta-analysis.
19. Tsugane S, Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. *Gastric Cancer*. 2007;10(2):75-83. Epub 2007 Jun 25.
20. Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. Folate intake, MTHFR polymorphisms, and risk of esophageal, gastric, and pancreatic cancer: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2006 Oct;131(4):1271-83. Epub 2006 Aug 5.
21. Yang P, Zhou Y, Chen B, Wan HW, Jia GQ, Bai HL, Wu XT. Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer*. 2009 Nov;45(16):2867-73. doi: 10.1016/j.ejca.2009.04.019. Epub 2009 May 6.
22. Ladeiras-Lopes R¹, Pereira AK, Nogueira A, Pinheiro-Torres T, Pinto I, Santos-Pereira R, Lunet N. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control*. 2008 Sep;19(7):689-701. doi: 10.1007/s10552-008-9132-y. Epub 2008 Feb 22.
23. González CA, Pera G, Agudo A, Palli D, Krogh V, Vineis P, Tumino R, Panico S, Berglund G, Simán H, Nyrén O, Agren A, Martinez C, Dorronsoro M, Barricarte A, Tormo MJ, Quiros JR, Allen N, Bingham S, Day N, Miller A, Nagel G, Boeing H, Overvad K, Tjonneland A, Bueno-De-Mesquita HB, Boshuizen HC, Peeters P, Numans M, Clavel-Chapelon F, Helen I, Agapitos E, Lund E, Fahey M, Saracci R, Kaaks R, Riboli E. Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer*. 2003 Nov 20;107(4):629-34.
24. Straif K, Chambless L, Weiland SK, Wienke A, Bungers M, Taeger D, Keil U. *Int J Epidemiol*. 1999 Dec;28(6):1037-43. Occupational risk factors for mortality from stomach and lung cancer among rubber workers: an analysis using internal controls and refined exposure assessment. *Int J Epidemiol*. 1999 Dec;28(6):1037-43.

25. Shin WS, Kang MW, Kang JH, Choi MK, Ahn BM, Kim JK, Sun HS, Min KW Epstein-Barr virus-associated gastric adenocarcinomas among Koreans. *Am J Clin Pathol.* 1996 Feb;105(2):174-81.
26. *Am J Clin Pathol.* 1996 Feb;105(2):174-81. Effective reduction of gastric cancer risk with regular use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in *Helicobacter pylori*-infected patients. *J Clin Oncol.* 2010 Jun 20;28(18):2952-7. doi: 10.1200/JCO.2009.26.0695. Epub 2010 May 17.
27. Arif M, Syed S. Association of *Helicobacter pylori* with carcinoma of stomach. *J Pak Med Assoc.* 2007 Jul;57(7):337-41.
28. Langman MJS. Genetic influences upon gastric cancer frequency. In: *Gastric carcinogenesis*, Reed PI, Hill MJ (Eds), Excerpta Medica, Amsterdam 1988. p.81.
29. Brenner H, Arndt V, Stürmer T, Stegmaier C, Ziegler H, Dhom G. Individual and joint contribution of family history and *Helicobacter pylori* infection to the risk of gastric carcinoma. *Cancer.* 2000 Jan 15;88(2):274-9.
30. Yatsuya H, Toyoshima H, Tamakoshi A, Kikuchi S, Tamakoshi K, Kondo T, Mizoue T, Tokui N, Hoshiyama Y, Sakata K, Hayakawa N, Yoshimura T; Japan Collaborative Cohort Study Group Individual and joint impact of family history and *Helicobacter pylori* infection on the risk of stomach cancer: a nested case-control study. *Br J Cancer.* 2004 Aug 31;91(5):929-34.
31. Thye T, Burchard GD, Nilius M, Müller-Myhsok B, Horstmann RD Genomewide linkage analysis identifies polymorphism in the human interferon-gamma receptor affecting *Helicobacter pylori* infection. *Am J Hum Genet.* 2003 Feb;72(2):448-53. Epub 2003 Jan 6.
32. Zintzaras E. Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms with genetic susceptibility to gastric cancer: a meta-analysis. *J Hum Genet.* 2006;51(7):618-24. Epub 2006 Jun 7.
33. LAUREN P. THE TWO HISTOLOGICAL MAIN TYPES OF GASTRIC CARCINOMA: DIFFUSE AND SO-CALLED INTESTINAL-TYPE

CARCINOMA. AN ATTEMPT AT A HISTO-CLINICAL CLASSIFICATION. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1965;64:31-49.

34. Laurén PA, Nevalainen TJ. Epidemiology of intestinal and diffuse types of gastric carcinoma. A time-trend study in Finland with comparison between studies from high- and low-risk areas. *Cancer.* 1993 May 15;71(10):2926-33.
35. Hu B, El Hajj N, Sittler S, Lammert N, Barnes R, Meloni-Ehrig A. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *J Gastrointest Oncol.* 2012 Sep;3(3):251-61. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2012.021.
36. World Health Organization. Classification of Tumors of the Digestive System. Hamilton S. Aaltouen (eds). Lyon IARC Pres.p.38,2000
37. Graham DY, Schwartz JT, Cain GD, Gyorkey F. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. *Gastroenterology.* 1982 Feb;82(2):228-31.
38. Wang HH, Jonasson JG, Ducatman BS. Brushing cytology of the upper gastrointestinal tract. Obsolete or not? *Acta Cytol.* 1991 Mar-Apr;35(2):195-8.
39. Dooley CP, Larson AW, Stace NH, Renner IG, Valenzuela JE, Eliasoph J, Colletti PM, Halls JM, Weiner JM. Double-contrast barium meal and upper gastrointestinal endoscopy. A comparative study. *Ann Intern Med.* 1984 Oct;101(4):538-45.
40. Yoshida S, Tanaka S, Kunihiro K, Mitsuoka Y, Hara M, Kitadai Y, Hata J, Yoshihara M, Haruma K, Hayakawa N, Chayama K. Diagnostic ability of high-frequency ultrasound probe sonography in staging early gastric cancer, especially for submucosal invasion. *Abdom Imaging.* 2005 Sep-Oct;30(5):518-23.
41. Nickl NJ¹, Bhutani MS, Catalano M, Hoffman B, Hawes R, Chak A, Roubain LD, Kimmey M, Johnson M, Affronti J, Canto M, Sivak M, Boyce HW, Lightdale CJ, Stevens P, Schmitt C. Clinical implications of

- endoscopic ultrasound: the American Endosonography Club Study. *Gastrointest Endosc.* 1996 Oct;44(4):371-7.
42. McGrath K¹, Brody D, Luketich J, Khalid A. Detection of unsuspected left hepatic lobe metastases during EUS staging of cancer of the esophagus and cardia. *Am J Gastroenterol.* 2006 Aug;101(8):1742-6. Epub 2006 Jun 22.
 43. Tsendsuren T¹, Jun SM, Mian XH. Usefulness of endoscopic ultrasonography in preoperative TNM staging of gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2006 Jan 7;12(1):43-7.
 44. Kienle P¹, Buhl K, Kuntz C, Dux M, Hartmann C, Axel B, Herfarth C, Lehnert T. Prospective comparison of endoscopy, endosonography and computed tomography for staging of tumours of the oesophagus and gastric cardia. *Digestion.* 2002;66(4):230-6.
 45. Wakelin SJ¹, Deans C, Crofts TJ, Allan PL, Plevris JN, Paterson-Brown S. A comparison of computerised tomography, laparoscopic ultrasound and endoscopic ultrasound in the preoperative staging of oesophago-gastric carcinoma. *Eur J Radiol.* 2002 Feb;41(2):161-7.
 46. Yan C¹, Zhu ZG, Yan M, Zhang H, Pan ZL, Chen J, Xiang M, Chen MM, Liu BY, Yin HR, Lin YZ. Value of multidetector-row computed tomography in the preoperative T and N staging of gastric carcinoma: a large-scale Chinese study. *J Surg Oncol.* 2009 Sep 1;100(3):205-14. doi: 10.1002/jso.21316.
 47. Kim SJ¹, Kim HH, Kim YH, Hwang SH, Lee HS, Park do J, Kim SY, Lee KH. Peritoneal metastasis: detection with 16- or 64-detector row CT in patients undergoing surgery for gastric cancer. *Radiology.* 2009 Nov;253(2):407-15. doi: 10.1148/radiol.2532082272. Epub 2009 Sep 29.
 48. Yun M¹, Lim JS, Noh SH, Hyung WJ, Cheong JH, Bong JK, Cho A, Lee JD. Lymph node staging of gastric cancer using (18)F-FDG PET: a comparison study with CT. *J Nucl Med.* 2005 Oct;46(10):1582-8.
 49. De Potter T¹, Flamen P, Van Cutsem E, Penninckx F, Filez L, Bormans G, Maes A, Mortelmans L Whole-body PET with FDG for the diagnosis of

- recurrent gastric cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002 Apr;29(4):525-9. Epub 2002 Feb 23.
50. Kodera Y¹, Yamamura Y, Torii A, Uesaka K, Hirai T, Yasui K, Morimoto T, Kato T, Kito T. The prognostic value of preoperative serum levels of CEA and CA19-9 in patients with gastric cancer. *Am J Gastroenterol*. 1996 Jan;91(1):49-53.
 51. Ikeda Y¹, Oomori H, Koyanagi N, Mori M, Kamakura T, Minagawa S, Tateishi H, Sugimachi K. Prognostic value of combination assays for CEA and CA 19-9 in gastric cancer. *Oncology*. 1995 Nov-Dec;52(6):483-6.
 52. Yamao T¹, Kai S, Kazami A, Koizumi K, Handa T, Takemoto N, Maruyama M. Tumor markers CEA, CA19-9 and CA125 in monitoring of response to systemic chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 1999 Nov;29(11):550-5.
 53. Nishiyama M¹, Takashima I, Tanaka T, Yoshida K, Toge T, Nagata N, Iwamori S, Tamura Y. Carcinoembryonic antigen levels in the peritoneal cavity: useful guide to peritoneal recurrence and prognosis for gastric cancer.
 54. Yamamoto M¹, Yoshinaga K, Matsuyama A, Tsutsui S, Ishida T. CEA/CA72-4 levels in peritoneal lavage fluid are predictive factors in patients with gastric carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014 Apr;140(4):607-12. doi: 10.1007/s00432-014-1601-y. Epub 2014 Feb 9.
 55. Marrelli D¹, Roviello F, De Stefano A, Farnetani M, Garosi L, Messano A, Pinto E. Prognostic significance of CEA, CA 19-9 and CA 72-4 preoperative serum levels in gastric carcinoma. *Oncology*. 1999 Jul;57(1):55-62.
 56. Kim DH¹, Oh SJ, Oh CA, Choi MG, Noh JH, Sohn TS, Bae JM, Kim S. The relationships between perioperative CEA, CA 19-9, and CA 72-4 and recurrence in gastric cancer patients after curative radical gastrectomy. *J Surg Oncol*. 2011 Nov 1;104(6):585-91. doi: 10.1002/jso.21919. Epub 2011 Jun 21.

57. Bae SE¹, Jung HY¹, Kang J², Park YS², Baek S³, Jung JH¹, Choi JY¹, Kim MY¹, Ahn JY¹, Choi KS¹, Kim do H¹, Lee JH¹, Choi KD¹, Song HJ¹, Lee GH¹, Kim JH¹ Effect of Helicobacter pylori eradication on metachronous recurrence after endoscopic resection of gastric neoplasm. *Am J Gastroenterol*. 2014 Jan;109(1):60-7. doi: 10.1038/ajg.2013.404. Epub 2013 Dec 17.
58. Fukase K¹, Kato M, Kikuchi S, Inoue K, Uemura N, Okamoto S, Terao S, Amagai K, Hayashi S, Asaka M; Japan Gast Study Group. Effect of eradication of Helicobacter pylori on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008 Aug 2;372(9636):392-7. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61159-9.
59. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11-20.
60. Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:1715-1721.
61. Mc donald JS. Smalley S, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345:725-30
62. Bueno S, Marcilla G, Flores P et al. Prognostic Factors in a Series of 297 Patients With Gastric Adenocarcinoma Undergoing Surrigical Resection. *Br J Surg* 1998;85:255-60.
63. Allgayer H, Heiss M, Schildberg W. Prognostic Factors in Gastric Cancer. *Br J Surg* 1997;84:1651-64.
64. Harrison JD, Fielding JW. Prognostic Factors for Gastric Cancer influencing Clinical Practice. *World J Surg* 1995;19:496-500.

65. Miller BA, Ries LAG, Hankey BF, Kosary CL, Edwards BK. Cancer Statistics Review. National Cancer Institute;1992; 23:1-9
66. 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,
67. Maguire A, Porta M, Sanz-Anquela JM et al. Sex as a Prognostic factor in gastric Cancer. *Eur J Cancer* 1996;32:1303-9.
68. 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
69. Brown LM, Swanson. CA, Gridley G, Swanson GM, Schoenberg JB, Greenberg RS. Adenocarcinoma of the esophagus: role of obesity and diet. *J Natl Cancer Inst*;1995; 4:85-92
70. Kabat GC, Ng SK, Wynder EL. Tobacco, alcohol intake, and diet in relation to adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Cancer Causes Control*; 1993;4:123-32
71. Kajiyama Y, Tsurumaru M, Udagawa H. Prognostic factors in adenocarcinoma of the gastric cardia: Pathologic stage analysis and multivariate regression analysis. *J Clin Oncol*; 1997;15:20 15-2021
72. Yokota T, Ishiyama S, Saito T et al. Is Tumor Size a Prognostic Indicator for gastric Carcinoma? *Anticancer Res* 2002;22:3673-7.
73. Salvon-Harman IC, Cady B, Nikujasson S, Khettry U. Stone MD, Lavin P. Shifting proportions of gastric adenocarcinomas. *Arch Surg*; 129:381-9, 1994.
74. Inoue K, Nakane Y, Michiura T, et al. Histopathological grading does not affect survival after RO surgery for gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2002; 28:633-6.
75. Samson PS, Escovidal LA, Yrastorza S et al. Re-study of Gastric Cancer: Analysis of Outcome. *World J Surg* 2002;26:428-33.

76. Tanaka A, Watanabe T, Okuno K, Yasutomi M. Perineural invasion and predictor of recurrence of gastric cancer. *Cancer*, 1994;73(3):550-5.
77. 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.
78. Bando E, Yonemura Y, Taniguchi K et al. Outcome of Ratio of Lymph Node Metastasis in Gastric Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2002;9:775-84
79. Allgayer H, Heiss M, Schildberg W, Prognostic Factors in Gastric Cancer. *Br J Surg* 1997;84:1651-60
80. Maehara Y, Kakeji Y, Koga T et al. Therapeutic Value of Lymph Node Dissection and Clinical Outcome for Patients With Gastric Cancer. *Surgery* 2002;31: S85-91.
81. Zwicker JI¹, Liebman HA, Neuberger D, Lacroix R, Bauer KA, Furie BC, Furie B. Tumor-derived tissue factor-bearing microparticles are associated with venous thromboembolic events in malignancy. *Clin Cancer Res*. 2009 Nov 15;15(22):6830-40. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0371. Epub 2009 Oct 27.
82. Gordon SG, Franks JJ, Lewis B. Cancer procoagulant A: a factor X activating procoagulant from malignant tissue. *Thromb Res*. 1975 Feb;6(2):127-37.
83. Ay C¹, Simanek R, Vormittag R, Dunkler D, Alguet G, Koder S, Kornek G, Marosi C, Wagner O, Zielinski C, Pabinger I. High plasma levels of soluble P-selectin are predictive of venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Blood*. 2008 Oct 1;112(7):2703-8. doi: 10.1182/blood-2008-02-142422. Epub 2008 Jun 6.
84. Mulcahy HE¹, Duffy MJ, Gibbons D, McCarthy P, Parfrey NA, O'Donoghue DP, Sheahan K. Urokinase-type plasminogen activator and outcome in Dukes' B colorectal cancer. *Lancet*. 1994 Aug 27;344(8922):583-4.

85. Kılınçalp S¹, Ekiz F, Başar O, Ayte MR, Coban S, Yılmaz B, Altınbaş A, Başar N, Aktaş B, Tuna Y, Erbiş H, Uçar E, Erarslan E, Yüksel O. Mean platelet volume could be possible biomarker in early diagnosis and monitoring of gastric cancer. *Platelets*. 2013 Mar 28. [Epub ahead of print]
86. Kurt M¹, Onal IK, Sayilir AY, Beyazit Y, Oztas E, Kekilli M, Turhan N, Karaman K, Akdogan M. The role of mean platelet volume in the diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease. *Hepatogastroenterology*. 2012 Jul-Aug;59(117):1580-2. doi: 10.5754/hge10444
87. Selcukbiricik F¹, Buyukunal E, Tural D, Ozguroglu M, Demirelli F, Serdengeçti S. Clinicopathological features and outcomes of patients with gastric cancer: a single-center experience. *World J Gastroenterol*. 2013;19(14):2154-61. doi: 10.3748/wjg.v19.i14.2154.
88. Duell EJ¹, Travier N, Lujan-Barroso L, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Palli D, Krogh V, Mattiello A, Tumino R, Sacerdote C, Rodriguez L, Sanchez-Cantalejo E, Navarro C, Barricarte A, Dorronsoro M, Khaw KT, Wareham N, Allen NE, Tsilidis KK, Bueno-de-Mesquita HB, Jeurnink SM, Numans ME, Peeters PH, Lagiou P, Valanou E, Trichopoulou A, Kaaks R, Lukanova-McGregor A, Bergman MM, Boeing H, Manjer J, Lindkvist B, Stenling R, Hallmans G, Dahm CC, Overvad K, Olsen A, Tjonneland A, Bakken K, Lund E, Jenab M, McCormack V, Rinaldi S, Michaud D, Mouw T, Nesi G, Carneiro F, Riboli E, González CA. Menstrual and reproductive factors, exogenous hormone use, and gastric cancer risk in a cohort of women from the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol*. 2010 Dec 15;172(12):1384-93. doi: 10.1093/aje/kwq321. Epub 2010 Nov 4.
89. Freedman ND¹, Chow WH, Gao YT, Shu XO, Ji BT, Yang G, Lubin JH, Li HL, Rothman N, Zheng W, Abnet CC. Menstrual and reproductive factors and gastric cancer risk in a large prospective study of women. *Gut*. 2007 Dec;56(12):1671-7. Epub 2007 Jul 12.

90. Tural D, Selçukbiricik F, Akar E¹, Serdengeçti S, Büyükcinal E Gastric cancer: a case study in Turkey. *J Cancer Res Ther.* 2013 Oct-Dec;9(4):644-8. doi: 10.4103/0973-1482.126466.
91. Ishigami S¹, Natsugoe S, Hokita S, Che X, Tokuda K, Nakajo A, Iwashige H, Tokushige M, Watanabe T, Takao S, Aikou T. Clinical importance of preoperative carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 levels in gastric cancer. *J Clin Gastroenterol.* 2001 Jan;32(1):41-4.
92. Polat E¹, Duman U², Duman M³, Derya Peker K⁴, Akyuz C⁵, Fatih Yasar N⁶, Uzun O⁷, Akbulut S⁸, Birol Bostanci E⁹, Yol S¹⁰. Preoperative serum tumor marker levels in gastric cancer. *Pak J Med Sci.* 2014 Jan;30(1):145-9. doi: 10.12669/pjms.301.3968.
93. Marrelli D¹, Pinto E, De Stefano A, de Manzoni G, Farnetani M, Garosi L, Roviello F. Preoperative positivity of serum tumor markers is a strong predictor of hematogenous recurrence of gastric cancer. *J Surg Oncol.* 2001 Dec;78(4):253-8.
94. Uchiyama T¹, Matsumoto M, Kobayashi N. Studies on the pathogenesis of coagulopathy in patients with arterial thromboembolism and malignancy. *Thromb Res.* 1990 Sep 15;59(6):955-65.
95. Thompson CB¹, Jakubowski JA. The pathophysiology and clinical relevance of platelet heterogeneity. *Blood.* 1988 Jul;72(1):1-8.
96. Aksoy S, Kilickap S, Hayran M, Harputluoglu H, Koca E, Dede DS, et al. Platelet size has diagnostic predictive value for bone marrow metastasis in patients with solid tumors. *Int J Lab Hematol.* 2008;30:214–219.
97. Mutlu H¹, Artis TA, Erden A, Akca Z. Alteration in mean platelet volume and platicrit values in patients with cancer that developed thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2013 Jun;19(3):331-3. doi: 10.1177/1076029611433644. Epub 2012 Feb 16.
98. Kario K¹, Matsuo T, Nakao K. Cigarette smoking increases the mean platelet volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis. *Clin Lab Haematol.* 1992;14(4):281-7.

99. Arslan E¹, Yakar T, Yavaşoğlu I. [The effect of smoking on mean platelet volume and lipid profile in young male subjects]. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2008 Dec;8(6):422-5.
100. Papanas N¹, Symeonidis G, Maltezos E, Mavridis G, Karavageli E, Vosnakidis T, Lakasas G. Mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Platelets.* 2004 Dec;15(8):475-8
101. Coban E¹, Ozdogan M, Yazicioglu G, Akcıt F. The mean platelet volume in patients with obesity. *Int J Clin Pract.* 2005 Aug;59(8):981-2.
102. Hong J¹, Min Z, Bai-Shen P, Jie Z, Ming-Ting P, Xian-Zhang H, Xiao-Ke H, Lan-Lan W, Xin Z, Wei G, Rui Q, Wen-Xiang C, Xin-Zhong W, Yue-Yun M, Hong S. Investigation on Reference Intervals and Regional Differences of Platelet Indices in Healthy Chinese Han Adults. *J Clin Lab Anal.* 2014 Jan 3. doi: 10.1002/jcla.21721. [Epub ahead of print]

7. ÖZET

MİDE KANSERİNDE MPV VE MPV/PC ORANININ PROGNOZA ETKİSİ

Mide kanseri dünyada %9.4 mortalite ile kansere bağlı ölümlerin en sık nedenlerindedir. Son yıllarda insidansı giderek azalmaktadır. Bu azalma da özellikle mide kanserinde risk faktörü olarak HP, diyet ve çevresel faktörlerin tanımlanması etkilidir. Bu azalmaya rağmen halen Türkiye de kansere bağlı ölümlerde 2. sıradadır. Mide kanserinde evre en önemli prognostik faktör olup, erken tanı mortalitenin azalmasında ana etkindir.

Trombosit volüm belirteçleri rutin kan sayımında bakılabilen ve ucuz parametrelerdir ve bu parametreler MPV ve PDW den oluşmaktadır. Trombosit boyutu bu parametreler ile değerlendirilmekte ve boyut ile trombosit aktivitesi korelasyon göstermektedir. Boyutu artan trombositler küçük olanlara göre daha aktiftir ve MPV deki artış ateroskleroz ve kardiyovasküler olaylarla ilişkilendirilmiştir. Birçok çalışma MPV deki artışın serebro ve kardiyovasküler olaylarda prognozla yakından ilişkili olduğunu göstermiştir. Tümörün büyümesi, invazyonu ve metastazı için koagülasyon sistemi aktive olmaktadır. Trombosit aktivasyonu koagülasyon sisteminin ana faktörlerdendir. Bu da MPV değerinin malignitelerde prognostik faktör olabileceğini düşündürmüştür. Birçok çalışma malignitelerde MPV nin anlamlı yükseldiğini göstermiştir.

Çalışmamızdaki amaç MPV ve MPV/PC oranının mide kanserinde kontrol grubuna göre ve TNM evrelerine göre anlamlı yükseklik olduğunu göstermektir. Çalışmaya 92 mide kanseri, 29 kontrol grubu hastası alınmıştır.

Mide kanseri ile takip edilen hastaların operasyon öncesi ve metastatik hastaların kemoterapiden 1 ay önceki veya sonraki MPV, MPV/PC değerleri kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve anlamlı düşük bulunmuştur. Evre 1 de ortalama MPV 8.66 fL, evre 2 de 8.25 fL, evre 3 de 7.59 fL, evre 4 de ise 8.56 fL ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş fakat korelasyon gösterilememiştir. Çalışmamızda MPV değerinin anlamlı düşük bulunması ve evreler arasında anlamlı fark olmasına rağmen, evre ile korelasyon göstermemesi ve daha önceki çalışmalarda anlamı yüksek bulunmasından dolayı bu parametrelerin prognoza katkısı olmayacağını düşündürmüştür.

Anahtar kelimeler: Mide Kanseri, MPV ve MPV/PC oranı

8. SUMMARY

PROGNOSTIC IMPACT OF MEAN PLATELET VOLUME AND PLATELET VOLUME / PLATELET COUNT RATIO IN GASTRIC CANCER

Gastric cancer is one of the most common cancers worldwide and mortality %9.4 in world. The worldwide incidence of gastric cancer has declined rapidly over the recent few decades. Part of the decline may be due to the recognition of certain risk factors such as *H. pylori* and other dietary and environmental risks. Although it is the second cause of cancer-related deaths in Turkey. Tumour stage is the most important factor for prognosis in gastric cancer. Also early diagnosis of gastric cancer is fundamental in decreasing the mortality rates.

Platelet volume indices, mean platelet volume (MPV) and platelet distribution width (PDW), are a group of parameters which are inexpensive and derived from routine blood counts. Platelet size correlates with platelet activity and can be assessed by platelet volume indices. Larger platelets are more thrombogenic and active than smaller ones, increased MPV is related with atherosclerosis and cardiovascular disease. Several reports have shown that an elevation of MPV is closely associated with the severity and prognosis of cerebro- and cardio-vascular disorders. Activation of coagulation system might be important in tumour growth, invasion and metastasis. Also Platelet activation is one of the main factor for coagulation and it has been shown that MPV level may be prognostic factor in gastric cancer. Several studies showed that MPV increased in malignancy.

The aim of this study is to examine whether MPV would be a useful marker for differentiating gastric cancer patients from healthy controls and TNM stages. 92 gastric cancer patients and 29 healthy subjects included into the study. MPV level was significantly lower in pre-operative and not received chemotherapy gastric cancer patients compared to healthy subjects. MPV values in stage, stage 1 disease mean MPV; 8.66 fL, stage 2 disease; 8.25 fL, stage 3 disease; 7.59 fL, stage 4 disease 8.56 fL. We found statistically significant difference between MPV and TNM stages but no correlation between MPV and stage. In conclusion, We suggested that changes in MPV values not available for use prognostic factor in gastric cancer because no correlation between MPV and stage; and previous studies showed that MPV significantly increase in gastric cancer.

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı : HÜLYA

Soyadı : YILMAZ

Doğum Yeri ve Tarihi : İSKİLİP/ÇORUM-29/09/1984

Eğitimi :

1995-1998 Yalçın Eskiyanan İlköğretim Okulu, Ankara

1998-2002 Gazi Anadolu Lisesi, Ankara

2002-2008 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

2008-2013 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimi, Ankara

Yabancı Dili : İngilizce

e-mail : drhulyay@hotmail.com