

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
MEDİKAL ONKOLOJİ KLİNİĞİ
ŞEF: PROF. DR. MUSTAFA ALTINBAŞ

MİDE KANSERİNDE TANI ANINDAKİ EVRE İLE PATOLOJİK ALT TİP
VE LOKALİZASYONUN İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gökşen İnanç İMAMOĞLU

ANKARA 2011

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

MEDİKAL ONKOLOJİ KLİNİĞİ

ŞEF: PROF. DR. MUSTAFA ALTINBAŞ

**MİDE KANSERİNDE TANI ANINDAKİ EVRE İLE PATOLOJİK ALT TİP
VE LOKALİZASYONUN İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gökşen İnanç İMAMOĞLU

ANKARA 2011

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübesi ile meslekte yetişmemizde büyük emekleri olan Klinik Şefimiz Sayın Prof. Dr. Mustafa Altınbaş'a, değerli bilgilerinden yararlandığım Başasistanımız Sayın Uz. Dr. Dilşen Çolak'a, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Asistan arkadaşlarıma, Kliniğimiz Hemşire ve Yardımcı Sağlık Personeline, ömür boyu benden desteğini esirgemeyen aileme, en içten teşekkürlerimi sunuyorum...

İÇİNDEKİLER

SAYFA

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
Embriyoloji.....	3
Anatomi.....	4
Histoloji.....	6
MİDE TÜMÖRLERİ.....	9
Epidemiyoloji.....	9
Etyoloji.....	10
Patoloji.....	17
Klinik Belirti ve Bulgular.....	29
Tanı.....	30
Evreleme.....	31
Tedavi.....	41
MATERYAL VE METOD.....	57
BULGULAR.....	58
TARTIŞMA.....	67
ÖZET.....	73
KAYNAKLAR.....	75

ŞEKİLLER ve TABLOLAR

Şekil 1. Mide kanseri patogenezi

Şekil 2. Mide adenokanseri tiplerinin patogenezi

Şekil 3. Olguların lokalizasyona göre dağılımı

Şekil 4. Olguların patolojik tipe göre dağılımı

Şekil 5. Olguların evrelere göre dağılımı

Şekil 6. Olguların lokalizasyon ve evre arasındaki dağılımı

Şekil 7. Olguların patoloji ve evre arasındaki dağılımı

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflaması

Tablo 2. Olguların demografik ve klinik özellikleri

Tablo 3. Cinsiyete göre olguların lokalizasyon ve patoloji yönünden dağılımı

Tablo 4. Cinsiyete göre olguların evreler yönünden dağılımı

Tablo 5. Lokalizasyon ve patolojiye göre olguların yaş ortalamaları

Tablo 6. Yaş ile evre arasındaki korelasyon katsayısı ve önemlilik düzeyi

Tablo 7. Lokalizasyona göre olguların evreler yönünden dağılımı

Tablo 8. Patolojiye göre olguların evreler yönünden dağılımı

Tablo 9. Olguların lokalizasyon ve patolojiye göre dağılımı

Tablo 10. Evrelere göre lokalizasyon ve patoloji dağılımı

GİRİŞ VE AMAÇ

Mide kanseri, dünya genelinde dördüncü en sık görülen ve ikinci sıklıkta kansere bağlı ölüme yol açan bir hastalıktır. Hastalığın etyopatogenezinde, diyet, Helikobakter pilori (H. pilori) enfeksiyonu gibi çevresel faktörler ile genetik yatkınlık gibi bireysel faktörlerin etkileşimi başlıca rol oynamaktadır.

H. pilori enfeksiyonlarının kronik gastrit ve duodenal ülserle neden olduğunun gösterilmesi, eradikasyon sonrası hastalık belirtilerinin düzelmesi ve rekürrenslerin azalması benign gastrik hastalıklardaki rolünü kesinleştirmiştir. Benzer şekilde, H. pilori enfeksiyonunun midede atrofik gastrit ve intestinal metaplazi gibi prekanseröz lezyonların gelişimiyle de yakın ilişkisi olduğu anlaşılmıştır. Bazı mide kanseri tiplerinin H. pilori enfeksiyonu ile başlayarak yüzeysel gastrit, kronik atrofik gastrit, intestinal metaplazi, displazi ve son olarak adenokansere giden bir süreçte geliştiği düşünülmektedir.

Midenin geniş lümenli bir organ olmasına bağlı olarak semptomların baskılanabilmesi ve diğer benign hastalıklarla benzerlik göstermesi nedeniyle, mide adenokarsinomları tanı anında ileri evrelerde saptanmaktadır ve bu nedenle sağkalım oranı oldukça düşüktür. Mide kanserinde erken tanı sağkalım oranını artıracaktır. Bu da çalışmaları etyolojik faktörlerin, patogenezin ve gastrik karsinogenezdeki genetik mekanizmaların üzerine yoğunlaştırmıştır.

Mide kanseri prognozuna etki eden diğer önemli etkenler, hastalığın patolojik tipi ve diferansiasyon derecesidir. İntestinal tip ve iyi diferansiye mide adenokanserlerinde yüksek sağkalım oranları görülmektedir.

Mide kanseri prognozunda önemli olan bu etkenlerin kanserin midedeki lokalizasyonu ile ilişkisinin olup olmadığı sorusuna cevap aramak üzere kliniğimizde mide kanseri nedeniyle tedavi gören hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastalığın yerleşim yeri, patolojik tipi ve tanı anındaki evreleri kaydedilerek, bu parametrelerin birbirleriyle ne ölçüde bağlantılı olduğu istatistiksel yöntemler kullanılarak değerlendirildi.

GENEL BİLGİLER

1. Embriyoloji

Mide embriyonik yaşamda ön barsağın distal kısmından gelişen endoderm kaynaklı bir gastrointestinal sistem organıdır. Embriyo gelişiminin birinci ayına kadar faringeal bir yapıda olan ön barsağın kaudal kısmın uzaması ile özofagus ve onun hemen bitişiğinde mide oluşur. Dördüncü haftadan itibaren embriyo 7 mm iken, ön barsağın fusiform genişlemesi şeklinde mide belirir. Genişlemiş boru şeklindeki mide ön ve arka mezenterler tarafından yerinde asılı tutulur. Daha sonraki haftalarda midenin şekli ve pozisyonu, duvarının değişik bölgelerdeki farklı büyüme hızı ve çevresindeki organların pozisyonlarında meydana gelen değişiklikler sonucu önemli ölçüde farklılaşma gösterir. Altıncı ve yedinci haftalarda mide, arka mezenterik kenarın ön mezenterik kenara göre daha fazla büyümesi sonucunda uzun eksen etrafında saat yönünde 90 derece dönerek sol tarafı öne ve sağ tarafı da arkaya bakar hale gelir. Bu dönüş sırasında midenin arka duvarı, ön duvardan daha hızlı büyür ve bu olay büyük ve küçük kurvaturaların oluşumuyla sonuçlanır. Buna bağlı olarak özofagusun sol ve sağ yanında seyreden nervus vaguslar yer değiştirerek sol vagus öne, sağ vagus arkaya geçer. Midenin ön-arka eksen etrafında rotasyon yapmasının bir sonucu olarak dorsal mezogastrium aşağı istikamette balonlaşır ve büyük omentumu (omentum majus) oluşturur. Küçük omentum (omentum minus) ise ventral mezogastriumdan gelişir. Mukozal ve submukozal gelişim ise 8. ve 9. haftalar civarında görülür. Diğer gastrointestinal sistem organlarının aksine herhangi bir villus oluşumu görülmez ancak gastrik girinti adı verilen yapılar göze çarpar. Onuncu haftada pilor ve kardiyada pariyetal hücreler ortaya çıkar. Bununla birlikte, intrinsek faktörün 11. haftadan sonra ortaya çıktığı ve giderek pariyetal hücrelerin sayısına

paralel olarak arttığı bilinmektedir. Esas hücreler ise 12-13. haftalar civarında ortaya çıkar ancak pepsinojen içermeye başladığı dönem olan doğum anına kadar görüntülenemez. Yenidoğanda mide tamamen gelişmiştir ve erişkininkine benzer yapıdadır. Asit salgısı 32. hafta civarında başlar (1).

2. Anatomi

Mide, epigastrium ve sol hipogastrium bölgelerinde, özofagus ile duodenum arasında yer alır ve sindirim kanalının en geniş yeridir. Tubuler yapıda ve J şeklindedir. Kardiya, fundus, korpus, antrum ve pilor olmak üzere beş anatomik bölgeye ayrılır. Kardiya, gastroözofagiyal bileşkenin 1–3 cm yakınındaki bölgedir. Fundus, gastroözofagiyal birleşim düzeyinin yukarısında yer alır, havayla doludur ve diafragma ile komşuluk gösterir. Korpus, midenin en büyük bölümüdür, insisura angularise kadar uzanır. Fundus ile korpus arasında belirgin bir sınır bulunmaz. Fundus ile pilor arasındaki geniş kanal antrum olarak adlandırılır. En distalde yer alan pilor, pilor kanalı ve pilor sfinkteri olmak üzere iki bölgeye ayrılır. Pilor kanalı 1–2 cm uzunluğunda dar bir kanaldır. Pilor sfinkteri ise gerçek bir sfinkter olmayıp düz kastan yapılmıştır (2,3).

Midenin süperomedyal sınırı küçük kurvatur, inferolateral sınırı büyük kurvaturdur. Yukarısında özofagiyal sfinkter, aşağıda ise pilor sfinkteri olmak üzere iki sfinkter ile sınırlandırılmış ve kontrol altına alınmıştır. Özofagiyal sfinkter, kardiyanın hemen üzerindeki yüksek basınçtan koruyan gerçek bir sfinkter mekanizması ile çalışır ve dinlenme halinde iken kapalıdır. Yukardan peristaltik dalga geldiğinde açılarak alınan gıdaların mideye geçmesine izin verir. Yutma ve dinlenme esnasında mide içeriğinin özofagusa kaçmasına da engel olur. Pilorik sfinkter, midenin boşalmasını engellediği gibi duodenumdaki içeriğin de mideye kaçmasını önlemektedir. Mide içeriği, duodenuma geçmeden önce salgılanan enzimlerle kimus yapısına getirilir. Midede

belli bir süre kalan ve kimus formasyonuna gelen gıdalar, pilorun gevşemesiyle duodenuma geçer (2).

Mide mukozasında plika gastrika denilen kalın plikalar vardır. Bunlar genellikle midenin uzun eksenine paralel olarak uzanır ve mide yüzeyinin genişlemesini sağlamaktadır. Mide dolarak genişlediği zaman plikalar düzleşir ve midenin hacmi büyür. Fundus ve korpus mukozasındaki plikalar özellikle büyük kurvaturda daha belirgin, antrumdaki plikalar daha düz yapıdadır (2).

2.1. Midenin Arterleri

Midenin arterleri, çölyak trunkusdan köken almaktadır. Çölyak trunkus, yaklaşık 1 cm uzunluğunda ve ortalama 1-2 cm genişliğindedir. Sol gastrik arter, splenik arter ve ana hepatik arter olmak üzere üç dala ayrılır. Mide, çölyak trunkusun her üç dalından da damarlanmaktadır. Küçük kurvaturda, sol gastrik arter (çölyak trunkusun dalı) ve sağ gastrik arter (ana hepatik arterin dalı), büyük kurvaturda, sağ gastroepiploik arter (gastroduodenal arterin dalı), sol gastroepiploik arter ve kısa gastrik arter (splenik arterin dalları) mideyi besler. Bu arterlerden ayrılan dallar kas lifleri arasına girer, daha sonra da submukozaya giderek zengin bir ağ oluşturur (2).

2.2. Midenin Venleri

Midenin venleri, genellikle arterlerine eşlik eder ve aynı arterlerde olduğu gibi dağılım yapar. Ana venöz dönüş yolu ile portal sisteme açılır. Kardiya bölümündekiler de özofagusun venleri ile anastomoz yapar (2).

2.3. Midenin Lenf Drenajı

Mukozada derin interglandüler bölgeden başlayan lenfatik damarlar önce submuköz lenfatik ağları, sonra kas tabakasından geçerek subseröz ağları ve serozayı da geçerek mide dışı lenf yollarını meydana getirir. Mide dışı lenf yolları mide arter ve venlerine komşu olarak seyreder. Mide dışı lenfatik kanallar midenin yakın

evresindeki lenf bezlerine, oradan mide arterleri etrafındaki lenf bezlerine, daha sonra ölyak lenf bezlerine ve en sonunda aort çevresindeki lenf bezlerine ulaşır. Midenin üst kısmı ve kardiyanın submukozal lenfatik damarlanması ile özofagusun alt kısmının submukozal lenfatik damarlanması arasında anastomozlar bulunmaktadır. Bu nedenle, midenin proksimal kanserleri özofagusa ilerleyebilir. Antrumda yer alan kanserlerde ise submukozal lenfatik drenaja bağlı duodenum yayılımı görülmeyebilir. Duodenum tutulması, daha ziyade subseröz lenfatikler aracılığı ile olur. Bu durum, erken dönem mide kanserindeki lenfatik metastazın yönelimi açısından önem taşımaktadır (2).

2.4. Midenin Sinirleri

Midenin innervasyonu, sempatik ve parasempatik sinirlerden sağlanmaktadır. Sempatik sinir lifleri ölyak pleksusdan, parasempatik sinir lifleri vagal sinirden gelir. Sol vagusun lifleri torakal özofagusun ön yüzünde, sağ vagusun lifleri de arka yüzünde dağılarak ön ve arka pleksusu oluşturur. Buradan doğan lifler özofagusa komşu olarak seyrederek özofagiya hiyatusdan karın boşluğına geçerek midedeki dağılımını yapar. Serozal yüzde sinir pleksusları bulunmaz. Bu sinirler submukozadaki Meissner plexuslarında ve muskuler tabakadaki Auerbach pleksuslarında yoğunlaşır (2).

3. Histoloji

Midenin histolojik yapısı, tüm sindirim kanalında olduğu gibi 4 genel katmandan oluşmaktadır. Bunlar; Mukoza, submukoza, muskularis propria (veya eksterna) ve seroza'dır.

3.1. Mukoza

Mide mukozası üç tabakadan oluşur: Yüzey epiteli, lamina propria, muskularis mukozası.

Yüzey Epiteli: Tüm mide mukozasını kaplayan yüksek kolumnar yapıdadır. Mukus ve bikarbonat sekresyonu ile kalın bir jel tabakası oluşturarak, midneyi endokrin hücreler tarafından salgılanan kuvvetli asidin etkisinden korur. Bu mukus, PAS boyası ile pozitif boyanma gösteren nötral müsinöz yapıdadır. Yüzey epiteli lamina propria içine uzanarak foveolaları oluşturur. Aside karşı korumada, yüzey ve foveolar hücrelerin etrafındaki sıkı bağlantıların da katkısı bulunmaktadır. Histolojik olarak mide mukozası kardiyak, fundik ve pilorik olmak üzere 3 tiptir (3,4).

Kardiyak ve Pilorik Mukoza: Kardiyak ve pilorik glandlar mukus sekrete eden kolumnar hücrelerdir. Az sayıda endokrin hücre de içermektedir. Her iki bölgede de foveolalar mukozal kalınlığın yaklaşık olarak yarısını tutar. Geçiş bölgelerinde oksintik ve esas hücreler bulunabilir. Kardiyak glandlar tek tük mukus sekrete eden kistik yapılar oluşturabilir. Pilorik glandlar sadece nötral müsin salgımlarken, kardiyak glandlar nötral müsin ek olarak küçük bir miktar sialomüsin de salgılar (3).

Fundus ve Korpus Mukozası: Foveolalar, bu bölgelerde mukozal kalınlığın dörtte birinden daha azını oluşturur. Midenin temel fonksiyonunu sağlayan hücreler bu bölgede yer almaktadır. Esas hücreler (zimojen hücreler): Glandların bazal bölgesinde yer alırlar. Pepsinojen içeren zimojen granülleri bulunur. Pariyetal hücreler: İstmik bölgede bulunur. Asit (HCl) ve B12 vitamininin intestinal absorpsiyonu için gerekli intrinsik faktör salgımlarlar. Müköz boyun hücreleri: Boyun bölgesindeki mitotik aktif kök hücrelerden gelişirler, mukozal proliferasyon ve rejenerasyon gibi major fonksiyonlara sahiptirler. İstmik bölgede, pariyetal hücrelerin arasında tek tek ya da küçük gruplar halinde bulunur. Bu hücreler nötral ve asidik müsin, özellikle sialomüsin üretir. Endokrin hücreler: Antrum bölgesinde, bütün endokrin hücrelerin %50'si, gastrin üreten G hücreleridir. Yüzde 30'u, serotonin üreten enterokromafin (ECL) hücreler ve %15-20'si, somatostatin üreten D

hücreleridir. Fundus mukozasındaki endokrin hücrelerin büyük bir kısmı enterokromafin benzeri hücrelerdir. Bunlar histamin sekrete etmektedir (3,4).

Lamina Propria: Epitelyal tabakanın tabanını oluşturan bazal membran altında, kollajen ve elastik liflerden oluşan ve yapısal destek sağlayan bir tabakadır. Fibroblastlar, histiyositler, plazma hücreleri ve lenfositleri içeren çok sayıda hücre tipleri içerir. Lenfositler, çoğunlukla IgA üreten B hücreleridir. Yine bu bölge, kapillerler, arterioller, lenfatikler ve non-miyelinize sinir lifleri de içermektedir (3,4).

Muskularis Mukoza: Mukozanın alt sınırını oluşturur. İçte sirküler, dışta longitüdünal yapıda ince düz kas bandlarından oluşan bir tabakadır (4).

3.2. Submukoza

Muskularis mukoza ve muskularis propria arasında, yoğun elastik lifler bulunduran gevşek bir bağ dokusudur. Arterler, venler, lenfatikler ve Meissner'in otonomik sinir pleksusu burada bulunur (3).

3.3. Muskularis Propria

Her biri farklı planlar oluşturan üç düz tabaka katmanından meydana gelir. En içte oblik, ortada sirküler ve en dışta da longitüdünal düz kas tabakası vardır. Sirküler ve longitüdünal tabaka arasında myenterik (Auerbach's) sinir pleksusu mevcuttur (3).

3.4. Seroza

Mide duvarının en dışında bulunan ince bir tabakadır ve mezotelyal hücrelerden oluşur (3).

MİDE TÜMÖRLERİ

1. Epidemiyoloji

Mide kanseri, dünya genelinde dördüncü en sık görülen ve ikinci sıklıkta kansere bağlı ölüme yol açan bir hastalıktır. Bazı ülkelerde birinci sırada görülmekte ve insidansı ülkeler arasında değişiklik göstermektedir. Hastalığın coğrafi dağılımı farklılıklar gösterir ve bazı bölgeler yüksek ve düşük riskli olarak sınıflandırılabilir (5).

Yüksek riskli bölgeler; Doğu Asya, Güney Amerika, Doğu Avrupa ve eski Sovyetler Birliği ülkeleridir. Özellikle Japonya, Kore, Çin, Kosta Rika, Kolombiya ve Belarus gibi bazı ülkelerde mide kanseri sıklığı diğer ülkelere göre daha fazladır. Düşük riskli bölgeler; Kuzey Amerika, Kuzey Avrupa, çoğu Afrika ülkesi ve Güney-Batı Asya ülkeleridir. İnsidansın en düşük olduğu ülkeler; İsrail, Kuveyt, Uganda ve Hindistan'dır (6). Türkiye'de erkeklerde ve kadınlarda beşinci en sık görülen kanserdir ve insidansı 9.92/100.000'dir (7). Japonya'da, erkekler arasında en sık görülen kanser tipidir. Afrika'nın pek çok bölgesinden, Kuzey Amerika'dan daha fazla görülmektedir (8). ABD'de 2010 yılı içerisinde 21.000 yeni tanı konmuş hasta ve 10.570 mide kanserine bağlı ölüm vakası bildirilmiştir (9). Avrupa'da insidansı giderek azalmakla birlikte, altıncı en sık görülen ve dördüncü en sık kansere bağlı ölüme neden olan kanser tipi olma özelliğine sahiptir (10).

İlginç olarak, yüksek riskli bölgelerden düşük risk bölgelerine göç eden topluluklarda, ikinci jenerasyondan itibaren göç eden toplumdaki mide kanseri riski yerel toplumun risk düzeyine düşmektedir. Bunun aksine, düşük riskli bölgelerden yüksek insidansa sahip bölgelere göç edenlerde ise artış göstererek yaşadıkları ülkenin ortalamasına benzemektedir (6,11). Bazı ülkelerde kırsal alanda mide kanseri riski daha yüksek iken kentleşmeyle birlikte bu risk azalmaktadır. Coğrafi farklılığın yanı sıra,

sosyoekonomik durum ile mide karsinomu sıklığı arasında belirgin bir ilişki vardır. İnsidans ve mortalite düşük sosyoekonomik sınıfta üst sınıftan daha yüksektir (12). Asya ülkelerinde gözlenen yüksek insidans ve mortalite oranlarında diyetle ilgili faktörlerin, özellikle tuzlu ve nitratlı besin tüketiminin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Aşırı tuz tüketimi midede irritasyona ve atrofik gastrit gelişimine yol açmakta, hücre replikasyonunu artırarak nitratların mutajenik etkilerini potansiyelize etmektedir (13,14).

Mide kanserleri radyoterapi ve kemoterapiye az duyarlı olup, cerrahi tedavi erken tanı konulduğunda küratif olabilecek tek seçenektir. Ancak, batı ülkelerinde mide kanserinin ağırlıklı olarak ileri evrede görülmesi nedeniyle, yapılan cerrahi tedavi sadece palyatif kalmakta ve sadece hastalığın gerçek evrelemesini sağlamaktadır. Japonya'da ise daha erken dönemde, daha genç kişilerde ve daha sağlıklı hastalarda teşhis edilmektedir. Günümüzde bu hastalığın insidansını ve mortalitesini azaltmanın yolu, etyolojik faktörlerin ve gastrik karsinogenezdeki genetik mekanizmaların bilinmesidir.

Mide kanserleri, büyük çoğunlukla adenokanser olarak görülmektedir. Bunlar da intestinal ve difüz tip olarak ikiye ayrılır ve her iki tip kanserde de en önemli etyolojik faktör H. pilori'dir (15). İntestinal tip adenokarsinomlar yüksek riskli bölgelerde, difüz tip adenokarsinomlar ise düşük riskli bölgelerde daha sıktır. Son yıllarda intestinal tip karsinom insidansında azalma görülürken, difüz tipin insidansı değişmemiştir (16).

2. Etiyoloji

2.1. Kişisel Faktörler

Cinsiyet: İntestinal tip mide kanseri erkeklerde kadınlara göre iki kat daha fazla görülmektedir. Difüz tipte ise bu oranlar birbirine yakındır. Genel olarak erkekler kadınlara göre bu hastalığa 1.2-2.5 kat daha fazla yakalanmaktadır (9).

Kan Grubu: Kan grubu A olan kişilerde, özellikle difüz tip mide kanseri görülme riski diğer kan gruplarına sahip olan kişilere göre daha yüksektir (17).

Aile Öyküsü: Mide kanserinin aile öyküsü olanlarda, olmayanlara göre daha fazla oranda görüldüğü ve bunun çoğunlukla difüz tipte olduğu bildirilmektedir (18).

Genetik: Onkogenlerin aşırı birikimi, tümör baskılayıcı genleri taşıyan kromozomlarda heterojenite kaybı (LOH) ve DNA replikasyonunda hataların olduğunu gösterilmiştir. Özellikle, c-met gibi bazı onkogenlerin aşırı birikimi, p53 geninin mutasyon ve allel kaybı nedeniyle inaktivasyonu, p27 kaybı, cyclin-E birikimi gibi genetik mutasyonların intestinal tip adenokanserde daha sık görüldüğü bildirilmektedir. Yine, APC (adenomatosis polyposis coli), DCC (deleted in colorectal carcinomas) gibi tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu, 1q heterojenite kaybı, p27 kaybı, nm23 azalması, TGF-beta tip-I reseptör birikimi, c-erb-B gibi büyüme faktörlerinin aşırı birikiminin ileri dönem intestinal tip adenokanserde görülebildiği gösterilmiştir. İyi diferansiye adenokanserlerin p73 genindeki heterojenite kaybı ve anormal birikimi ile ilişkili olduğu, buna karşın E-cadherin birikiminin, 17p mutasyonunun, p53 heterojenite kaybı ve mutasyonunun kötü diferansiye adenokanserlerde görülebileceği bildirilmektedir. Ayrıca, 1q, 1p, 5q, 7q, 12q, 13q, 17p, 18q gibi kromozomlardaki LOH'nin, mide malignitelerinde rolleri olduğu düşünülmektedir (19).

2.2. Çevresel Faktörler

Sosyoekonomik Durum: Midede kanser gelişme riski, düşük sosyoekonomik düzeyli topluluklarda daha fazla oranda görülmektedir (20). ABD'de siyahlarda beyazlara göre daha fazla görülme nedeninin ırksal faktörlerden ziyade sosyoekonomik duruma bağlı olduğu düşünülmektedir (9).

Diyet: Beslenme ile mide kanseri arasında net bir ilişki vardır. Mide kanserinin aşırı tuzlu beslenme ile ilişkili olduğu, buna karşın sebze ve meyve ağırlıklı beslenmenin koruyucu olduğu gösterilmiştir. Konserve ve tuzlanmış gıdaların tüketiminin, nitratlarla su kontaminasyonun midede metaplaziye yol açarak kanser gelişimi riskini artırabileceği belirtilmektedir. Yeşil, lifli sebzelerin alımı, askorbik asit (vit C), alfatokoferol (vit E), beta karoten ve selenyum içeren turuncgillerin tüketiminin antioksidan özelliklerinden dolayı riski azalttığı gösterilmiştir (5).

Helikobakter Piloni gastriti: H. pilori, mide kanseri etyopatogenezinde önemli bir role sahiptir ve karsinojenik etkisinin olduğu Dünya Sağlık Örgütü tarafından 1994 yılında kabul edilmiştir (21). Bazı çalışmalarda H. pilori ile kronik infekte olan kişilerde kardiya dışı mide karsinomu riskinin yaklaşık 6 kat arttığı gösterilmiştir (22). H. pilori, genellikle, çocukluk çağında alınır ve hayat boyu devam eden kronik gastrit oluşumuna yol açar. Helikobakter eradikasyonunun hastalığın insidansını azalttığı gösterilmiştir (23). Bu süreçte hastalık, multifokal atrofik gastrit, intestinal metaplazi, displazi ve karsinom gibi aşamalarla ortaya çıkabilir. Mide kanseri, H. pilori ile infekte olan kişilerin az bir kısmında görülmektedir. Bu durum, H. pilori'nin patojenitesi, konağın yatkınlığı, çevresel faktörler ve bunlar arasındaki ilişkiyle açıklanmaktadır (24).

H. pilori'ye karşı gelişen immün yanıtta birçok inflamatuvar mediatör rol alır. Bunlar IL-8 gibi kemokinler, IL-1, IL-6 ve tümör nekroz faktör-alfa gibi proinflamatuvar sitokinler ve IL-10 gibi immunosupresif peptidlerdir. Bunların etkileşimi sonucunda, mukozada polimorfonükleer lökositler, makrofajlar, T lenfositler ve B lenfositlerin infiltrasyonu ile giden inflamatuvar cevap ortaya çıkar. H pilori tarafından indüklenen CD11a/CD18 ve CD11b/CD18 lenfositleri ICAM-1 (intercelluler adhesion molecule) ile birleşir ve enfeksiyon alanına nötrofillerin göçüne ve yüzey epiteline yapışmasına neden olur.

Lamina propriaya infiltrate olan inflamatuvar hücreler, süperoksit ve hidroksil iyonları gibi reaktif oksijen radikallerinin (ROR) salınımına yol açarak mide epitelinde oksidatif stresin artmasına yol açar (21). Bu sürecin, epitel hücre bölünmesindeki artışa, programlanmış hücre ölüm oranının (apoptoz) bozulmasına ve oksidanların üretimini de içeren hücre siklus değişikliklerine yol açtığına inanılmaktadır. Bu durum, antioksidan faktörlerin azalmasına yol açarak hücre DNA'sında mutajenite olasılığını artırmakta ve karsinogenezi tetiklemektedir (16).

Cag A virülans faktörü pozitif olan H. pilori ile oluşan enfeksiyona karşı artmış antikor yanıtı bildirilmektedir. Bu hastalarda, artmış gastrit derecesi ile ilişkili olarak, atrofi ve intestinal metaplazi prevalansının daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Bu da artmış mide adenokarsinomu riski için iyi bir parametre olabilir (25). Konağa ait genlerde IL-1 beta polimorfizminin saptanması da H. pilori ile enfekte kişilerde artmış karsinom riskiyle ilişkilidir (21).

Radyasyon: Bazı araştırmalarda, iyonize radyasyonun mide kanser riskini 2–4 kat arttırdığını bildirilmiştir (12).

Alkol: Mide kanserine yakalanma riskinin alkol içenlerde, içmeyenlere göre 2 kat fazla olduğu bildirilmektedir (12).

Sigara: Bazı araştırmacılar, sigaranın mide kanseri riskini artırdığını ve bunun tüketilen sigara miktarı ile ilişkili olduğunu belirtirken, diğerleri sigaranın doğrudan etkili olduğunu ve riskin miktara bağlı olmadığını bildirmektedir. Sigara ile alkolün birlikte tüketildiğinde mide kanseri gelişiminin, kullanmayanlara göre 5 kat daha fazla görüldüğü bildirilmektedir (26).

Meslek: Bazı meslek gruplarında mide kanseri insidansının yüksek olduğu bildirilmektedir. Özellikle maden, kömür, tekstil, seramik, metal endüstrisi, boya, kimya, lastik ve petrol sanayisi bu meslekler arasında sayılabilir. Bu iş kollarında

Çalışanlar, asbest, poliaromatik hidrokarbon ve nitröz amin gibi karsinojenlere maruz kalmakta ve bunun da, kişisel risk faktörleri olan bireylerde kanser gelişimini tetiklediği düşünölmektedir (27).

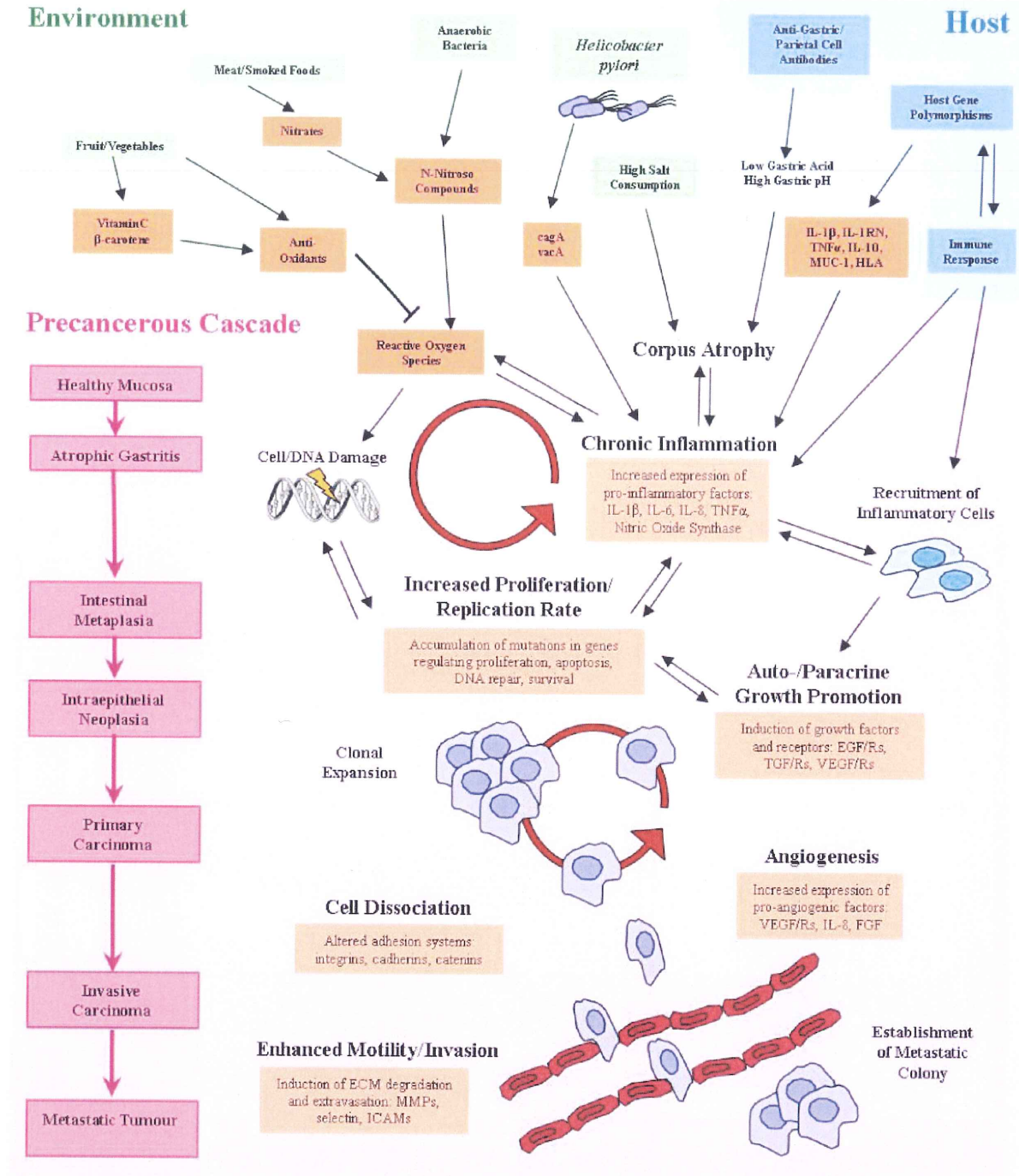
Pernisiyöz Anemi: Pernisiyöz anemi'si olan hastaların uzun dönem takiplerinde mide kanseri ve gastrik karsinoid tümörlerin görölme riskinin daha fazla olduğu bulunmuştur (28).

Parsiyel Gastrektomi: Parsiyel gastrektomi'li hastaların uzun dönem takipleri sonucunda artmış mide kanseri riski saptanmıştır (16).

2.3. Predispozan Faktörler

Kronik Atrofik Gastrit ve İntestinal Metaplazi (İM): Kronik atrofik gastrit ve İM, kronik inflamatuvar bir cevaptır. Her iki lezyon, özellikle yüksek riskli bölgelerde ve kişisel risk faktörleri olan bireylerde intestinal tip adenokarsinoma eşlik veya öncölük eder. Hastalığın erken dönemlerinde gastrit, korpus-antrum bileşkesinde multipl küçük odaklar olarak başlar ve bezlerde tek tek hasarlanmalar meydana gelir. Her odak giderek genişler ve komşu odaklarla birleşerek bağ dokusuna dönüşür, antrum ve fundusun daha geniş alanlarını kaplar. Bu durum özellikle küçük kurvaturu etkiler. Eğer gastrit devam ederse atrofi ve devamında İM gelişir. Bu durum neoplaziye kadar giden zinciri başlatır. Atrofik gastrit gelişimine neden olan en önemli etkenler H. pilori ve otoimmün faktörlerdir. Ancak otoimmün gastrit nadir görölen bir hastalık olduğu için H. pilori infeksiyonu atrofik gastrit gelişimi için en önemli risk faktörü olarak kabul edilebilir (29). Mide kanserli olguların %80-90'ında atrofik gastrit söz konusudur. Tüm atrofik gastritli olguların ise %10'luk bir kısmında uzun dönemde mide kanseri gelişmektedir. Atrofik gastrit ve İM tek başlarına premalign durumlar değildir ancak gerçek premalign durum olan displaziye neden olmaktadır (30). Her iki durumda da karsinom gelişimi, hem çevresel faktörlere (diyet, NSAİİ tedavisi, sosyoekonomik

durum, sigara kullanımı, H. pilori infeksiyonu) hem de kişiye ait faktörlere bağlıdır (Şekil 1).



Şekil 1. Mide kanseri patogenezi

Gastrik Epitelyal Displazi: Gastrik displazi gerçek prekanseröz bir durumdur.

Yapılan bir çalışmada intestinal tip mide karsinomlarının %23,3'üne, difüz tip

karsinomların ise %3'üne eşlik ettiği saptanmıştır. Gastrik displazinin iki morfolojik tipi vardır. Birincisi, adenomatöz displazidir ve villöz veya flat yapıda olabilir. İkincisi hiperplastik displazidir ve inkomplet metaplazi zeminde gelişir (31).

Gastrik displazi, nükleer atipi ve yapısal bozulmaya bağlı olarak düşük dereceli ve yüksek dereceli olarak iki sınıfa ayrılır. Yüksek dereceli displazi erken mide kanserinde %40, ilerlemiş mide kanserinde %81, gastrik ülser olgularında ise %12 oranında görülmüştür. Düşük dereceli displazilerin %38-75'i gerilerken, %19-50'si aynen devam eder, %0-15'i ise yüksek dereceli displaziye ilerler. Bu yüzden düşük dereceli displazide tekrar biyopsi ile takip yeterli bir tedavidir. Yüksek dereceli displazi ise önemli bir bulgudur; %0-15 geriler, %14-58 i aynen devam eder, %25-80'i ise invazif kansere ilerler (32). Polip ya da ülserle ilişkili yüksek dereceli displazili vakalarda tanı anında invaziv kanser eşlik etme olasılığı yüksektir. Yüksek dereceli displazi tanısı konulduğunda tedavi endoskopik rezeksiyon veya gastrektomi olmalıdır (33).

Gastrik Adenomlar: Midede adenom zemininde karsinom gelişebilir ve bu risk %5-15 arasındadır. Mide adenomları da flat ya da mukozadan kabarık polipoid lezyonlar olabilirler ve 2 cm'den büyük adenomların kanser riski yüksektir. Mide adenomları ile gastrik kanser gelişimi arasında birinci derece ilişki olduğu gösterilmiştir (16). Adenomlar, prekanseröz kabul edildikleri için endoskopik olarak çıkarılmalı ve hasta takip programına alınmalıdır.

Polipler: Mide polipleri, hiperplastik, adenomatöz ve fundik gland polipleri olarak üçe ayrılır. Polipler genellikle 1 cm'den küçük çaplıdır. Hiperplastik poliplerin çoğu asemptomatiktir, tüm mide poliplerinin büyük bölümünü oluştururlar. Geniş bir seride, hiperplastik polipler %71.3, fundik gland polipleri %16.3 ve adenomatöz polipler %12.4 oranında bulunmuştur. Adenomatöz poliplerin malignite riski daha yüksektir,

zamanla displazi ve karsinoma in-situ'ya dönüşebilirler. Aynı çalışmada, yüksek dereceli displazi ile %21 oranında birlikte görüldüğü ve %10.5 oranında maligniteye dönüştüğü bildirilmektedir. Malignite gelişme riski hiperplastik poliplerde %0.9 olarak bulunmuştur ancak bazı araştırmalarda mide kanseri gelişimi ile yakın ilişkisi olduğu bildirilmektedir (16,34).

Kronik Peptik Ülser: Gastrik ülserin antrum-korpus bileşkesinde olduğu vakalarda mide kanseri riski yüksektir. Kronik benign ülserler kansere dönüşmez ancak kansere bağlı ülserler benign görünümde olabilir. Bu nedenle, mide ülserlerinde endoskopik inceleme yapılmalı ve şüpheli alanlardan biyopsi alınmalıdır. Tedaviye rağmen iyileşmeyen olgularda biyopsinin tekrar edilmesi önerilmektedir. Gastrik ülser zemininden uzun dönemde kanser gelişme ihtimali %1.8 olarak bildirilmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda H. pilori kolonizasyonu olmayan vakalarda mide karsinomu riskinin minimal olduğu düşünülmektedir (35).

Barret Özofagusu: Kardial ve gastroözofagiyal bileşke kanserleri için predispozandır (12).

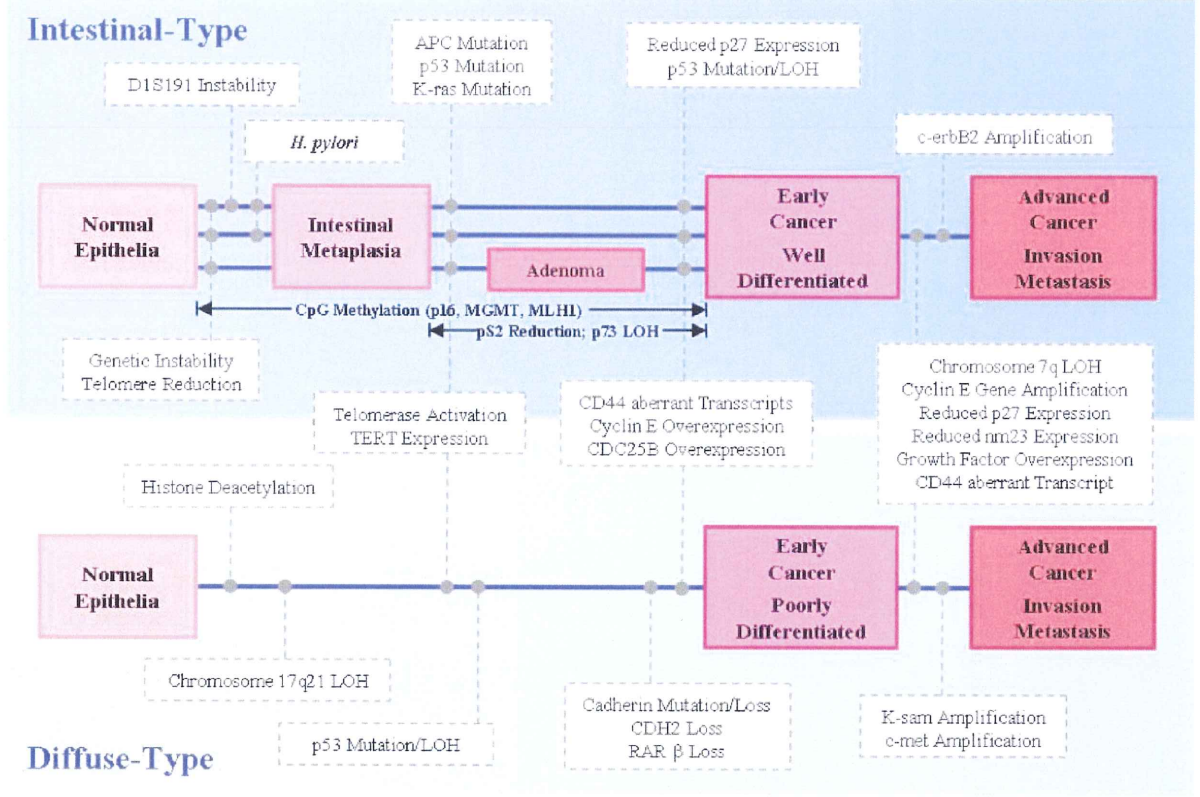
Epstein-Barr virüs enfeksiyonu: EBV antikoru pozitif olanlarda negatif olanlara göre mide kanserine yakalanma riskinin 4 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (36).

3. Patoloji

3.1. Histogenez

Gastrik karsinomların gelişimi için normal epitelyal yapıda bazı değişikliklerin oluşması gerekir. Bu değişim evreleri sonucunda intestinal tip mide kanseri gelişebilir. İlk evrede mide mukozasında intestinal epitelyum özelliklerine dönüşüm başlar. Bu olaya intestinal metaplazi adı verilmektedir. İntestinal metaplazinin yaygınlığına bağlı olarak, mide kanseri oluşumu riski artmaktadır (29). Metaplazik hücreler ikinci aşamada displaziye dönüşerek kanserin öncül hücrelerini oluştururlar. Ancak, difüz

tip mide kanserlerinde karsinogenez tek bir hücre değişikliğinden başlamakta ve bu hücrenin proliferasyonu ile birlikte lamina propriada yayılım gerçekleşmektedir (30) (Şekil 2).



Şekil 2. Mide adenokanseri tiplerinin patogenezi

İntestinal metaplazi, komplet ve inkomplet olarak iki gruba ayrılır. Komplet tip (Tip I), absorptif hücrelerin varlığı ile karakterizedir. Bu hücreler ağırlıklı olarak ince barsak mukozasındaki gibi sialomüsin sekresyonu yapan paneth ve goblet hücrelerinden oluşmaktadır. İnkomples tip ise Tip II ve Tip III olarak iki alt gruba ayrılır. Bunlardaki temel özellik ise sialomüsin ve/veya sülfomüsin sekresyonu yapan kolumnar ve goblet hücrelerinin olmasıdır. Tip II'de asit sialomüsin, Tip III'de ise sülfomüsin salgılanır. Tip I'de kanser gelişimi hiç beklenmezken, Tip III'ün kanser gelişimi ile yakından ilişkili olduğu bilinmektedir. İntestinal metaplazinin kansere dönüş riski %10 olarak bildirilmektedir (37).

Displazi, karsinoma in-situ olarak da adlandırılabilen, neoplastik, noninvazif ancak prekanseröz bir epitelyal değişikliktir. Az, orta ve şiddetli olarak üç dereceye ayrılır. Bu sınıflama nükleus ve epitelyumdaki yapısal özelliklere göre yapılmaktadır. Şiddetli displazili olguların %60'ında malign değişiklikler oluşmakta, %25'inde de 15 aylık bir süreç içinde kanser gelişmektedir. Genel olarak displazinin kansere dönüşme riski ise %70 civarında bildirilmektedir (38).

3.2. Histolojik Tipler

Mide kanserlerinin %95'i, mide mukozasının asit salgılayan müsinöz hücrelerinden gelişen adenokarsinomlardır. Hastalığın kalan %5'lik kesimini, lenfoma, karsinoid tümör, leiomyosarkom, GİST (gastrointestinal stromal tümör), adenoskuamoz ve skuamoz hücreli kanserler oluşturur. Adenokarsinomlar hücre diferansiasyonuna ve histomorfolojik görünümüne göre sınıflandırılmaktadır.

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Sınıflaması (16):

Epithelial tumours		Non-epithelial tumours	
Intraepithelial neoplasia – Adenoma	8140/0 ¹	Leiomyoma	8890/0
Carcinoma		Schwannoma	9560/0
Adenocarcinoma	8140/3	Granular cell tumour	9580/0
intestinal type	8144/3	Glomus tumour	8711/0
diffuse type	8145/3	Leiomyosarcoma	8890/3
Papillary adenocarcinoma	8260/3	GI stromal tumour	8936/1
Tubular adenocarcinoma	8211/3	benign	8936/0
Mucinous adenocarcinoma	8480/3	uncertain malignant potential	8936/1
Signet-ring cell carcinoma	8490/3	malignant	8936/3
Adenosquamous carcinoma	8560/3	Kaposi sarcoma	9140/3
Squamous cell carcinoma	8070/3	Others	
Small cell carcinoma	8041/3	Malignant lymphomas	
Undifferentiated carcinoma	8020/3	Marginal zone B-cell lymphoma of MALT-type	9699/3
Others		Mantle cell lymphoma	9673/3
Carcinoid (well differentiated endocrine neoplasm)	8240/3	Diffuse large B-cell lymphoma	9680/3
		Others	
		Secondary tumours	

Sık Görülen Histomorfolojik Tipler

Tübüler Adenokarsinom: Tümör dilate, dallanan tübüler, asiner ve solid yapılar şeklindedir. Hücreler kolumnar, küboid veya yassı yapıda olabilir. Papiller yapılar da görülebilir. Tümör, stromasında belirgin lenfositik infiltrasyon olan az diferansiye ve poligonal hücreler bulunduran formu medüller karsinom olarak adlandırılır. Lenfoid stroma yapısının daha belirgin olduğu durumlarda lenfoma ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır (16).

Papiller Adenokarsinom: Tümör hücreleri silindirik, küboidal yapıdadır ve fibrovasküler bağ dokusu çevresinde dizilerek parmaklı çıkıntılar şeklinde görülür. Tübüler yapıların eşlik ettiği formu papillotübüler tümör olarak adlandırılır (16).

Müsinöz Adenokarsinom: Tümör hücreleri müsin üreten kolumnar hücrelerden oluşan bez yapıları oluşturur yada müsin gölleri içinde yüzen birkaç hücreden oluşan adacıklar şeklindedir. Dağınık halde taşlı yüzük hücreleri olabilir ancak baskın değildir (16).

Taşlı yüzük hücreli karsinom: Tümör dokusunda ağırlıklı olarak intrasitoplazmik müsin içeren, izole ya da gruplar halindeki tümör hücrelerinden meydana gelir. İntrasitoplazmik müsin içermeyen tümör hücreleri de görülebilmektedir. Stromada desmoplazi genellikle belirgindir. Tümör hücreleri lamina propriayı genişleterek yayılım gösterir. Bazı olgularda tümör hücreleri oldukça seyrek ve tek tek dağılım gösterirler. Beş farklı tip tümör hücresi görülmektedir. Bunlar arasında en tipik olanı sitoplazma içindeki müsin nedeniyle nükleusları bir kenara itilmiş olan, yuvarlak şekilli taşlı yüzük hücreleridir. Sitoplazmalarında asit müsin bulunur. Bu hücrelerin dışında nükleusları ortada, mitoz içermeyen ya da seyrek mitotik aktivite gösteren histiosit benzeri hücreler, koyu eozinofilik sitoplazmalı, bir miktar sitoplazmik granül içeren,

sitoplazmalarında PAS pozitif nötral müsin bulunan ufak hücreler, çok az miktarda müsin içeren ya da müsin içermeyen ufak hücreler ya da müsin içermeyen iri anaplastik hücreler görülebilmektedir. Ayırıcı tanıda, Taşlı yüzük hücreli lenfoma, lamina propriada ksantom, dökülmüş ve ölü yüzey epitel hücrelerinin eşlik ettiği gastritler düşünülmelidir (16).

Nadir Görülen Histomorfolojik Tipler

Bu tümörler % 1 sıklıkta görülürler.

Adenoskuamöz karsinom: Hem adenokarsinom hem de skuamöz hücreli karsinom alanları içeren tümörler olup iki komponent arasında geçiş olabilir. Benign görünümde skuamöz epitel adaları içeren tümörler ise adenoakantam (skuamöz metaplazi gösteren adenokarsinom) olarak adlandırılır. Biyolojik davranış adenokarsinom komponentinin diferansiyasyonuna bağlıdır (16).

Skuamöz Hücreli Karsinom: Bu tanı için tümörün tamamının mide mukozasında yer alması ve özofagus yayılımı olmaması gerekmektedir. Özofagusta yer alan formu primer özofagus kaynaklı skuamöz hücreli karsinom olarak değerlendirilir. Skuamöz hücreli karsinom tersiyer sifiliz, koroziv asit alımı ve uzun süreli siklofosfamid tedavisine bağlı gelişebilir. Bu tümörlerin skuamöz metaplazi ve ektopik skuamöz epitel zemininde veya indifferansiye mukozal kök hücrelerinden kaynaklandığı bildirilmektedir (16).

Pariyetal Hücreli Karsinom: Derin mukozal yerleşimli veya intramural nodül şeklindedir. Müsin ve nöroendokrin granül içermeyen eozinofilik granüler sitoplazmalı hücrelerin solid adalar ve bazen bez yapısı oluşturduğu tümörlerdir. Elektron mikroskobu ile çok sayıda mitokondri, mikrovillus içeren genişlemiş hücre içi kanalikül yapısı ve tubuloveziküllerin varlığı nedeniyle tümör hücreleri pariyetal hücrelere benzerler. Bazı çalışmalarda, bu tümörlerde pariyetal hücrelere özgü antikorlarla

immünreaktivite gözlenmemesi nedeniyle onkositik diferansiyasyon gösteren adenokarsinom oldukları vurgulanmaktadır. Prognozları klasik adenokarsinomdan daha iyidir (4).

Medüller Karsinom: Lenfoepitelyoma benzeri karsinom veya yoğun lenfoid stromalı az diferansiye karsinom olarak da adlandırılabilir. Olguların büyük bir kısmında Epsstein-Barr virüs (EBV) tanımlanmıştır. EBV eşlik etsin etmesin tüm medüller karsinomlar erkeklerde daha sık görülmektedir. Her iki grup için anöploidi ve anormal ploidisi sıklığı benzerdir. EBV eşlik eden olgularda eşlik etmeyenlere göre p53 mutasyonunun daha az oranda saptanması nedeniyle bu olgularda prognoz daha iyi olduğu vurgulanmaktadır. Bu tümörler genellikle ekspansif tarzda gelişirler. Histopatolojik incelemede stromada tümör hücrelerini infiltre eden yoğun lenfositik infiltrasyonu, dantel ve kordon benzeri yapılar oluşturan oldukça atipik tümör hücreleri izlenir. Bazen yoğun infiltrasyon nedeniyle tümör hücreleri değerlendirilemeyebilir. Bu durumda lenfoma ile ayırımı için immünhistokimyasal incelemede CK pozitifliğinin gösterilmesi gerekebilir (4).

İndifferansiye karsinom: Herhangi bir yöne farklılaşmanın izlenmediği tümörlerdir. Lauren sınıflamasına göre sınıflandırılmayan grupta yer alır. Nöroendokrin tümörler ve mikst tümörlerden ayırımı için immünhistokimyasal ve elektron mikroskopik çalışmalara ihtiyaç vardır (4,16).

Hepatoid karsinom: Hem bez epiteli hem de hepatosit yönünde farklılaşma gösteren mide tümörleridir. Hepatosit yönünde farklılaşma gösteren hücreler trabeküler, medüller veya psödoglandüler yapılar oluşturabilir. Belirgin safra sekresyonu olabilir. Hücrelerin sitoplazmalarında bol miktarda glikojen mevcuttur. Hyalen globüller bulunabilir. İmmünhistokimyasal incelemede alfa-fetoprotein (AFP), alfa1-antitripsin, alfa1-antikemotripsin, albümin, prealbumin, transferin yanı sıra

kanaliküler poliklonal karsino embriyojenik antijen (CEA) immünreaktivitesi bulunur. Hepatoid karsinom tanısı için tek başına AFP pozitifliği yeterli değildir. Bu tümörler oldukça agresif seyirli olup yaygın venöz invazyon gösterirler (4)

Koryokarsinom: Nadir de olsa adenokarsinom ve koryokarsinomun bir arada olduğu mide tümörleri gözlenebilmektedir. Olguların 1/3'ü pür koryokarsinomlardır. Koryokarsinomatöz komponent diğer organlarda görülen koryokarsinoma benzer şekilde mononükleer trofoblast ve sinsityotrofoblastlardan oluşur. Trofoblastik alanlardan adenokarsinom alanlarına geçiş gözlenebilir. İmmünohistokimyasal olarak β -hCG pozitifdir (4)

Karsinosarkom: Sarkomatoid diferansiyasyon gösteren karsinom olarak da adlandırılır. Oldukça nadir olan bu tümör genellikle yaşlı erkeklerde görülür. Bu tümörlerde klasik adenokarsinom komponenti yanı sıra içsi hücreli sarkomatöz komponent eşlik eder. Nöroendokrin tümör özellikleri de görülebilmektedir. İçsi hücreli alanlar immünohistokimyasal incelemede genellikle vimentin ile pozitif boyanmaktadır. Nadiren bu alanlarda CK pozitifliği bildirilmektedir. Bazı tümörlerde düz kas tipi hücreler ve kondrosarkomatöz alanlar bulunabilir (4).

Diğer Nadir Görülen Karsinomlar

Midenin nadir görülen karsinomları arasında endodermal sinüs tümörü, embriyonel karsinom, berrak hücreli karsinom, küçük hücreli İndifferansiye karsinom, rabdoid özellikler içeren adenokarsinom, osteoklast benzeri dev hücre içeren karsinom bulunmaktadır (4). Oldukça nadir olarak midede matür ve immatür teratomlar da görülebilmekte ve hatta bunlardan adenokarsinom geliştiği bildirilmektedir. Midede adenokarsinom ve nöroendokrin tümörlerin yanı sıra adenokarsinom ve lenfomanın birlikte bulunduğu mikst (kompozit) tümörler de bildirilmektedir.

Midenin Nöroendokrin Tümörleri:

Mukoza ve submukoza içinde sınırlı, genellikle fundus mukozasındaki kronik atrofik gastrit zemininde gelişen ve hipergastrinemiye neden olabilen enterokromafin benzeri (ECL) hücrelerden oluşan tümörlerdir. Midenin nöroendokrin tümörleri 3 grupta incelenir.

Benign veya düşük dereceli malign; Mukoza ve submukoza içinde sınırlı, damar invazyonu yapmayan, fonksiyone olmayan küçük (<1cm) ve orta çapta (1 cm< 2 cm) veya damar invazyonu yapan küçük veya orta çapta tümörler;

1. Genellikle fundus mukozasında kronik atrofik gastrit zemininde ve hipergastrinemi ile birlikte ECL hücreli tümörler.
2. Nadiren MEN-1 ilişkili veya sporadik ECL hücreli tümörler.

Düşük dereceli malign; İki grupta değerlendirilirler.

1. Büyük çaplı (>2 cm) veya submukoza altına invazyon yapan iyi diferansiye, fonksiyon yapmayan tümörler.
 - a) Genellikle sporadik ECL hücreli tümörler, nadiren serotonin veya diğer hormon/peptitleri üreten tümörler.
 - b) Nadiren MEN-1 veya kronik atrofik gastrit ilişkili ECL hücreli tümörler.
2. Herhangi bir çapta veya herhangi bir invazyon derinliğinde olabilen, fonksiyon yapan, iyi diferansiye tümörler. Sporadik gastrinoma, serotonin veya diğer hormon/peptitleri üreten tümörler.

Yüksek dereceli malign; Fonksiyone olan veya olmayan, değişik çaplarda, az diferansiye veya küçük hücreli karsinomlar.

Midenin nöroendokrin tümörleri genellikle yavaş gelişen, iyi huylu lezyonlar olmakla birlikte, yaygın metastatik tutulumlarla giden malign tümörler de görülebilmektedir. Otoimmün kronik atrofik gastrit ve pek çok MEN-1/ZES'e eşlik eden tümörlerde görüldüğü gibi, mukoza-submukozada sınırlı, damar invazyonu göstermeyen, 1

cm'den küçük boyutlu ve fonksiyon görmeyen tümörler iyi prognozludur. Muskularis propria veya daha ileri seviyelere invaze, 1 cm'den büyük, damar invazyonu gösteren, mitotik aktivitesi yüksek ve sporadik tümörler agresif davranış gösterirler. Lenf bezi metastazı, otoimmün kronik atrofik gastrit zemininde gelişen tümörlerde görülür (4).

Mide Lenfoması:

Mide lenfomaları mide kanserlerinin yaklaşık %5'ini oluştururlar. Adenokarsinomdan sonra midenin en çok görülen kanser türüdür. Mideyi difüz olarak infiltrate eder. Bazen üzeri ülserleşmiş polipoid lezyonları da andırır görünümde olabilir. Gastrointestinal sistem, lenfomaların en sık tuttuğu ektranodüler bölgedir. Primer gastrointestinal lenfomaların %41-46'sı mideyi tutar, geri kalan da ince bağırsaklara yerleşir. Primer gastrik (non-Hodgkin) lenfomalar B hücre tümörleri olup "mucosa associated lymphoid tissue" dan (MALT) kaynaklanır, adenokarsinoma göre prognozu daha iyidir. Adenokarsinomda olduğu gibi atrofik gastrit ve intestinal metaplazi üzerinde gelişir. H. pilori ile ilişkili olduğu ve eradikasyon tedavisi ile tümörün gerilediği gösterilmiştir.

Semptomları özgün değildir ve adenokarsinomun kliniğine benzer. Bulantı halsizlik, kilo kaybı, epigastrik ağrı, kusma olabilir. Fizik muayenede karında hassasiyet veya kitle palpe edilir. Kesin tanısı endoskopik olarak yapılır. Endoskopide mide mukozası kalın ve hipertrofik kıvrımlar şeklinde görülür. Bilgisayarlı tomografi ile perigastrik adenopati tespit edilir (4).

MALT lenfomalarının çoğu mide ile sınırlı, evre I'dir ve hastalar sadece H. pilori eradikasyonu ile iyileşebilirler. Başka tedavilere başlamadan eradikasyon tedavisinin yapılması tavsiye edilmektedir. Fakat bunun yanında karın içi ve diyafragma üstü lenf nodüllerinin tutulduğu evre II ile evre IV arasında olan, büyük rezeksiyonlara ve

postoperatif kemoterapiye gerek gösteren vakalar da vardır. Mide ile sınırlı evre I tümörlerde prognoz genellikle iyidir ve % 90-100 kür sağlanabilir (16).

Mide Mezenkimal Tümörleri ve Gastrointestinal Stromal Tümörler:

Tüm sindirim kanalı mezenkimal tümörleri sıklıkla 6-8. dekatlarda ortaya çıkar, kadın ve erkekte eşit sıklıkta görülür. Sindirim kanalı mezenkimal tümörlerinin çoğunda immünfenotipik olarak düz kas diferansiyasyonunun bulunmaması ve bazı tümörlerin S-100, Nöron Spesifik Enolaz (NSE) gibi nöral krest antijenlerini taşımaları, elektron mikroskopik çalışmalarda bu tümörlerde nöroaksonal diferansiyasyonun gösterilmesi yanı sıra kökeni belirsiz mezenkimal tümörleri tanımlayabilmek için Gastrointestinal Stromal Tümör (GIST) terimi kullanılması önerilmiştir (39).

Gastrointestinal stromal tümörler, mide ve barsak duvarında bulunan bağ dokusu hücre preküsörlerinin neoplastik transformasyonundan veya 'İnterstitiyel Kajal Hücreleri'nden (Interstitial Cell of Cajal-ICC) kaynaklandığı kabul edilen mezenkimal tümörlerdir. Bu tümörler, tüm sindirim kanalı tümörlerinin yaklaşık %0.1-3'ünü oluşturmaktadır. Özofagustan anüse kadar tüm sindirim kanalı boyunca görülebilir ve bazen de omentum ya da mezenterden köken alabilirler. Sindirim kanalında en sık görüldüğü lokalizasyon mide (%60-70) olup, bunu ince barsak (%20-25), kolo-rektum (%5) ve özofagus (%5'in altında) takip eder (39).

Midenin mezenkimal tümörlerinin biyolojik davranışına göre sınıflandırılması

Malignite potansiyeli belirsiz olanlar: Hücresellik azdır. On büyük büyütme alanında (BBA) 5'den az sayıda mitoz vardır, nekroz yoktur. Uygun tedavilerle %100 sağ kalım olduğu bildirilmektedir.

Düşük dereceli malign tümörler: Hücresellik belirgindir. Herhangi bir çapta, 10 BBA'da 5-9 arası mitoz ve nekroz içerir. Yeterli bir cerrahi girişim sonrasında çok az oranda nüks ve metastaz riskine sahiptir.

Yüksek dereceli malign tümörler: Belirgin hücresellik mevcuttur. On BBA'da 10 ya da daha fazla mitotik hücre izlenir. Yeterli cerrahi girişim sonrasında bile nüks ve metastaz açısından çok yüksek risk taşırlar.

Midenin mezenkimal tümörleri, makroskopik olarak soliter ya da multipl olabilirler. Genellikle iyi sınırlı, lobüle kitle şeklindedir. Submukozal, intramural veya subserozal yerleşimli olabilir. Özellikle submukozal yerleşimli büyük tümörlerde ülser izlenebilir. Büyük tümörlerde daha sık olmak üzere, kanama ve nekroz alanlarına rastlanabilir (4).

Lauren Sınıflaması: (40)

Adenokarsinomlar, Lauren sınıflamasına göre histolojik olarak iki kategoriye ayrılır:

1-İntestinal tip (diferansiye): İntestinal bezlere benzer tübüler, kitlesel yapılar oluşturan neoplastik hücrelerden oluşur ve genellikle ülser olur. Bu tümörler genelde orta veya iyi differansiyedirler ve metaplazi veya kronik gastrit ile birlikte görülürler. Sıklıkla yaşlı hastalarda oluşurlar ve hematojen olarak uzak organlara yayılma eğilimi gösterirler (16).

2-Difüz tip (indiferansiye): Midede belirgin bir kitle ve glandüler yapı oluşturmaksızın mide duvarında infiltrasyon ve kalınlaşma görülür. Difüz tip genelde kötü diferansiye olup, %50'den fazlası sitoplazma içinde mûsin içerirler ve böylece taşlı yüzük hücreli tip olarak adlandırılırlar. Difüz tip tümörler gastrit öyküsü olmayan genç hastalarda daha sıktır ve transmural veya lenfatik yolla yayılırlar (16).

Bu sınıflama, mide kanserlerinin epidemiyoloji, etyoloji, patogenezi ve klinik davranışındaki farklılıkların gösterilmesi, hastalığa yapılacak cerrahi yaklaşımın seçilmesi açısından önemlidir.

Borrmann Sınıflaması (Makroskopik Sınıflama): (41)

Tip I: Ülserasyon içermeyen nodüler, geniş tabanlı, polipoid lezyon

Tip II: Kubbesinde malign bir ülser bulunan fungiform-ülserovejetan lezyon

Tip III: İnfiltratif tabana sahip ülsere tümör (ülser)

Tip IV: Mukozal kitle veya ülserasyon olmaksızın gastrik duvarda diffüz kalınlaşma (infiltratif).

3.4. Erken Mide Kanseri (EMK)

EMK, mukoza ve submukozada lokalize mide kanserini tanımlamaktadır. 'Japanese Gastroenterological Endoscopic Society' (JGES) bu tanımlı 3 gruba ayırmıştır.

Tip I polipoid: Tümör mukozal yüzeyin üzerinde ve 0.5 cm'den yüksek değil

Tip II süperfisyal: Mukozal yüzeyin pürüssüz olması ile karakterizedir.

-IIa: Mukozayı kalınlaştıran bir elevasyon var, 0.5 cm'den yüksek değil

-IIb: Mukoza renginde fokal değişiklik, mukozada yükseklik yok veya çok az

-IIc : Yüzeyel veya çok az deprese, intakt veya çok az erode mukoza

Tip III ülseratif: Ülsere benzer yapı ile karakterize belirgin depresyon

Bu patolojik sınıflama EMK'indeki yüksek kür oranı nedeni ile yapılmıştır. Japonya'da yaygın tarama teknikleri ile daha düşük yaş gruplarında ve yüksek oranda EMK tanısı konulabilmektedir. EMK aynı peptik ülserde olduğu gibi belirti ve bulgu vermektedir. Hastalığın tanısında endoskopi ile baryumlu mide-duodenum grafisine göre daha üstün sonuçlar alınmaktadır (%80'e karşın %22). Japonya'da bu şikayetle başvuran hastaların %50'sinden fazlasında, ABD'de ise %10-15'inde EMK tanısı konulduğu bildirilmektedir. Bu olgularda tanı ile hastalığın ilerlemesi arasında geçmesi beklenen süre yaklaşık 3 yıl, ilerlemiş hastalık oluşumu için ise 8 yıldır (42).

3.5. Derece (Grad)

Adenokarsinomlar, glandüler diferansiyasyon derecesine göre sınıflandırılır.

Grad x: saptanamayan

Grad 1: iyi diferansiye (tümörün %95'i gland dokusundan oluşmaktadır)

Grad 2: orta diferansiye (tümörün %50-95'i gland dokusundan oluşmaktadır)

Grad 3: kötü diferansiye (tümörün %50 den azı gland dokusundan oluşmaktadır)

Grad 4: indiferansiye

Tübüler karsinomlar genellikle iyi diferansiye, taşlı yüzük hücreli adenokarsinomlar kötü diferansiye, küçük hücreli tümörler ise indiferansiye tümörler olarak değerlendirilirler (42).

4. Klinik Belirti ve Bulgular

Mide kanserinin başlangıç dönemlerinde dispeptik yakınmalara bağlı belirtiler gözlenir. Hastaların öyküsünde genellikle daha detaylı bir incelemeden önce epigastrik yakınmalar nedeniyle gittikleri hekimler tarafından benign hastalık olduğu düşüncesiyle medikal tedavi verildiğine sıkça rastlanır. Hastalık ilerlediğinde ve tıkaçıcı karakter aldığı hızla kilo kaybı, iştahsızlık ve kusma gibi belirtiler görülmektedir.

Epigastrik ağrı, benign ülser ağrısı gibi yemekle azalır ve anjinayı taklit edebilir. Kardiya ve gastroözofagiyal bileşke tümörlerinde disfajik şikayetler, antral tümörlerde ise genellikle mide çıkım obstrüksiyonuna bağlı belirtiler görülmektedir. Nadir de olsa, transvers kolona kadar ilerleyen büyük tümörlerde fizik muayenede kitle ele gelebilir ve ileus tablosu oluşabilir.

Gastrointestinal kanama genellikle sessizdir ve gaitada gizli kan şeklinde bulgu verir. Bazen, hastalar masif kanama şikayeti ile de başvurabilirler. İleri evre mide kanserli olgularda ender de olsa paraneoplastik sendrom benzeri klinik tablo ortaya çıkabilir. Dermatomiyozit, akantosis nigricans, mikroanjiopatik hemolitik anemi ve arteriyel veya venöz tromboza neden olan kronik intravasküler koagülopati (Trousseau sendromu) görülebilir (42).

Hastalık hematojen yolla en sıklıkla karaciğere ve doğrudan periton boşluğuna yayılabilir. Karaciğerde kitleye ve asite sıklıkla rastlanabilir. Muayenede, periumblikal kitle (Sister Mary Joseph nodülü), over veya pelvisde kitle (Krukenberg tümörü), rektal kitle (Blummer tümörü) görülebilir. Hastalığın lenfatik yayılımı ile supraklavikuler lenf nodu (Virchow nodülü), sol aksiller lenf nodu (Irish nodülü) palpe edilebilir (42).

5. Tanı

Tanı için günümüzde temel olarak iki yöntem bulunmaktadır. Bunlar, üst gastrointestinal sistemin radyolojik incelemeleri ve endoskopidir. Radyolojik incelemeler, çift kontrastlı özofagus mide duodenum grafisidir ve genellikle ilk olarak tercih edilmektedir. Bu yöntemle mukozal bütünlük ve kalınlık daha iyi değerlendirilebilir. Dışarıdan basıya neden olabilecek lezyonların gösterilebilmesi mümkündür. Bu yöntemin avantajı maliyetinin düşük olması, düşük komplikasyon oranları ve %85-95 düzeylerindeki yüksek duyarlılığıdır (42). Ancak, lenfomalar ve erken mide kanseri gibi lezyonlarda düşük duyarlılığa sahiptir. Kesin tanıda endoskopik incelemeler ve biyopsinin tartışılmaz bir yeri bulunmaktadır. Motilite bozuklukları, dışarıdan bası ve obstrüksiyonun derecesi gibi durumlarda tanı güçlüğü olsa da öncelikli yöntem olarak ele alınmalıdır. Basit bir sedasyonla işlem kısa sürede gerçekleştirilebilir. Radyolojik yöntemlere göre daha invazif ve pahalı bir işlem olmasına karşın duyarlılığı % 95 düzeyindedir. Endoskopi sırasında dört kadrandan birer ve merkezden iki adet olmak üzere en az 6 biyopsi alınması önerilmektedir (42).

Mide kanserinin erken tanısı için pek çok tümör belirleyicileri üzerinde çalışmalar yapılsa da sonuçlar başarılı değildir. Tümör antijenleri olan CEA, CA19-9, CA 72-4 ve

CA 50 tanısal amaçla başarılı bulunmamıştır. CEA ve CA 19 -9 olguların ancak %30-40'ın da yüksek oranda bulunmaktadır (42).

6. Evreleme

6.1. Endoskopi ve Görüntüleme Yöntemleri

Endoskopi ile tümörün yerleşim yerini, büyüklüğünü, proksimal ve distal sınırını görmek mümkündür ve biyopsi ile kesin tanıya gidilir. Bu işlem sırasında gerekirse polipöz yapılar için laser ablasyonu, obstruksiyon varsa stent yerleştirilmesi gibi işlemler uygulanabilir.

Endoskopik Ultrasonografi (USG) tümörün derinliğini görüntüleyerek evrelemede yardımcı olabilir. Endoskopik USG ile yüksek oranlarda doğru evrelemenin yapılabildiği saptanmıştır. Bu oranlar T1 lezyonlarda %88.1, T2 lezyonlarda %82.3, T3 lezyonlarda %89.7, T4 lezyonlarda ise %99.2 olarak bulunmuştur. Endoskopik US ile lenf nodu tutulumu %58.2-64.9, uzak organ metastazı %73.2 oranında doğru olarak saptanabilmektedir. Bu yöntemin en önemli sorunu uygulayıcıya bağlı olmasıdır (43).

Abdominopelvik Bilgisayarlı Tomografi (BT), yeni tanı konulmuş mide kanserli hastalarda cerrahi öncesi evreleme için mutlaka yapılması gereken bir görüntüleme yöntemidir. BT ile visseral metastazları, asit varlığını ve hastalığın mide tabakalarındaki derinliğini saptamak mümkün olabilir. Proksimal mide tümörlü olgularda toraks BT'de çekilmelidir. Spiral BT ile tümör evresinin belirlenmesinde genel doğruluk oranı %43-82 arasında değişmektedir. Erken mide kanserlerinde bu oran %23-56 arasında iken, T4 tümörlerde %92-95'e kadar çıkabilmektedir. Lenf nodu tutulumunda ise %62.5-91.9 arasında değişen oranlarda doğru bilgi verebilir. Yöntem, erken mide tümörlerinde, peritoneal tutulumda ve karaciğer yüzeyindeki 5 mm'den düşük lezyonlarda daha kısıtlı bilgi vermektedir (44).

Magnetik Rezonans Görüntüleme'nin BT'ye belirgin bir üstünlüğü olmamakla birlikte karaciğerdeki lezyonların niteliği ve nodal yayılım konusunda ihtiyaç gerekli olduğunda başvurulacak bir yöntem olarak düşünülmelidir.

Positron Emisyon Tomografisi (PET) ise preoperatif tanıda standart hale gelmemiştir. Gastrik kanserlerin sık görülen difüz ve müsinöz tiplerinde düşük oranda akümüle olmaları nedeniyle evrelemede değeri düşük kalmıştır (45). PET/BT'in BT ile karşılaştırıldığında lokal lenf nodlarının tanımlanmasındaki duyarlılığı daha düşüktür (%54.7'ye karşın %80) (44). Diğer taraftan PET-BT görüntüleme yalnız başına PET ve BT'den daha yüksek kesinlikte preoperatif evreleme oranlarına sahiptir (%68-%47-%53). Son raporlar yalnız başına PET'in yeterli olmadığı, ancak BT ile kombine edilerek daha yararlı sonuçlar alındığı yönündedir (46,47).

6.2. Cerrahi Evreleme

Laparoskopi: Laparoskopik evrelemenin amacı, BT ile preoperatif evrelemesi mümkün olmayan hastalarda evreleme yaparak, potansiyel inoperabl hastaları saptamak ve gereksiz laparatomilerden sakınmaktır. Laparoskopi ile karaciğer ve peritondaki küçük çaplı yayılımları görebilmek mümkün olabilir ve lenf nodu diseksiyonu yapılarak patolojik lenf nodu evrelemesi yapılabilir. Laparoskopik USG ise eldeki verilerin sınırlı olması, yorum güçlüğü, kullanılan malzemelerin pahalılığı gibi nedenlerle ileri araştırmalara gereksinim duymaktadır (42).

Peritoneal Sitoloji: Peritoneal sıvının veya peritoneal lavajdan elde edilen sıvının sitolojik incelemesi okült karsinomatozisi ortaya çıkarabilir. Sıvı genelde perkütan yolla veya evreleme laparoskopisi sırasında aspirasyon ile alınır. Peritoneal sitolojik inceleme için örnekler ameliyat sırasında da alınabilir ancak, yanlış pozitif sonuçlar olabileceği bilinmelidir (42).

6.3. Evreleme Sistemleri

Mide kanserinde günümüzde yaygın olarak kullanılan patolojik evreleme sistemi, rezeksiyon sonrası reziduel hastalığı belirtmek için “R” durumunun da eklendiği UICC/AJCC TNM sistemidir. Patolojik evreleme için cerrahi rezeksiyon yapılması gereklidir. Tümörün mide duvarındaki invazyon derinliği (T), lenf nodu tutulumunun varlığı veya yokluğu (N) ve uzak metastaz varlığı veya yokluğu (M) hastalığa bağlı sağkalımı belirlemede saptanması gereken üç önemli parametredir. Lenf nodu tutulumunu tam değerlendirmek için en az 15 adet lenf nodu çıkarılmalıdır (48).

TNM sınıflaması (AJCC 2010) (49)

Primer Tümör (T) Kanserin mide duvarına olan penetrasyon derecesini gösterir

Tx Primer tümör saptanamadı

T0 Primer tümöre ait bulgu yok

Tis Karsinoma in situ

T1 Tümör lamina propria, muskularis mukoza veya submukozayı tutmuştur

T1a Tümör lamina propria veya muskularis mukozayı tutmuştur

T1b Tümör submukozayı tutmuştur

T2 Tümör muskularis propriayı tutmuştur

T3 Tümör subserozayı tutmuştur, visseral periton ve komşu organ tutulumu yok

T4 Tümör serozayı geçmiştir, visseral periton ve komşu organları tutar

T4a Tümör serozayı geçmiştir(visseral periton tutulumu)

T4b Tümör komşu organlara yayılmıştır

Bölgesel Lenf Nodları (N)

Nx Bölgesel lenf nodları saptanamadı

N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1 1-2 lenf nodu metastazı

N2 3-6 lenf nodu metastazı

N3 7 ve daha fazla lenf nodu metastazı

N3a 7-15 lenf nodu metastazı

N3b 16 ve daha fazla lenf nodu metastazı

Uzak Metastaz (M)

M0 Uzak metastaz yok

M1 Uzak metastaz var

Evre Grupları

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1	N0	M0
Evre IB	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre IIA	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIB	T1	N3	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
Evre IIIA	T2	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N1	M0
Evre IIIB	T3	N3	M0
	T4a	N2	M0
	T4b	N1	M0

	T4b	N0	M0
Evre IIIC	T4a	N3	M0
	T4b	N2	M0
	T4b	N3	M0
Evre IV	Herhangi T	Herhangi N	M1

AJCC Cancer Staging, 2010

Rezidüel Hastalık: R statusu (50)

R statusu, rezeksiyon sonrasında hastada kalan tümör olup olmadığını tanımlamak için rezeksiyon sınırlarının patolojik değerlendirmesi sonrasında belirlenmektedir.

R0: Cerrahi sınırın tümörsüz olduğunu, gros veya mikroskopik hastalığın kalmadığını gösterir.

R1: Tüm gros tümörün çıkarıldığını, fakat cerrahi sınırdaki mikroskopik pozitiflik olduğunu gösterir.

R2: Gros rezidüel hastalığın kaldığını gösterir.

Uzun sağkalım yalnızca mide kanseri nedeniyle R0 rezeksiyon geçirenler için söz konusudur.

6.4. Prognostik Ölçütler

Mide kanserinin tanıdan tedaviye kadar geçen sürede sessiz veya özgül olmayan semptomları nedeniyle, erken mide kanseri ve Japonya sonuçları hariç, cerrahi tedaviye rağmen 5 yıllık sağkalımının %20-40'lar düzeyinde olması prognostik faktörlerin önemini gündeme getirmektedir.

Rezeksiyon sonrasında geride tümör dokusu veya mikroskopik cerrahi sınır pozitifliği hastalığın nüks etmesi açısından ve sağkalımda en önemli faktördür. Küratif rezeksiyon yapılan hastalarda ortalama yaşam süresi 35-75 ay arasında değişirken, geride tümör dokusu bırakılarak opere edilen hastalarda bu süre 7-11 aya, palyatif

gastrektomilerde ise 3-5 aya kadar inmektedir (51). Bu nedenle tümörün mide duvarındaki invazyon derecesi ve lenf nodu yayılımı prognostik faktörlerin başında gelmektedir.

Evre, en önemli prognostik kriterdir. Evre arttıkça metastaz oranı da artmaktadır. Tümörün invazyon derecesi ile makroskopik görünümü arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Polipoid tümörlerin infiltratif tümörlere göre metastaz oranları daha düşüktür ve prognozları daha iyidir (52). TNM evrelemesinde muskularis propria ve submukoza invazyonunun farklı sağkalım sonuçları olduğu bildirilmektedir. Günümüzde bu ayrımın yeterli olmadığını, muskularis propria invazyonunun da yüzeysel ve derin olarak ayrılması gerektiğini savunanlar mevcuttur (53). Tanı anındaki evresi III ve IV olan hastaların prognozları diğerlerine göre daha kötüdür. Evre IV'de 5 yıllık sağkalım oranı %20'lerin altındadır (54).

Lenf nodu metastazının yeri ve sayısı önemli prognostik ölçütlerin başında gelmektedir. Beş yıllık sağkalım lenf nodu tutulumu olmayanlarda %50 iken olanlarda %10'a kadar düşmektedir (55).

Yapılan retrospektif çalışmalar, D2 diseksiyon ile sağkalım arasında pozitif yönde önemli bir korelasyon olduğunu göstermektedir. Postoperatif morbidite ve mortalite yönünden Batılı kaynaklardan gelen olumsuz bildirimlere rağmen Japonya ve son dönemlerde diğer ülkelere ait çalışmalarda D2 diseksiyon yapılan hastaların düşük komplikasyon ve yüksek sağkalım oranları olduğu net olarak gösterilmiştir (56).

Lenf nodu diseksiyonunda sınırlar ve çıkarılan lenf nodu sayısı önemlidir. Geçmişte lenf nodu tutulumu ile ilgili evrelemeler lenf nodu bölgesine göre yapılırken bu uygulamanın son derece karmaşık olması nedeniyle 1997 yılında tutulan lenf nodu sayısına göre yeniden düzenlenmiştir. Bu yeni sistemde en az 15 lenf nodunun çıkarılmış olması gerekmektedir. Beş yıllık sağkalım açısından 15 ve altında lenf

nodu çıkarılan olgularda sağkalımın belirgin olarak düşük olduğuna dair yapılan çalışmalar mevcuttur (48,57).

Lenf nodlarının patolojik incelemesinin yöntemi de önemlidir. Lenf nodlarının patolojik olarak yetersiz incelenmesi sonucunda, aslında ileri evre olan olguların yanlış olarak daha düşük evre olarak değerlendirilmesi nedeniyle bu olguların sağkalım oranları da düşük çıkmakta ve yapılan cerrahi tedavilerin etkinliği sorgulanmaktadır.

Tek lenf nodu metastazı olanlarda, ekstrakapsüler invazyon varlığı sağkalımı etkileyen en önemli özellik olarak bulunmuştur (58). Lenf nodunun çapı da önemli bir faktördür. İki cm'den büyük metastatik lenf nodu olanların sağkalımlarında küçük olanlara göre belirgin bir düşüklük olduğu bulunmuştur (59). Lenf nodu metastazının yeri de önemlidir. Bu açıdan süperior mezenterik ven lokalizasyonu özellikle ileri evre olgularda kötü prognostik bir faktördür (60).

Bir başka önemli prognostik faktör de metastatik lenf nodu sayısının toplam çıkarılan lenf nodu sayısına oranıdır. Bu oran RML (ratio of metastatic lymph nodes) olarak belirtilmekte ve genellikle RML0 (%0), RML1 (< veya =%30), RML2 (< %30 < veya =%50), RML3 (>%50) olarak sınıflanmaktadır. Yapılan sağkalım analizinde metastatik lenf nodu oranı bağımsız bir faktör olarak sağkalımda etkili bulunmuştur (61).

Tümörün histolojik tipinin yapılan bir çok çalışmadan elde edilen çok değişkenli analizlerde prognoz üzerinde etkili olmadığı belirtilmektedir. Ancak, taşlı yüzük hücre formasyonu gösteren küçük hücreli tümörlerin ve müsin salgılayan hücre tipine sahip mide kanserlerinin düşük sağkalım yüzdesine sahiptir (62).

Lauren sınıflaması veya Ming sınıflaması, tümör gradı ve Borrmann sınıflaması çok bilinen diğer prognostik faktörlerdir. Lauren sınıflamasına göre intestinal tip mide kanserlerinin difüz tip mide kanserlerine göre daha iyi prognoza sahip oldukları

bilinmektedir (16). Borrmann sınıflaması ile ilgili olarak, Tip IV tümörlü olguların 5 yıllık sağkalım oranı %27,6 iken, diğer olguların %61.2 olduğu bildirilmiştir (63). Lenfatik, vasküler ve perinoral invazyonların da prognozda belirleyici olduğu bildirilmektedir (64,65).

Tümörün yerleşim yeri bağımsız bir prognostik belirteç olarak görülmektedir. Midenin 1/3'lük proksimal kısmında yer alan (özofagokardiyal bileşke, kardiya ve fundus) tümörlerin prognozu daha kötüdür. Proksimal mide kanserlerinin postoperatif komplikasyonlarının, morbidite ve mortalite oranlarının distal mide kanserlerine göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Antral bölge tümörlerinin pilorik obstruksiyon belirtileri nedeniyle erken fark edilmesinin prognoza olumlu etkisi bulunmaktadır (66). Tümör boyutu ile ilgili yapılan incelemelerde, tümör kitlesinin büyüklüğünün de prognoz üzerinde önemli bir faktör olduğu saptanmıştır. Bu durum büyük kitlelerin daha invazif karakter taşımasıyla ilgilidir. Tek değişkenli analizlerde tümör boyutunun önemli bir prognostik etken olduğu ancak çok değişkenli analizlerde bu önemin kaybolduğunu bildiren yayınlar da vardır. Özellikle lokal ileri evre T3 olgularda tümör boyutunun sağkalım üzerinde anlamlı etkisi olduğu belirtilmiştir (67).

Gençlerde mide kanserinin prognozunun kötü olduğu bilinmektedir. Cinsiyetin prognoz üzerindeki etkisi ise tartışmalıdır. Ancak her iki faktör bir arada değerlendirildiğinde yaşlı erkekler ve genç kadınların prognoz açısından en olumsuz sağkalım yüzdesine sahip oldukları gözlenmiştir (68). Ancak bazı çalışmalarda da mide kanserlerinin genç ve yaşlı hasta gruplarında evre, makroskopik görünüm, rezeksiyon ve kür oranları yönünden farklılıkları olmadığı gösterilmiştir (69). Hastaların performans statusları da diğer önemli bir faktördür. Alkalen fosfataz düzeyi 100 U/L üzerinde olan hastalar daha kötü prognoza sahiptir (70).

6.5. Genetik ve Biyolojik Belirteçler

Mide kanserinde bazı genetik faktörler ve moleküler belirteçlerin prognozla ilişkisi araştırılmıştır. İnvazif ve metastatik tümörlerde p53 gen ekspresyonu %17-91 oranında, p53 gen mutasyonu ise %0-77 arasında pozitif bulunmuştur (46). Yine p53 ekspresyon fazlalığı ile kötü prognoz arasında ilişki saptanırken, bu fazlalığın özellikle kardiya tümörlerinde daha belirgin olduğunu belirten yayınlar mevcuttur (71).

E-cadherin, hem kanserin gelişimi hem de hastaların prognozlarının belirlenmesi açısından üzerinde önemle durulan diğer bir biyolojik belirteçtir. Kanserli dokunun çevresinde E-cadherin ve displazi varlığının kötü prognozla yakın ilişkisi bulunmaktadır. Çevre dokudaki bu fazlalığa karşın tümör dokusunda E-cadherin ekspresyonunun azaldığı belirlenmiştir. Lenf nodu metastazı açısından da aynı ilişkiden bahsedilmektedir (72).

STAT3 (signal transducers and activators of transcription), üzerinde önemle durulan bir diğer biyolojik belirteçtir. Yedi üyeden oluşan bir transkripsiyon faktör ailesinin üyesi olan bu faktörün in vitro çalışmalarda gastrik kanser hücrelerinin proliferasyon ve invazyonunu artırdığı gösterilmiştir. STAT3'un fazla ekspresyonu kötü prognoz ile ilişkilidir. Bu açıdan gelecekte önemli bir prognostik belirteç olacağı düşünülmektedir (73).

İnflamasyon mediyatörleri ilgili yapılan çalışmalarda mide kanseri gelişimi ve prognozunda TNF- α gen polimorfizmi araştırılmıştır. Yapılan iki meta-analizde özellikle TNF- α -308AA ve TNF- α -857TT gen tiplerinin mide kanseri ile ilişkili olduğu saptanmıştır (74). H. pilori infeksiyonu ile mide kanseri arasındaki ilişkinin IL -1, IL-10 ve INF gibi sitokinlerin etkilenmesi ile oluştuğu düşünülmektedir. Özellikle benzer sitokinlerdeki genetik pleomorfizm araştırma konusu olmaya devam etmektedir. IL -1 β , IL-1RN (reseptör antagonisti) ve INF- γ , üzerinde gen çalışmaları yapılan diğer

sitokinlerdir (75). H. pilori infeksiyonu olmayan olguların çok değişkenli analizde kötü prognozla anlamlı ilişkisi olduğu gösterilmiştir (76).

Mide kanseri prognozu ile ilişkili bulunan ve üzerinde araştırmalar devam eden diğer biyolojik prognostik faktörler olarak; TIMP-1 (tissue inhibitor of metalloproteinase), MMP-1 ve MMP-2 (matrixmetalloproteinase), bFGF (fibroblast growth factor), MMP-9, HSP-90 (heat shock protein), Tropomyosin-related kinase B, HER-3 (human epidermal growth factor receptor), adezyon molekülü CD44, TILs (tumour infiltrating lymphocytes), VEGF (vascular endothelial growth factor) ve MIF (macrophage migration inhibitory factor), COX-2, NK-1 reseptörü sayılabilir.

7. Tedavi

7.1. Cerrahi Tedavi

Mide kanserinin kesin tedavisi, peritoneal ve uzak organ metastazı olmayan olgularda patolojik olarak tutulan tüm lenf nodlarının ve midenin sağlam kenarlı cerrahi rezeksiyonu ile mümkündür. Tümörün yeri, makroskopik görünümü ve evresine göre midenin tamamı veya bir kısmı alınabilir.

Midenin proksimal 1/3'ünde ve 1/3 orta kısmında yer alan lezyonlarda cerrahi tedavi seçeneği total gastrektomi olmalıdır. Tüm mideyi tutan difüz tip gastrik kanserlerde de total gastrektomi yapılmalıdır. Her ne kadar 1/3 distal yerleşimli tümörlere de total gastrektomi yapılmasını önerenler olsa da bu lokalizasyonlar için total gastrektominin sağkalım avantajı gösterilememiştir (42). Yapılan prospektif randomize çalışmalar bu konuda yeterli kanıt sağlamaktadır ve midenin distal 1/3 yerleşimli tümörleri için distal subtotal gastrektomi yeterli görülmektedir. Önemli olan mikroskopik anlamda temiz bir rezeksiyona ulaşabilmektir (R0 rezeksiyon). Bu açıdan proksimal ve distal cerrahi sınırlar mutlaka kontrol edilmelidir. Bugün için genel kabul edilen görüş; T1b-T3 tümörlerde hastalığın yerine göre distal, subtotal veya total gastrektomi, T4

tümörlerde ise midenin bütün olarak çıkarılmasıdır (77). Subtotal gastrektomi yapıldığında hemen her bölgede en az 4 cm'lik sağlam cerrahi sınır bırakılması önerilmektedir. Tümörün proksimalde özofagusun distalini invaze ettiği durumlarda distal özofagektomi mutlaka işleme eklenmelidir (78).

Evresine göre seçilecek cerrahi tedavi tipi konusunda JGCA tarafından belirlenen standardizasyonlar mevcuttur. Evre I mide kanserinde lenf nodu metastazı ihtimalinin düşük olması nedeniyle endoskopik veya laparoskopik yaklaşımlar önerilmektedir. Evre II mide kanserlerinde temiz cerrahi sınırlarla yapılmış total veya subtotal gastrektomi ve D2 diseksiyon yapılmalıdır. Evre III olgularda standart gastrektomi ve lefadenektomiye ek olarak T4 N0 ve N1 olan hastalarda metastaz yaptığı komşu organında çıkarılması ve lenfadenektominin genişletilmesi gerekmektedir. R0 rezeksiyon bu hastaların sağkalımını uzatmada en önemli faktördür. Yine bu evrede neoadjuvan, adjuvan kemoterapiye ve adjuvan radyoterapiye gereksinim olabilir. Evre IV hastalarda seçilecek tedavi modalitelerinin tümör yükünü azaltmak, semtomları hafifletmeye yönelik olduğu, ancak T4 N2-3 olgularda geniş diseksiyonla sağkalımın uzatılabileceği bildirilmektedir (79).

Mide kanseri cerrahisinin en tartışmalı konusu lenfatik diseksiyonun sınırlarıdır. Midenin lenfatik akışının birden fazla yöne doğru olması ve karmaşıklığı hem lenfatik işaretlemeyi zorlaştırmakta hem de yapılması planlanan lenfatik diseksiyonla ilgili alanların belirlenmesi güçleştirmektedir (80). Yapılan çalışmalar mukoza ile sınırlı hastalıkta lenfatik metastaz olasılığının %3-5, submukoza ile sınırlı hastalıkta %11-25, T2 hastalıkta %50 ve T3 hastalıkta %83 olduğunu göstermektedir. Bu oranların sağkalım sonuçları açısından da çok önemi vardır. T4 tümörlü ve lenf nod tutulumu olmayan olgularda sağkalım 3 yıl için %21.9 iken, nod tutulumu olan olgularda %10'un altına inmektedir (81).

Japon sınıflamasına göre, standart D1 diseksiyonda perigastrik lenf nodları çıkarılmaktadır (1-6'ncı lenf nodları, N1). D2 diseksiyonda ise sol gastrik arter, hepatika kormünis, çöliyak trunkus, dalak hilusu, splenik arter, hepatoduodenal ligaman, retropankreatik bölge ve transvers kolon mezosu çevresindeki lenf nodları çıkarılır (7-14'üncü lenf nodları, N2). D3 diseksiyonda ise arteriya kolika medya ve paraaortik bölgedeki lenf nodları yer almaktadır (15 ve 16'ncı lenf nodları, N3) (82). NCCN 2011 Konsensus panelinde D3 diseksiyon grubu D4 olarak, D3 ise, hepatoduodenal ligaman, retropankreatik ve mezenterik lenf nodları olarak tanımlanmıştır (83).

Japon ve Uzak Doğu cerrahi yaklaşımı, standart küratif rezeksiyona ek olarak N1 ve N2 lenf nodlarının çıkarılmasıdır (D2). Batı ülkelerinin cerrahi yaklaşımı ise, standart küratif rezeksiyon ve perigastrik lenf nodlarının çıkarılması şeklindedir (D1). Bu farklı uygulamanın nedeni, Japon çalışmalarında küratif rezeksiyon ve D2 diseksiyon ile elde edilen sağkalım sonuçlarının son derece olumlu olmasıdır. Hem sonuçların aşırı iyimser olması hem de aynı cerrahi işlemleri yapan Batı merkezlerinin sonuçlarının benzer şekilde gerçekleşmemesi yıllardır yapılan ve halen sürmekte olan tartışmalara neden olmaktadır.

NCCN 2011 Konsensus Panelinin görüşü, gastrik kanser cerrahisinin uzmanlaşmış merkezlerde yapılması, D1 ve D2 nodal diseksiyonun yapılması ve en az 15 veya daha fazla lenf nodu çıkartılması gerektiğidir.

Cerrahi tedavide tartışmalı konulardan birisi de splenektomi yapılıp yapılmayacağıdır. Splenik hiler lenf nodlarına metastaz tümörün yerleşim yerine ve derinliğine göre değişir. Distal ve 1/3 orta yerleşimli tümörlerde splenik hiler lenf nodu metastazı oranı %0-1.9 iken, proksimal yerleşimli tümörlerde bu oran %15, difüz infiltratif tümörlerde ise %20.7 oranında görülmektedir (42). Splenektomi yapılan ve yapılmayan

hastaların değerlendirildiği bir çalışmada sağkalım oranları %31'e karşı %20.9 olarak bulunurken (84), geniş kapsamlı diğer bir çalışmada proksimal mide kanserli 881 olgu ile distal kanserli 3098 olgu karşılaştırılmış ve splenektomili olgularla splenektomi yapılmayan olgular arasında sağkalım farkı gözlenmemiştir (85). Splenektomi yapılan olgularda septik komplikasyonların gelişme olasılığı artmaktadır. Bu açıdan değerlendirildiğinde eğer cerrahi olarak mümkünse dalağın korunarak hiler lenfadenektomi yapılması önerilmektedir.

Splenektomiye ek olarak distal pankreatektominin de işleme eklenmesi splenik arter çevresindeki lenf nodlarının tamamen çıkarılmasını sağlar. Avrupa kaynaklı serilerde bu iki işlemin birlikte yapılmasının mortalite ve morbiditeyi anlamlı derecede arttırdığının bildirilmesine karşın Uzak Doğu kaynaklı serilerde herhangi bir fark olmadığı ve bunun deneyimle ilişkili olduğu belirtilmektedir. Pankreatektomi yapılması ancak direk invazyon olduğu durumlarda önerilmektedir.

7.1.1. Erken Mide Kanseri Tedavi

Erken mide kanseri (EMK), lenf nodu metastazından bağımsız olarak mukoza ve submukozada sınırlı gastrik karsinom olarak tanımlanır. EMK'nin en önemli özelliği diğer evrelere oranla yüksek kür oranlarının olmasıdır. Hastalığın kendisine özgü belirtilerinin olmaması, peptik ülserdeki gibi epigastrik ağrı ve dispetik şikayetlerle ortaya çıkması nedeniyle erken tanı tedavinin başarısında en önemli rolü oynar. Tanıda en önemli yöntem endoskopidir. Yapılan araştırmalarda, üst gastrointestinal baryumlu inceleme sonucunda erken mide kanserlerinin sadece %22'sine, endoskopiyle ise %80'ine tanı konulduğunu bildirilmektedir. Birleşik Devletler'de erken mide kanseri tanısı alan hastaların oranı 1980'lerin ortasında yaklaşık %10-15'e yükselmiştir. Japonya'da agresif tarama sonucunda mide kanserli hastaların %50'den fazlasında erken mide kanseri saptanabilmiştir (42).

Günümüzde erken mide kanserinin en iyi tedavi seçeneği gastrektomi ve beraberinde D1 veya D2 lenfadenektomi yapılmasıdır. Ancak giderek artan oranda konulan EMK tanısı nedeniyle mide koruyucu tedavilerin önemini ortaya çıkarmaktadır. Endoskopik Mukozal Rezeksiyon (EMR) ve Endoskopik Submukozal Diseksiyon (ESD) cerrahiye alternatif endoskopik yöntemlerdir. EMR'nin, erken mide kanserlerindeki en büyük avantajı minimal invazif bir yaklaşım olmasıdır. ESD yönteminde ise en-blok eksizyon yapılabilmekte ve kanserin küratif tedavisinde daha etkili olmaktadır (86,87). Özellikle 5mm üstündeki lezyonların tedavisinde ESD daha etkili bir yöntemdir (88). Teknolojik gelişmeler işlemin güvenliğini arttırmakta ve işlem süresi buna bağlı olarak kısalmaktadır. Bu kazanç en-blok rezeksiyon olasılığını artırsa da lokal nüks oranı halen %10'lar civarındadır (89). En önemli komplikasyonlar kanama ve perforasyon olarak bildirilmektedir. Postoperatif dönemde proton pompa inhibitörü kullanılmalıdır (90). Lenf nodu metastazı varlığı, yetersiz rezeksiyon, submukozal derine invazyon, büyük tümör boyutu, ülser ve indifferansiyel tümörlerde gastrektomi tercih edilmelidir.

7.1.2. Laparoskopik Gastrektomi ve Lenfadenektomi

Mide kanserinin güncel tedavileri arasında yer alan en önemli yöntemlerden birisi de laparoskopik gastrektomi ve lenfadenektomidir. Yöntemin hastalar için bazı avantajları bulunmaktadır. Bunlardan en önemlileri hastaların daha az invazif bir yöntemle opere edilmelerinde dolayı daha erken hastaneden ayrılma süresinin olması ve iyileşme sürelerinin daha kısa olmasıdır. Bu da, hayat kalitesinde artış ve eğer verilcekse adjuvan tedavilerin daha erken uygulanabilmesini sağlamak ve sağkalıma olumlu etkisi bulunmaktadır. Yöntemin dezavantajı operasyon süresinin uzaması ve laparoskopik yöneme bağlı ilave komplikasyonların görülebilmelidir (91,92).

7.2. Radyasyon Tedavisi

Rezektabl mide kanserlerinde radyasyon tedavisinin preoperatif veya postoperatif uygulamaları randomize klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir. Lokal ileri olgularda rezektabilite şansını arttırmak ve lokal kontrolü sağlayabilmek için preoperatif radyoterapi ve kemoradyoterapi protokolleri üzerinde geniş araştırmalar yapılmaktadır. Ancak, beklenen bu yararların tüm çalışmalarda elde edildiğini söylemek mümkün değildir.

Radyoterapi preoperatif, postoperatif ve palyatif amaçla uygulanmaktadır. NCCN Konsensus paneli, supin pozisyonunda intravenöz ve/veya oral verilen kontrast madde ile hedef organın BT simulasyonu ile 3D tedavi planlamasını önermektedir. Tedavi toplam 45-50.4 Gy olmak üzere günlük 1.8 Gy dozlara bölünerek uygulanmaktadır. Tedavi sırasında özellikle karaciğer, böbrekler, spinal kord, kalp ve akciğer gibi komşu organların etkilenmemesini sağlayacak her türlü önlem alınmalıdır. Proflaktik olarak antiemetik verilmelidir. Antiasit ve antidiyareyik ajanlar gerekli olduğunda verilebilir. Beslenme problemleri olursa enteral veya parenteral beslenme solüsyonları tavsiye edilmektedir. Özellikle kemoradyoterapi sırasında oral veya intravenöz sıvı alımı artırılmalıdır. Tedavi sürecinde B12, demir ve kalsiyum ölçümleri dikkatlice yapılmalı, şayet akut toksite görülürse tedaviye ara verilmelidir.

Preoperatif 40 Gy radyoterapi uygulanan geniş bir hasta grubu üzerinde yapılan bir çalışmada 5 yıllık sağkalım %30.1, yalnızca cerrahi yapılan olgularda ise %19.8 olarak bulunmuştur. Radyoterapi yapılan grupta olguların %89.5'i rezektabl iken, diğer grupta ancak %79 olguya cerrahi uygulanabilmiştir (93).

Adjuvan radyoterapi uygulamalarının temelini lokal ileri evre hastalığın sağkalım üzerindeki olumsuz etkileri oluşturmaktadır. Mide kanserli olguların otopsilerinde izole

lökorejyonal hastalık %21 olarak belirlenirken, hastalığın nüks ettiği olguların otopsilerinde ise bu oran %57-88 arasında bulunmuştur (94).

İngiliz Mide Kanser Grubu tarafından yapılan bir çalışmada, 432 hasta yalnız cerrahi ve cerrahiye takiben RT veya KT verilerek randomize edilmiş, 5 yıllık takipte cerrahiye ilave olarak uygulanan tedavi yöntemleriyle sağkalım yararı sağlanamadığı görülmüştür (95). Ancak bu çalışmanın önemli bir sonucu, lökorejyonel relapsların önemli derecede azalmasıdır. Başka bir çalışmada, 4041 olgu retrospektif olarak incelenmiş ve adjuvan radyoterapi uygulanan olgularda özellikle evre III ve IV M0 olguların sağkalım açısından bu tedavi modalitesinden yararlandığı belirtilmiştir (96). Son yıllarda yapılan sistematik araştırmalar ve meta-analizler rezektabl mide kanserlerinde ilave olarak uygulanan radyoterapinin sağkalım avantajının olduğunu göstermektedir (97). Başka bir çalışmada da geride kalan midenin ışınlanmaması ve yalnızca saha ışınlamasının yapılması ile daha iyi sonuçlar elde edileceği ve komplikasyon oranının azalacağı belirtilmektedir (98). Bu konuyla ilgili olarak, 2006 yılına kadar yapılan 9 randomize kontrollü çalışmadan elde edilen verilerin değerlendirildiği bir meta-analizde küratif rezeksiyon sonrası radyoterapi veya kemoradyoterapi ile 3 ve 5 yıllık sağkalımlarda iyileşme sağlandığı ve en iyi 5 yıllık sağkalım sonuçlarının kemoradyoterapi ile elde edildiği bildirilmektedir. Yine bu çalışmanın sonuçlarından alınan bilgilere göre, yan etki oranının yüksek olmasına karşın tedaviye bağlı ölümlerde kemoradyoterapi ile artış görülmediği de anlaşılmaktadır (99).

7.3. Kombine Tedavi Modaliteleri

7.3.1. Preoperatif Kemoradyasyon Tedavisi

Lokal ileri evre mide kanserinin tedavisinde rezeke edilecek tümörü küçültmek, pozitif lenf nodlarının erken kontrolünü sağlamak ve uzamış sağkalım elde etmek

amacıyla ameliyat öncesi kemoradyoterapi modelleri üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Pilot bir araştırmada, Lowy ve arkadaşları 45 Gy RT ve 5-FU ile kombine kemoradyasyon tedavisini takiben cerrahi ve 10 Gy IORT uyguladıkları rezektabl mide kanseri olan hastalara ait sonuçlarında, %63 hastada anlamlı, %11 hastada da komplet patolojik yanıt aldıklarını bildirmişlerdir (100). Son çalışmalarda, preoperatif indüksiyon kemoterapisini takiben yapılan kemoradyasyon tedavisi ile sağkalım yönünden de olumlu sonuçlar bildirilmektedir. Faz III bir çalışmada, Stahl ve arkadaşları, 119 lokal ileri evre mide kanserli hastayı iki gruba randomize etmişlerdir. Birinci gruba kemoterapi ve takiben cerrahi, diğer gruba ise indüksiyon kemoterapisini takiben kemoradyasyon tedavisi ve arkasından cerrahi tedavi uygulamışlardır. İkinci grupta, anlamlı yüksek patolojik cevap, tümörsüz lenf nodları ve uzamış sağkalım avantajı elde edilmiştir (%47.4 e karşın %27.7) (101). Başka bir çalışmada da, preoperatif kemoradyoterapi uygulanan olgularda 3 yıl içinde lökorejyonel nüks oranı tedavi almayan gruba göre belirgin olarak düşük bulunmuştur (102). Aynı merkezden diğer bir çalışmada ise kemoradyoterapinin peritoneal yayılım nedeniyle başarısız olduğu bildirilmektedir (103). Preoperatif kemoradyoterapi günümüzde standart değildir.

7.3.2. Postoperatif Kemoradyasyon Tedavisi

İleri evre hastalarda sistemik kontrolün gerekli olduğu düşüncesi ile radyoterapi ile birlikte kemoterapi uygulamaları önemli bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir. Bu amaçla genel olarak radyasyona duyarlaştıracı bir ajan olduğu kabul edilen 5-FU içeren rejimler kullanılmıştır. Adjuvan kemoradyoterapinin popüler hale gelmesinin nedeni, D1 diseksiyonun ile birlikte uygulandığında lokal hastalık nüksünün kontrol edilmesi beklentisidir. Farklı kemoterapi rejimleri ile birlikte uygulanan radyoterapinin sağkalımda iyileşme sağlayacağı düşünülmektedir pek çok tedavi şeması denenmiştir.

Yapılan en geniş hasta grubunun yer aldığı randomize bir çalışmada (SWOG 9008/INT-0116) küratif rezeksiyon sonrasında 5-FU+lökovorin'e ilave 45 Gy radyoterapi uygulanan 281 hasta, yalnızca cerrahi uygulanan 275 hasta ile karşılaştırılmıştır. Kombine tedavi grubunda ortalama sağkalım 9 ay (36'ya karşın 27ay) daha fazla bulunmuştur. Relapsız sağkalımda %17 (%48'e karşın %31) ve toplam sağkalımda da %9'luk (%50'ye karşın %41) bir iyileşme sağlanmıştır (104).

Sonuç olarak, kemoradyoterapinin adjuvan amaçla kullanımıyla ilgili randomize çalışmalar devam etmektedir. Özellikle yüksek riskli, lokal nüks gelişme olasılığı yüksek olan lokal ileri evre olgularda adjuvan kemoradyoterapi önerilmektedir. Bu tedavi modalitesi, D0–D1 diseksiyon yapılan olgularda ve preoperatif tedavi alamayan hastalarda standart uygulama olarak kabul görmüştür (105).

Kemoradyasyon tedavisinde , yeni ajanlarla RT tekniklerinin kombine edildiği non-randomize çalışmalar devam etmektedir. Pilot bir çalışmada, komple rezeke edilen MO, stage III-IV hastalarda postoperatif RT ile eşzamanlı kapasitabin öncesi ve sonrasında uygulanan fluorourasil ve sisplatin'den oluşan tedavi rejiminin sonuçları yayınlanmıştır. Üç yıllık hastalıksız sağkalım ve toplam sağkalım %82.7 ve %83.4 olarak bulunmuştur (106). Benzer şekilde, Postoperatif ECF (epirubisin, sisplatin ve 5-FU) rejimi öncesi ve sonrası infüzyonal fluorourasille uygulanan RT+ kemoradyasyon tedavisi ile 3 yıllık toplam sağkalım %62 olarak bildirilmektedir (107).

Devam etmekte olan CALGB 80101 ve ARTIST çalışmalarda adjuvan kemoradyasyonun etkisi araştırılmaktadır (108,109). CALGB 80101 çalışmasında küratif rezeksiyon yapılan gastrik veya gastroözofagiyal bileşke adenokarsinomlu hastalarda 5-FU+RT öncesi ve sonrası verilen ECF rejimi INTO116 rejimi ile karşılaştırılmaktadır. ARTIST çalışmasında ise D2 rezeksiyon yapılmış gastrik kanserli hastalar adjuvan kemoradyoterapi (kapasitabin+sisplatin+RT) ve adjuvan

kemoterapiye (kapasitabin+sisplatin) randomize edilmiştir ve primer sonlanım noktası 3 yıllık hastalıksız sağkalımdır.

7.4. Kemoterapi

7.4.1. Perioperatif Kemoterapi

Mide kanserinde cerrahi veya radyoterapi öncesi kemoterapi uygulanarak bazı hasta gruplarında olumlu sonuçlar sağlamak mümkündür. Preoperatif kemoterapi ile postoperatif R0 rezeksiyon ihtimalinin artabileceği, cerrahi sırasında kanser hücresi ekimine engel olunabileceği ve tümör eğer kemoterapiye duyarlı ise aynı tedaviye postoperatif devam edilerek daha iyi sonuçlar alınabileceği bildirilmektedir. Neoadjuvan kemoterapi, radyoterapi öncesi tümör kitlesini küçülterek radyoterapinin etkinliğini artırmak ve toksisite riskini azaltmak için de uygulanabilmektedir. Lokal ileri evre, R0 rezeksiyon ihtimalinin düşük olduğu ve nüks ihtimali yüksek olan olgularda uzun süreli sağkalım avantajı elde etmek için neoadjuvan kemoterapi iyi bir seçenek olabilir. Bu etkinin yanı sıra tümör boyutlarının küçülmesi ile tam rezeksiyon sağlanması da mümkün olabilir. Bu tedavi yönteminin bahsedilen avantajlarına rağmen hastanın genel durumunun bozularak operasyon zamanının gecikmesinin tedavi başarısını olumsuz etkileyebilme ihtimali de yüksektir (110).

Bu yöntemin etkilerine yönelik olarak yapılan faz II bir çalışmada rezektabilitenin %83 oranında arttığı bildirilmektedir (111). Ancak bazı faz II ve III çalışma sonuçları, rezektabilitede olumlu gelişmelerden bahsederken genel sağkalım, hastalıksız sağkalım gibi esas sonuçlar açısından durumun çok değişmediği gözlenmiştir.

British Medical Research Council tarafından bu amaçla yapılan "MAGIC TRIAL" adı verilen çok merkezli, prospektif randomize faz III klinik çalışmada umut vaat edici sonuçlar alınmıştır. Bu çalışmada ileri evre olgularda perioperatif (preoperatif ve postoperatif) ECF (epirubisin, sisplatin ve 5-FU) ve cerrahi uygulanan hasta grubu ile

yalnızca cerrahi uygulanan hasta grubu randomize edilerek karşılaştırılmıştır. Beş yıllık sağkalım açısından perioperatif kemoterapi ve cerrahi uygulanan grupta %36, yalnızca cerrahi uygulanan grupta ise %23 oranında sonuçlar elde edilmiştir (112). ECF tedavisinin yerine başka kemoterapötikler kullanılarak ve geniş D2 rezeksiyonla %46 oranında 7 yıllık sağkalım bildirilen çalışmalar bulunmakta ve bu konudaki araştırmalar halen devam etmektedir (113).

Perioperatif kemoterapiden yararlanabilecek olgular özenle seçilmeli, tedavinin sonuçları gerek patoloji, gerekse diğer tanı yöntemleri ile ortaya konabilmeli (örneğin PET scan ile), RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumor Group) kriterleri yanıt açısından uygulanmalı ve geniş, çok merkezli, random çalışmalar ile uygun tedavi rejimleri belirlenmelidir (114).

7.4.2. Postoperatif Kemoterapi

Mide kanserinde prognoz tanı anındaki evre ile ilişkilidir. Erken mide kanserli olgularda kür oranı %80'lere ulaşırken T3N0 olgularda 5 yıllık sağkalım %50'lere kadar düşmekte, nodal tutulumu olanlarda ise daha olumsuz sonuçlarla karşılaşmaktadır. Bu nedenle lokal ileri ve ileri evre tümörlerde sistemik tedavilere gereksinim bulunmaktadır.

Bu amaca yönelik olarak günümüze kadar çok değişik kemoterapi protokolleri denenmiş ancak beklenen yarar elde edilememiştir. Güncel meta-analizlerde, küratif rezeksiyon yapılan olgularda 5-FU içeren adjuvan kemoterapi rejimleri incelenmiş ve 22 randomize çalışmada hastalıksız sağkalım verilerinde anlamlı bir iyileşme görülmezken, 3, 5 ve 7 yıllık genel sağkalım verilerinde küçük de olsa bir iyileşme gözlenmiştir (115). Diğer bir meta-analizde ise 3212 olguluk 15 çalışma değerlendirilmiş, sağkalım ve nüks açısından adjuvan kemoterapi için avantaj saptanamamıştır (116). Küratif rezeksiyon sonrasında adjuvan tedavi verilen çok

geniş hasta grubunun yer aldığı diğer bir meta-analizde de yalnızca cerrahi grubuna göre sağkalımda ve hastalıksız sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı minimal bir iyileşme söz konusudur (117). Başka bir meta-analizde 1998-2007 yılları içindeki 12 randomize kontrollü çalışma ele alınmış ve sağkalımda iyileşme saptanmıştır. Yazarlar en olumlu sonuçların oral 5-FU ile elde edildiğini belirtmişlerdir (118).

Konu ile ilgili olarak, çok merkezli ve olguların çoğunu lokal ileri evre hastalığın oluşturduğu bir faz III çalışmada, 258 hastaya PELF tedavisi (sisplatin, epirubisin, lökovorin ve 5-FU) uygulanmış ancak sağkalım açısından olumlu sonuçlar elde edilememiştir (119). Farklı kemoterapi rejimleriyle sürdürülen bir çok araştırma mevcuttur. Bunlardan, S-1 (5-FU'nun oral aktif kombinasyonu), gimestat (dihydropyrimidine dehydrogenase inhibitörü) ve oksonik asit (5-FU'nun GIS toksisitesini azaltmak için kullanılmakta) verilen bir çalışmada 3 yıllık izlem sonunda sağkalımda %10'luk bir iyileşme elde edilmiştir (120). Japonya'da 1059 hastalık bir faz III çalışmada (ACTS GC), evre II ve III gastrik kanser nedeniyle R0 rezeksiyon ve D2 lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalar yalnızca cerrahi ve cerrahi sonrası S1 verilen iki gruba ayrılmıştır. Üç yıllık toplam sağkalım %80.1 e karşın %70.1 olarak olumlu bulunmuştur (121). Buna karşı, yine Japonya'dan D2 rezeksiyon sonrası UFT (urasil ve tegafur kombinasyonu) verilen ve yalnızca cerrahi ile randomize olarak karşılaştırma yapılan başka bir çalışmada anlamlı sağkalım avantajı elde edilememiştir (122).

Sonuç olarak, adjuvan kemoterapi için uygulanan çeşitli kemoterapi rejimlerine karşın elimizde bu tedavi modalitesinin mutlaka uygulanması gerektiğini gösterir yeterli kanıt bulunmamaktadır. Devam eden pek çok çalışmaya karşın 5-FU'li kombinasyonlar halen en güvenilir şemalar olarak görülmektedir. İleri evre mide kanserlerinde sistemik kontrolü sağlayacak cerrahiye ilave tedavilerle ilgili geniş araştırmalara ve

tedavi yöntemlerine gereksinim vardır. Halen adjuvan kemoterapi standart olmuş değildir.

7.4. İleri Evre ve Metastatik Hastalıkta Tedavi

Mide kanserli hastaların yaklaşık % 20-30'u evre IV olarak başvurmaktadır. Lokal hastalık nedeniyle evreleme yapılan hastaların %28-37'sinin metastatik evrede olduğu anlaşılmaktadır. Evre IV hastalıkta 5 yıllık sağkalım oldukça düşüktür. Bu hasta grubunda palyatif tedaviler önemli bir yer tutmaktadır. Palyatif tedavilerin amacı semptom kontrolüdür (123). Bu tedavilerle, gastrointestinal kanama veya gastrik çıkış obstrüksiyonu gibi hastaları düşkün hale getiren ve yaşamı tehdit eden, dolayısıyla sağkalımı azaltabilecek sorunlar giderilebilir.

7.4.1. İleri Evre ve Metastatik Hastalıkta Kemoterapi

Kemoterapi, ilerlemiş ve metastatik hastalıkta palyasyon sağlamaktadır. Bindokuzyüz seksen'li yıllarda FAM (florourasil, doksorubisin ve mitomisin)'li kombinasyonlar altın standart olarak kabul edilmekteydi. Son üç dekada yeni ajanlar ve kombinasyonları kullanılmıştır. Bunlar; FAMTX (florourasil, adriyamisin, metotreksat), ELF (etoposid, lökoverin, 5-FU), ECF (epirubisin, sisplatin, 5-FU), MCF (mitomisin, sisplatin, 5-FU) gibi rejimlerdir. Son yıllarda Alman Çalışma Grubu'nca FLO (5-FU, lökoverin, oksaliplatin) ile FLP (5-FU, lökoverin, sisplatin)'den oluşan iki rejimin karşılaştırıldığı faz III bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada toplam genel sağkalımda bir fark görülmemekle birlikte, FLO kolunda hastalıksız sağkalımda iyileşme görülmüştür (5.8'e karşın 3.9 ay). Ayrıca FLO, FLP koluna göre daha az toksiktir. FLO kolunda 65 yaş üstü hastalarda daha iyi cevap oranları (%41.3'e karşın %16.7) ve progresyonsuz sağ kalım (6.0'ya karşın 3.1 ay) ve genel sağkalımda artış (13.9'a karşın 7.2 ay) saptanmıştır. Özellikle yaşlı hastalarda tavsiye edilmektedir (124).

Çok uluslu randomize bir faz III çalışmada (V325), daha önce tedavi almamış hastalarda dosetaksel, sisplatin ve 5-FU (DCF)'dan oluşan kombinasyon rejimi, sisplatin ve 5-FU tedavisinden oluşan hasta grupları ile karşılaştırılmış ve üçlü kombinasyon kolunda progresyona kadar geçen sürenin anlamlı olarak daha uzun olduğu görülmüştür. FDA, 2006 yılında daha önce kemoterapi almamış ileri gastrik kanserlerde DCF rejimine onay vermiştir (125).

Kapesitabin, oral alınan bir floroprimidindir ve intraselüler olarak 5-florourasile dönüşmektedir. Kapesitabin kombinasyonları ilerlemiş gastrik kanser tedavisinde iki faz III çalışmada değerlendirilmiştir. Bunlar, REAL-2 ve ML 17032 çalışmalarıdır.

REAL-2 çalışmasında, %30'u özofagus kanseri olan 1003 hasta kapesitabin florourasil, oksaliplatin ve sisplatin'li kombinasyonlar arasında karşılaştırılmıştır. Dört rejim, ECF(epirubisin, sisplatin, 5-FU), EOF (epirubisin, oksaliplatin, 5-FU), ECX (epirubisin, sisplatin, kapesitabin) ve EOX (epirubisin, oksaliplatin, kapesitabin) den oluşturulmuştur. Ortalama 17.1 aylık takip sonunda kapesitabin ve oksaliplatin'li rejimlerin florourasil ve sisplatin kadar etkili olduğu, oksaliplatinin daha düşük oranda nötropeni yaptığı gözlenmiştir (126).

ML 17032 çalışmasında, kapesitabin ve sisplatin kombinasyonu (XP), florourasil ve sisplatin (FP) kombinasyonu ile karşılaştırılmıştır. Toplam yanıt oranı (%41'e 29) ve toplam sağkalım (10.5'e 9.3ay) XP rejiminde daha üstün bulunmuştur (127).

Bu iki meta analiz sonucunda, kapesitabin bazlı rejimlerin 5-FU bazlı rejimlere göre toplam sağkalım avantajı olduğu ancak progresyonsuz sağkalımda fark olmadığı görülmüştür (128).

Irinotekan ile yapılan randomize faz III bir çalışmada, 5-FU ve folinik asit ile kombine edilerek, sisplatinle kombine edilen infüzyonal 5-FU rejimi ile karşılaştırılmıştır. Irinotekan alan hasta grubunda diğer gruptan daha düşük olmayan progresyonsuz

sağkalım gözlenirken daha iyi tolere edilmiştir ve bugün için platin bazlı tedavi alamayan hasta grubu için bir alternatif oluşturmaktadır. Bu tedavi ilk basamak tedavi sonrası tavsiye edilmektedir (129). İkinci basamak kemoterapi olarak irinotekan, fluorourasil ve lökovorin ile yapılan FOLFIRI rejiminde aktif, daha önce tedavi almamış hastalarda uygulamakta olan ve iyi tolere edilen diğer bir rejimdir (130).

Moehler ve arkadaşların yaptığı diğer bir çok merkezli faz II çalışmada, kapesitabin ile irinotekan veya sisplatin kombine edilerek kullanılmıştır. Toplam yanıt oranında ve progresyonsuz sağkalımda fark görülmemekle birlikte toplam sağkalımda irinotekan kolunda daha iyi sonuçlar ortaya çıkmıştır (10.2'ye karşın 7.9 ay) (131).

Günümüzde revaçta olan diğer bir tedavi şeması, oral fluoropirimidin (S-1)'li kombinasyon tedavileridir. SPIRITS çalışmasında, S-1 ve sisplatin kombinasyonu ile yalnızca S-1 tedavisi verilen hastalar randomize edilmiştir. Ortalama toplam sağkalım (13'e karşın 11 ay) ve progresyonsuz sağkalım (6'ya karşın 4 ay) kombinasyon kolunda daha yüksek olarak bulunmuştur (132). FLAGS çalışmasında ise, S-1 ve sisplatin kombinasyonu (CS), fluorourasil ve sisplatin (CF) kombinasyonu ile karşılaştırılmıştır. CS kolunun CF kadar etkin ve daha emniyetli bir tedavi olduğu saptanmıştır (133).

7.4.2. Hedefe Yönelik Tedaviler

Epidermal büyüme faktörü aşırı birikimi, vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü ve HER-2, gastrik ve özofajiyal kanserlerde kötü prognozla ilişkilidir. Klinik çalışmalarda trastuzumab (anti HER-2), bevasizumab (anti-VEGFR) ve setuksimab'ın (anti-EGFR antibody) ileri evre mide kanseri tedavisinde kemoterapi ile kombinasyonları üzerinde araştırmalar yapılmıştır (134,135).

ToGA çalışması, ilk randomize, prospektif, çok merkezli, faz III bir çalışmadır. HER-2 pozitif gastrik ve gastroözofajiyal adenokarsinomlu hastalarda sisplatin ile kombine

trastuzumab'ın etkinliği ve emniyeti araştırılmıştır. Çalışmanın sonunda HER-2 pozitif kanserlerde standart kemoterapiye üstün sonuçlar elde edilmiştir (ortalama toplam sağkalımda 2.4 ay daha fazla). Bu çalışmada, 594 hasta (lokal ileri, nüks veya metastatik) trastuzumab+KT (5-F veya kapazitabin ve sisplatin) veya yalnız KT koluna randomize edildiler. Trastuzumab eklenen kolda toplam sağkalımda belirgin artış sağlanmışır (13.5'e karşın 11.1 ay). Yan etkiler benzer oranda bulunmuştur. HER-2 pozitif gastrik ve gastroözofajiyal kanserlerde transtuzumab ve kemoterapi kombinasyonu standart tedavi olarak kabul edilmektedir (136).

Bir çok faz II çalışmada, bevasizumab, sorefenib ve setuksimab'ın etki ve emniyetine ait çalışmalar yapılmıştır. Bu ajanların kemoterapi ile kombinasyonlarının ileri evre gastrik kanserlerde etki ve emniyeti ile ilgili faz III çalışmalar halen devam etmektedir.

7.4.3. Palyatif Tedaviler ve Destekleyici Bakım

İlerlemiş hastalıkta kemoterapinin komplikasyonlarına bağlı olarak gelişen azalmış hayat kalitesinden korumaya yönelik olarak bazı hastalara yalnızca destekleyici bakım yapılması üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Pyrhönen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, kemoterapi verilemeyen olgulara destekleyici bakım tedavisi uygulamış ve bu hastalarda ortalama 3.1 aylık uzamış sağkalım elde edilirken, kemoterapi uygulanan hastalarda uzamış sağkalım ortalaması 12.3 ay bulunmuştur (137). Başka bir çalışmada ise, kemoterapi grubunda destek tedavisi grubuna göre daha konforlu bir yaşam avantajı olmamasına karşın, kabul edilebilir yaşam kalitesi süresinin 4 ay daha fazla olduğu bildirilmiştir (138). Güncel bir meta-analizde kemoterapi ile yalnızca destekleyici bakım tedavisi yapılan hastaların randomize edildiği çalışmalarda bir yıllık uzamış sağkalım süresi ve artmış hayat kalitesi tespit edilmiştir (139).

Destekleyici bakım tedavisi ileri mide kanserli hastalarda uygulanan bir yöntemdir. Özellikle Karnofsky Performance Status (KPS) ve Eastern Cooperative Group Performance Status (ECOG PS) skalaları bu konuda yol gösterici olabilir. Palyatif tedaviler, KPS 60 ya da daha az, ECOG PS 3 ya da daha üstünde olan hastalar için uygundur. Daha iyi performansına sahip hastalar destek tedavisinin yanı sıra kemoterapi rejimlerine de yönlendirilmelidir (140,141).

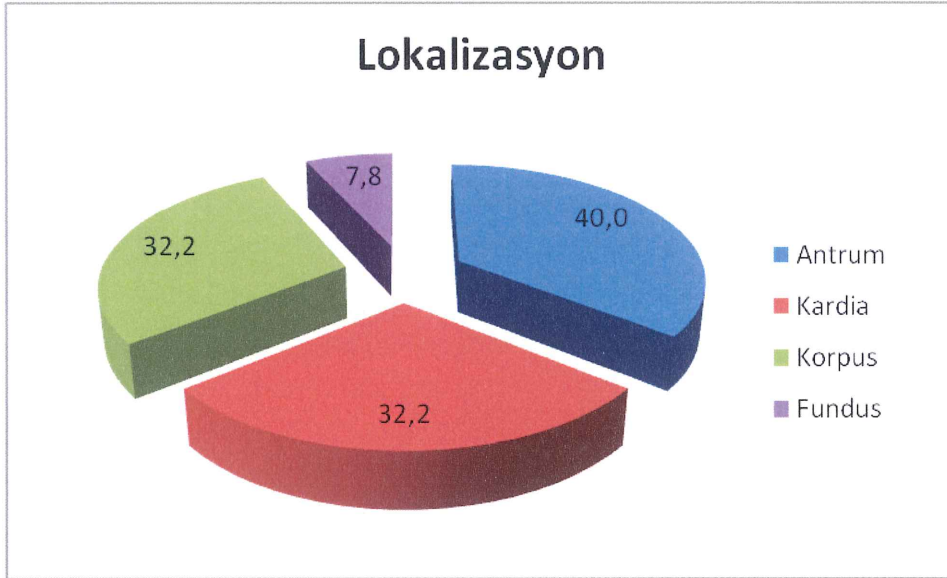
MATERYAL VE METOD

Ocak 2008 ve ekim 2011 tarihleri arasında Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde mide kanseri nedeniyle ameliyat olan ve patoloji sonuçlarına göre Kliniğimizde tedaviye alınan 90 hasta retrospektif olarak incelendi. Tüm hastaların yaşları, cinsiyetleri, endoskopik ve cerrahi sonrası makroskopik görünümüne göre hastalığın midedeki lokalizasyonu ve evreleri kaydedildi. Kanserin Lauren sınıflamasına göre patolojik tiplendirilmesi yapılarak hastalığın tipi ile yaş, cinsiyet, lokalizasyon ve evre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olup olmadığı araştırıldı.

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma veya gözlem sayısı ve (%) olarak gösterildi. Lokalizasyona göre evrelerin dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup olmadığı Kruskal Wallis testiyle, patoloji ve cinsiyete göre evre dağılımı yönünden farkın olup olmadığı ise Mann Whitney U testiyle araştırıldı. Yaş ile Evre arasında anlamlı ilişkinin olup olmadığı Spearman'ın Korelasyon testi kullanılarak değerlendirildi. Cinsiyet grupları arasında lokalizasyon ve patoloji dağılımı yönünden farkın önemliliği Pearson'un Ki-Kare veya Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testi kullanılarak incelendi. Lokalizasyon ve patolojiye göre yaş ortalamalarında anlamlı değişim olup olmadığı ise Student's t testiyle araştırıldı. Sonuçlarda, $p < 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

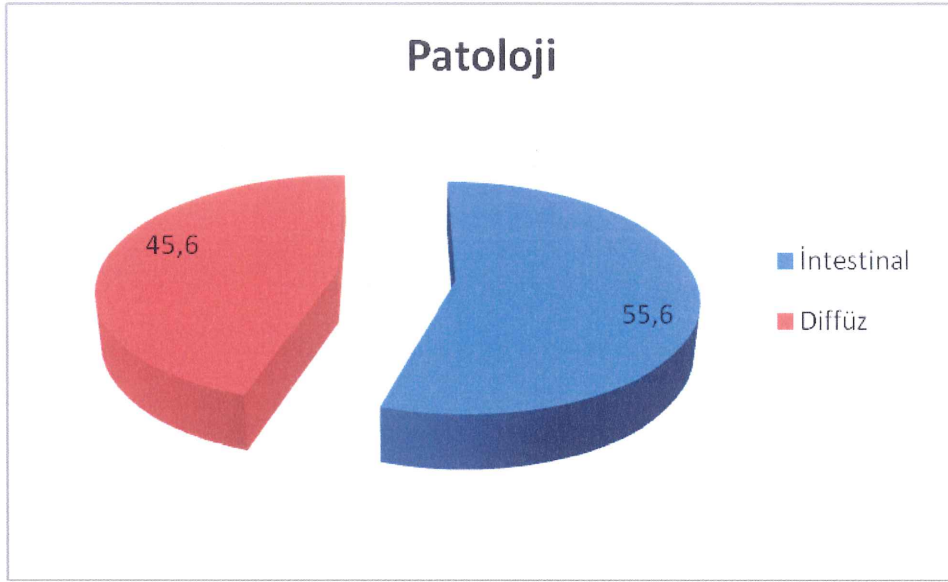
BULGULAR

Çalışmamıza toplam 90 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $61,1 \pm 13,5$ (31-84) olup, 71 hasta erkek, 19 hasta ise kadındı ve erkek/kadın oranı 3.73 olarak bulundu. Olguların 26 tanesi kardiya (%28.9), 4'ü fundus (%4.4), 24'ü korpus (%26.7), 31 tanesinde antrumda (%34.4) lokalize idi. İki (%2.2) hastada hastalık korpus ve antrumda, 3 (%3.3) hastada da tüm midede bulunmaktaydı (Şekil 3). Olguların tüm demografik ve klinik özellikleri tablo 2'de görülmektedir.



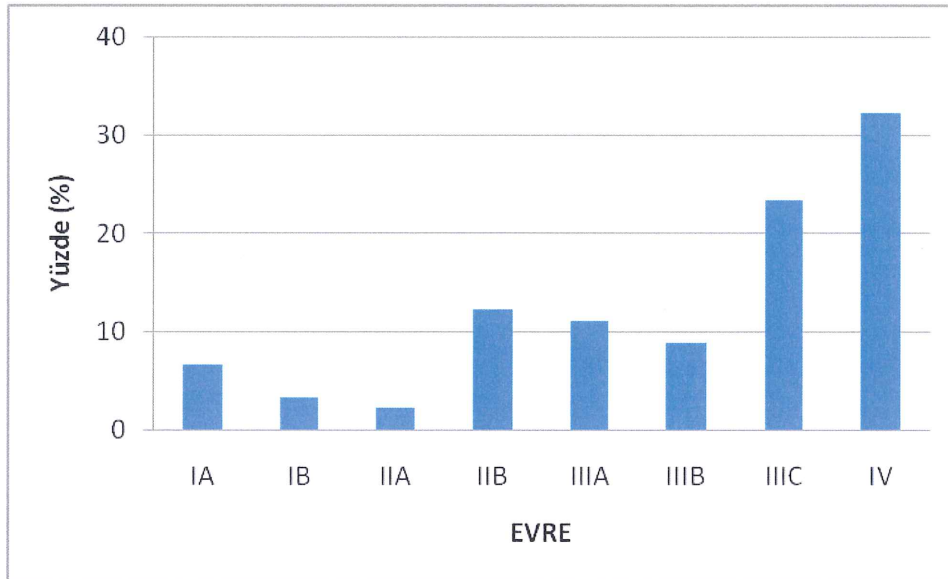
Şekil 3. Olguların lokalizasyona göre dağılımı

Patoloji sonuçlarına göre 49 hastada (%54.4) intestinal, 40 hastada (%44.5) difüz tip hastalık tespit edildi. Bir (%1.1) hastada da her iki tip (mikst tip) birlikte bulunmaktaydı (Şekil 4).



Şekil 4. Olguların patolojik tipe göre dağılımı

Evreye göre, 9 hastada evre I (%10), 13 (%14.4) hastada evre II, 39 (%43.3) hastada evre III ve 29 (%32.2) hastada ise evre IV hastalık vardı (Şekil 5).



Şekil 5. Olguların evrelere göre dağılımı

Tablo 2. Olguların demografik ve klinik özellikleri

Değişkenler	n=90
Yaş	61,1±13,5 (31-84)
Cinsiyet	
<i>Erkek</i>	71 (%78,9)
<i>Kadın</i>	19 (%21,1)
Lokalizasyon	
<i>Kardiya</i>	26 (%28,9)
<i>Fundus</i>	4 (%4,4)
<i>Korpus</i>	24 (%26,7)
<i>Antrum</i>	31 (%34,4)
<i>Korpus + Antrum</i>	2 (%2,2)
<i>Kardiya + Fundus + Korpus + Antrum</i>	3 (%3,3)
Patoloji	
<i>İntestinal</i>	49 (%54,4)
<i>Difüz</i>	40 (%44,5)
<i>İntestinal+Difüz</i>	1 (%1,1)
Evre	
<i>IA</i>	6 (%6,7)
<i>IB</i>	3 (%3,3)
<i>IIA</i>	2 (%2,2)
<i>IIB</i>	11 (%12,2)
<i>IIIA</i>	10 (%11,1)
<i>IIIB</i>	8 (%8,9)
<i>IIIC</i>	21 (%23,3)
<i>IV</i>	29 (%32,2)

Cinsiyet ile lokalizasyon ve patoloji arasındaki ilişki değerlendirildiğinde kadın ve erkek cinsiyeti ile hastalığın lokalizasyonu ve patolojik tipdeki dağılım arasında istatistiksel yönden bir fark görülmedi (Tablo 3).

Tablo 3. Cinsiyete göre olguların lokalizasyon ve patoloji yönünden dağılımı

Değişkenler	Erkek	Kadın	p-değeri
Lokalizasyon			
<i>Kardiya</i>	24 (%33,8)	5 (%26,3)	0,535 ^a
<i>Fundus</i>	7 (%9,9)	-	0,338 ^b
<i>Korpus</i>	22 (%31,0)	7 (%36,8)	0,628 ^a
<i>Antrum</i>	28 (%39,4)	8 (%42,1)	0,833 ^a
Patoloji			
<i>İntestinal</i>	37 (%52,1)	13 (%68,4)	0,204 ^a
<i>Difüz</i>	35 (%49,3)	6 (%31,6)	0,168 ^a

a Pearson'un Ki-Kare testi, b Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testi

Cinsiyet ile evre arasındaki ilişki tablo 3'de değerlendirildi. Hastalığın evresinin kadın ve erkek arasındaki dağılımlarında istatistiksel yönden anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 4).

Tablo 4. Cinsiyete göre olguların evreler yönünden dağılımı

Evre	Erkek	Kadın
<i>IA</i>	4 (%5,6)	2 (%10,5)
<i>IB</i>	3 (%4,2)	-
<i>IIA</i>	2 (%2,8)	-
<i>IIB</i>	6 (%8,5)	5 (%26,3)
<i>IIIA</i>	10 (%14,1)	-
<i>IIIB</i>	6 (%8,5)	2 (%10,5)
<i>IIIC</i>	16 (%22,5)	5 (%26,3)
<i>IV</i>	24 (%33,8)	5 (%26,3)
<i>Toplam</i>	71 (%100)	19 (%100)

p=0,513 (Mann Whitney U testi).

Yaş ile lokalizasyon ve patoloji arasındaki ilişki tablo 5’de görülmektedir. Hastalığı kardiya ve fundusda lokalize olanların daha yaşlı, antrumda olanların ise daha genç yaş grubunda olduğu gözlemlendi. İntestinal ve difüz tip arasında belirgin bir yaş farkı görülmedi (Tablo 5).

Tablo 5. Lokalizasyon ve patolojiye göre olguların yaş ortalamaları

Değişkenler	Yok	Var	p-değeri ^a
Lokalizasyon			
<i>Kardiya</i>	59,0±14,3	65,5±10,5	0,032
<i>Fundus</i>	60,4±13,2	68,9±15,4	0,113
<i>Korpus</i>	60,4±13,2	62,4±14,3	0,507
<i>Antrum</i>	63,1±11,9	58,0±15,2	0,092
Patoloji			
<i>İntestinal</i>	59,7±14,4	62,1±12,8	0,412
<i>Difüz</i>	61,9±12,8	60,1±14,4	0,537

a Student’s t testi.

Yaş ve evre arasındaki ilişki tablo 6’da görülmektedir. Yaş ile evre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Tablo 6. Yaş ile evre arasındaki korelasyon katsayısı ve önemlilik düzeyi

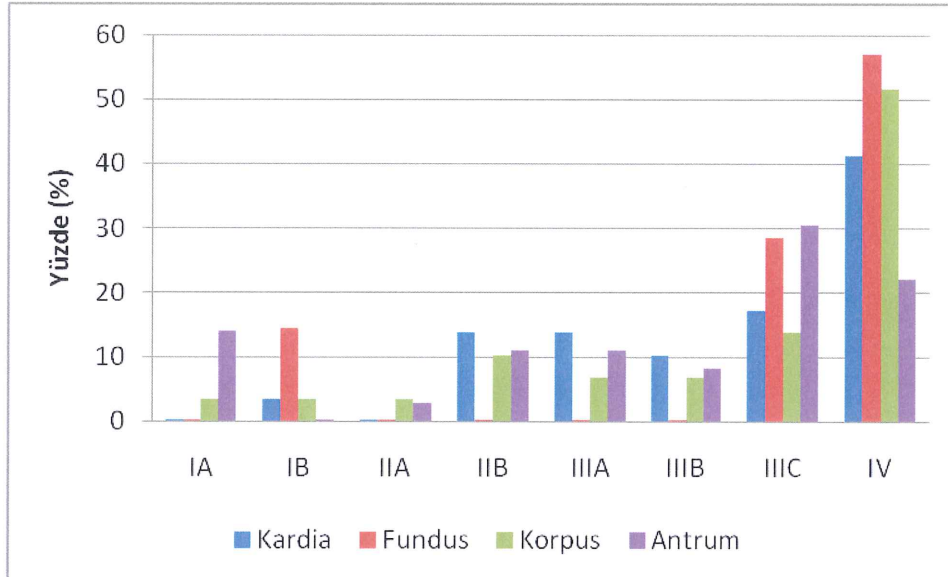
Değişkenler	Korelasyon Katsayısı	p-değeri
Yaş - Evre	0,169	0,111

Hastalığın lokalizasyonu ve evre arasındaki ilişki Tablo 7’de gösterildi. Bu tabloda kardiya, fundus ve korpusta ağırlıklı olarak ileri evrelerin olduğu görüldü. Antrumda ise evre IIIB ve daha erken evrelerin olduğu gözlemlendi. Antrum lokalizasyonlu evre IA beş hastanın olması önemli bir bulgudur (Tablo 7 ve Şekil 6).

Tablo 7. Lokalizasyona göre olguların evreler yönünden dağılımı

Evre	Kardiya	Fundus	Korpus	Antrum	K+A	K+F+K+A
IA	-	-	1 (%4,2)	5 (%16,1)	-	-
IB	1 (%3,8)	1 (%25,0)	1 (%4,2)	-	-	-
IIA	-	-	1 (%4,2)	1 (%3,2)	-	-
IIB	4 (%15,4)	-	3 (%12,5)	4 (%12,9)	-	-
IIIA	4 (%15,4)	-	2 (%8,3)	4 (%12,9)	-	-
IIIB	3 (%11,5)	-	2 (%8,3)	3 (%9,7)	-	-
IIIC	5 (%19,2)	2 (%50,0)	3 (%12,5)	10 (%32,3)	1 (%50,0)	-
IV	9 (%34,6)	1 (%25,0)	11 (%45,8)	4 (%12,9)	1 (%50,0)	3 (%100)
<i>Toplam</i>	26 (%100)	4 (%100)	24 (%100)	31 (%100)	2 (%100)	3 (%100)

K+A: Korpus + Antrum, K+F+K+A: Kardiya + Fundus + Korpus + Antrum, p=0,075 (Kruskal Wallis testi).



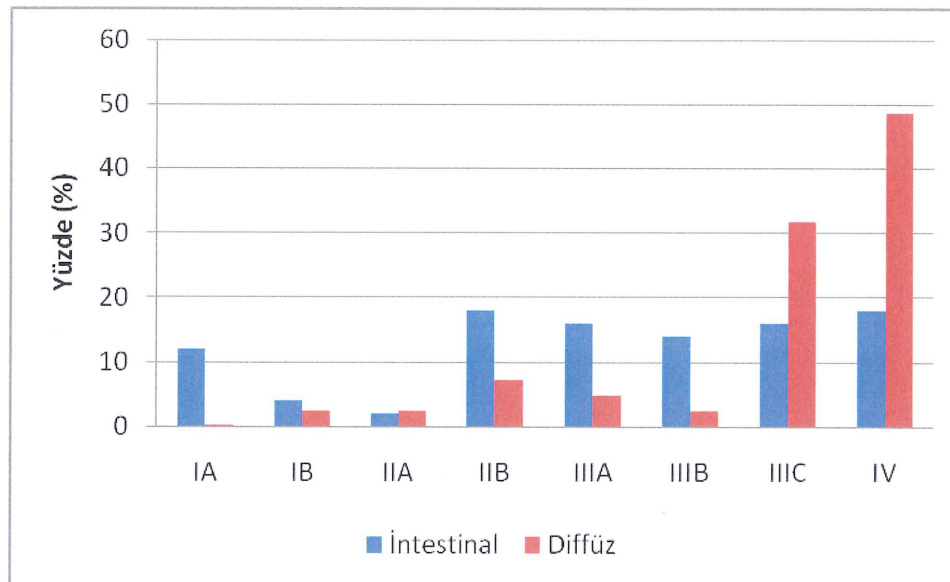
Şekil 6. Olguların lokalizasyon ve evre arasındaki dağılımı

Hastalığın patolojik tipi ile evresi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, intestinal tipin difüz tipe göre daha düşük evrelerde olduğu görüldü ($p<0.001$). Difüz tipte olguların çoğu evre IIIC ve IV iken (%82,5), intestinal tipte aynı evrelerdeki hasta sayısı yalnızca 17 (%34,7) dir (Tablo 8 ve Şekil 7).

Tablo 8. Patolojiye göre olguların evreler yönünden dağılımı

Evre	İntestinal	Difüz	İ+D
IA	6 (%12,2)	-	-
IB	2 (%4,1)	1 (%2,5)	-
IIA	1 (%2,0)	1 (%2,5)	-
IIB	8 (%16,3)	2 (%5,0)	1 (%100)
IIIA	8 (%16,3)	2 (%5,0)	-
IIIB	7 (%14,3)	1 (%2,5)	-
IIIC	8 (%16,3)	13 (%32,5)	-
IV	9 (%18,4)	20 (%50,0)	-
<i>Toplam</i>	49 (%100)	40 (%100)	1 (%100)

İ+D: İntestinal + Diffüz, $p<0,001$ (Mann Whitney U testi).



Şekil 7. Olguların patoloji ve evre arasındaki dağılımı

Olguların lokalizasyonu ile patolojik tip arasındaki ilişki değerlendirildiğinde özellikle antrum ve korpusta ağırlıklı olarak intestinal tip kanser görülürken, kardiyada her iki patolojik tipde benzer oranda görüldü (Tablo 9).

Tablo 9. Olguların lokalizasyon ve patolojiye göre dağılımı

Lokalizasyon	Patoloji			
	İntestinal	Difüz	İ+D	Toplam
<i>Kardiya</i>	13 (%14,4)	12 (%13,3)	1 (%1,1)	26 (%28,9)
<i>Fundus</i>	2 (%2,2)	2 (%2,2)	-	4 (%4,4)
<i>Korpus</i>	16 (%17,8)	8 (%8,9)	-	24 (%26,7)
<i>Antrum</i>	18 (%20,0)	13 (%14,4)	-	31 (%34,4)
<i>Korpus + Antrum</i>	-	2 (%2,2)	-	2 (%2,2)
<i>Kardiya + Fundus + Korpus + Antrum</i>	-	3 (%3,3)	-	3 (%3,3)
Toplam	49 (%54,4)	40 (%44,5)	1 (%1,1)	90 (%100)

Tablo 10’da genel olarak evre, lokalizasyon ve patoloji ilişkisi gösterildi. Bu tabloda dikkati çeken özellik, erken evrelerde intestinal tip kanserlerin daha sık görülmesi ve özellikle evre I’de antrum lokalizasyonundaki tümörlerin belirgin olarak sık oluşudur.

Tablo 10. Evrelere göre lokalizasyon ve patoloji dağılımı

Lokalizasyon	Patoloji			
	İntestinal	Difüz	İ+D	Toplam
Evre I				
<i>Kardiya</i>	-	1 (%11,1)	-	1 (%11,1)
<i>Fundus</i>	1 (%11,1)	-	-	1 (%11,1)
<i>Korpus</i>	2 (%22,2)	-	-	2 (%22,2)
<i>Antrum</i>	5 (%55,6)	-	-	5 (%55,6)
Toplam	8 (%88,9)	1 (%11,1)	-	9 (%100)
Evre II				
<i>Kardiya</i>	2 (%15,4)	1 (%7,7)	1 (%7,7)	4 (%30,8)
<i>Korpus</i>	4 (%30,8)	-	-	4 (%30,8)
<i>Antrum</i>	3 (%23,1)	2 (%15,4)	-	5 (%38,5)
Toplam	9 (%69,2)	3 (%23,1)	-	13 (%100)
Evre III				
<i>Kardiya</i>	9 (%23,1)	3 (%7,7)	-	12 (%30,8)
<i>Fundus</i>	1 (%2,6)	1 (%2,6)	-	2 (%5,1)
<i>Korpus</i>	4 (%10,3)	3 (%7,7)	-	7 (%17,9)
<i>Antrum</i>	9 (%23,1)	8 (%20,5)	-	17 (%43,6)
<i>Korpus + Antrum</i>	-	1 (%2,6)	-	1 (%2,6)
Toplam	23 (%59,0)	16 (%41,0)	-	39 (%100)
Evre IV				
<i>Kardiya</i>	2 (%6,9)	7 (%24,1)	-	9 (%31,0)
<i>Fundus</i>	-	1 (%3,4)	-	1 (%3,4)
<i>Korpus</i>	6 (%20,7)	5 (%17,2)	-	11 (%37,9)
<i>Antrum</i>	1 (%3,4)	3 (%10,3)	-	4 (%13,8)
<i>Korpus + Antrum</i>	-	1 (%3,4)	-	1 (%3,4)
<i>Kardiya + Fundus + Korpus + Antrum</i>	-	3 (%10,3)	-	3 (%10,3)
Toplam	9 (%31,0)	20 (%69,0)	-	29 (%100)

TARTIŞMA

Mide kanseri patolojik karakteristiği bakımından en sık olarak adenokanser olarak ortaya çıkmaktadır. Lauren sınıflamasına göre mide adenokarsinomları histolojik olarak intestinal ve difüz tip gastrik kanser olmak üzere ikiye ayrılmaktadır ve bu iki tip kanserin farklı epidemiyolojik ve prognostik özellikleri bulunmaktadır (58). İntestinal tip, genellikle midenin distal bölümünü tutan ve intestinal bezlere benzeyen tübüler yapılardan oluşmuş kitlesel tümörlerle kendini gösterir. Epidemiyolojik olarak intestinal tip kanser, çevresel ve diyetel faktörlerle belirgin şekilde ilişkilidir. Yüksek riskli bölgelerde görülen başlıca mide kanseri türü olup, progresif multifokal atrofik gastrit ve intestinal metaplazi süreçlerinden geçerek ortaya çıkmaktadır. Difüz tip kanser ise mide duvarını infiltre eden ve kalınlaştıran, çoğunluğu müsinöz tipte malign hücre tabakalarından oluşmuştur. Dünyanın her yerinde aynı sıklıkta bulunup, çevresel faktörlerden belirgin bir etkilenme gözlenmemektedir (142).

Dünyanın farklı coğrafik bölgelerinde farklı insidanslarda gözlenen mide kanserinin bizim çalışmamızda patolojik tipe göre dağılımlarına baktığımızda hastalarımızda intestinal tipin daha ağırlıklı olmasına karşın oranların birbirine yakın olduğunu görmekteyiz (%54.4 intestinal, %45.5 difüz) (Şekil 4, Tablo 2).

Mide kanseri genel olarak ileri yaş hastalığı olup, 30 yaşın altındaki hastalarda nadirdir (16). Çalışmamızda da literatür bilgisine benzer olarak hastalarımızın ileri yaş grubunda yer aldığını, yaş ortalamalarının 61.1 olduğunu ve en genç hastamızın 31, en yaşlı hastamızın da 84 yaşında olduğunu tespit ettik (Tablo 2). İntestinal tip mide kanseri, yaşlı bireylerde ve sosyoekonomik düzeyi düşük populasyonlarda daha sıktır. Beşinci dekatda daha fazla görülmeye başlar, yaşla birlikte sıklığı artar ve

yedinci dekatda doruğa ulaşır. Elli yaşın üstünde görülme sıklığı, erkeklerde iki kat fazla iken, daha genç yaş grubunda kadın-erkek oranı eşittir. Difüz tip adenokarsinomlar ise intestinal tipe göre daha genç yaşlarda ortaya çıkmaktadır (16,143,144). Bizim çalışmamızda ise her iki patolojik tipin de kendi içinde yaş ortalamalarının birbirine yakın olduğunu ve istatistiksel bir farkın olmadığını gözledik (Tablo 5).

Mide kanserinin cinsiyetle olan ilişkisi araştırıldığında, dünya genelinde erkeklerde daha sık görülen bir hastalık olmakla beraber ülkeler arasında coğrafi ve ırksal farklılıklar bulunduğu görülmektedir (14). Kuzey Amerika'da erkeklerde 8.4/100.000, kadınlarda 4/100.000, Japonya'da erkeklerde 77.9/100.000, kadınlarda 33.5/1000.000 oranında görülmektedir (6). Türkiye'de erkeklerde 12.9/100.000, kadınlarda 6.8/100.000 oranında görülmektedir (7). Çalışmamızdaki olgularımızın cinsiyet yönünden dağılımları değerlendirildiğinde literatür bilgisine benzer olarak hastalarımızın %78.9'unu erkek, %21.1'ini de kadın cinsiyetin oluşturduğunu ve erkek/kadın oranının 3.73 olduğunu görmekteyiz (Tablo 2).

Mide kanserinin patolojik tiplerinin cinsiyetle olan ilişkisi incelendiğinde, intestinal tip mide kanserinin erkeklerde kadınlardan daha fazla görüldüğü, difüz tipte ise bu oranların birbirine yakın olduğu bilinmektedir (145). Bu literatür bilgisi ışığında çalışmamızdaki intestinal ve difüz tip patolojileri ayrı ayrı değerlendirdiğimizde her iki grupta da erkek cinsiyetinin daha baskın olduğunu görmekteyiz. Ancak erkek ve kadın cinsiyetin içinde patolojik tiplerin dağılımına baktığımızda erkeklerde oranların benzer olmasına karşın, kadınlarda intestinal tipin baskın olduğu görülmektedir (Tablo 3).

Mide kanserinin lokalizasyonu ile ilgili epidemiyolojik veriler, kanserin yerleşim yerine göre hem etyolojik faktörler hem de olası patogenezele açısından farklılıklar olduğunu

göstermektedir. Kardiya kanseri gastroözofagiyal reflü ile yakın ilişkiliyken, kardiya dışı kanserler birbiriyle etkileşim içindeki çeşitli faktörlerin (H. pilori, diyet, çevresel, bireysel genetik yatkınlık gibi) sonucunda ortaya çıkar (24). Distal mide kanserlerinin tersine, kardiya ve gastroözofagiyal bileşke kanserleri, sosyoekonomik düzeyi yüksek popülasyonda daha yaygın görülmektedir. Günümüzde gelişmiş ülkelerde distal tip mide kanserlerinin insidansında gözlenen belirgin azalmanın tersine, proksimal mide ve gastroözofagiyal bileşke kanserlerinin insidansında artış saptanmıştır (146). Epidemiyolojik veriler, yalnızca kardiya dışı kanserlerin H. pilori ile bağlantılı olduğunu, kardiya kanserlerinin ise bu infeksiyonla ilişkisinin olmadığını göstermiştir (147). Histolojik olarak görünüşleri benzer olabilmesine rağmen, bu iki farklı anatomik bölgenin kanserlerinin etyolojik faktörleri ve olasılıkla da patogeneizlerinin farklı olduğu düşünülmektedir (148). Patolojik tiplere göre değerlendirildiğinde, intestinal tip kanserlerin genellikle mide distaline, difüz kanserlerin ise proksimale yerleşme eğiliminde olduğu bildirilmektedir (149). Bu bilgiler doğrultusunda, hastalığın midedeki lokalizasyonu yönünden yaptığımız çalışmada toplamda tüm kanserlerin %40'nın antrumda lokalize olduğunu, %32.2'sinin kardiya, %32.2'sinin korpusda ve %7.8'inin de fundusta yer aldığını görmekteyiz (Şekil 3). İntestinal ve difüz tip hastalığın kendi içinde dağılımlarına baktığımızda ise literatürle benzer olarak antrum ve korpusda ağırlıklı olarak intestinal tipin, kardiya ise her iki tipin birbirine yakın oranlarda olduğu görülmektedir (Tablo 9). Başka bir açıdan değerlendirdiğimizde intestinal tipin büyük bir kısmının midenin distalinde yer aldığını, difüz tipin ise distal ve proksimal oranlarının benzer olduğunu söyleyebiliriz. Kardiya kanserleri erkeklerde kadınlardan beş kez daha fazla görülür. Kardiya dışı kanserlerde ise bu oran daha az olmakla beraber erkek/kadın oranı 2:1 dir ve daha yaşlı popülasyonda ortaya çıkar (145). Çalışmamızda cinsiyet ve yaş gibi

değişkenlerle hastalığın lokalizasyonu arasında herhangi bir ilişki olup olmadığı değerlendirildiğinde; literatürden farklı olarak hastalığın yerleşim yeri dağılımında cinsiyetin belirleyici bir etkisinin olmadığını (Tablo 3) ve hastalığı kardiyada olanların daha yaşlı, antrumda olanların ise daha genç olduğunu (Tablo 5) görmekteyiz. Tablo 5 ve 9'daki bu bilgiler ortak olarak değerlendirildiğinde, antrumda lokalize olan kanserlerin ağırlıklı olarak daha genç yaş grubunda ve intestinal tip patolojiye sahip hastalardan oluştuğu karşımıza çıkmaktadır. Daha proksimalde yer alan hastaların yaş ve patolojik tip bakımından birbirine benzer gruplardan oluştuğu, hem proksimal hem de distalde yer alan kanserlerde cinsiyetin belirleyici bir değişken olmadığı görülmektedir.

Hastalığın evresinin de patolojik tip ve lokalizasyon ile bağlantılı olabileceğine dair görüşler bulunmaktadır. İntestinal tip mide adenokanserlerinin daha iyi diferansiye olduğu ve erken evrelerde gözleendiği bildirilmektedir. Bunun aksine difüz tip patolojiye sahip kanserlerin indiferansiye olduğu, prognozunun daha kötü seyrettiği ve daha ileri evrelerde saptandığı görülmektedir (150). Bizim çalışmamızdaki hastaların evre dağılımlarını incelediğimizde, %10'unun evre I, %14.4'ünün evre II, %43.3'ünün evre III ve %32.2'sinin de evre IV hastalığa sahip olduklarını gözledik (Şekil 5, Tablo 2). Evre III ve IV hasta grubunun hastaların %75.5'ini, prognostik açıdan daha kötü seyirli olan evre IIIC ve yukarıdaki hasta grubunun ise hastaların %55.5'ini oluşturduğu görülmektedir (Tablo 2). Bu tablodan da anlaşıldığı gibi çalışmamızdaki hastalar genellikle ileri evre hastalardır.

Hastalarımız genel olarak ileri evrelerde görülmekle birlikte yaş, cinsiyet, hastalığın tipi ve lokalizasyonu gibi bazı parametrelerin kendi içinde belirleyici değişken özelliği olup olmadığını araştırdık. Hastalığın evresi, yaş ve cinsiyet değişkeninde ayrı ayrı

ele alındığında bu iki parametreden de etkilenmediği ve her iki cinste de evrelere göre dağılımın benzer oranlarda olduğu saptandı (Tablo 4 ve 6).

Hastalığın lokalizasyonu ile evre arasında ilişkinin değerlendirildiği Tablo 7’de antrum lokalizasyonlu hastaların ağırlıklı olarak evre IIIB ve altındaki hasta gruplarından oluştuğu görüldü (%54.8’e karşın %45.2). İstatistiksel açıdan fark olmamakla birlikte hastalığın daha düşük evrelerde olması ve endoskopik tedavilere uygun olan evre IA hastalığın bu lokalizasyonda %16 oranında görülmesi dikkatimizi çekti. Kardiya, fundus ve korpusta yer alan kanserlerin ise ağırlıklı olarak evre IIIC ve üstünde olduğunu gördük (Şekil 6, Tablo 7).

Hastalığın patolojik tipi ile evre arasındaki ilişkinin varlığı ve intestinal tipteki kanserlerin prognozlarının difüz tipe göre daha iyi olduğu bilinmektedir (150). Hastalarımızı bu yönden incelediğimizde difüz tipteki kanserlerin daha yüksek evrelerde olduğunu gözledik. Evre IIIC ve evre IV hastalığın toplamının difüz tipte %82.5 olması dikkat çekicidir. Aynı evrelerde yer alan intestinal tip patolojideki kanserli hasta oranı ise %34.7’dir ve istatistiksel açıdan da anlamlıdır ($p<0.001$) (Tablo 8). Yine endoskopik tedavi indikasyonunda yer alan tüm evre IA grubu hastalarda yalnızca intestinal tip patolojik kanserin olduğunu saptadık.

Mide kanseri tanı konulduğunda ileri evrelerde yakalanan bir hastalıktır. Bunun en önemli nedeni hastalığın semptomlarının çoğunlukla sessiz ve benign hastalıklakilerle benzer olması, kendine özgün belirtisinin ve biyokimyasal markırının olmamasıdır. Tanıda en önemli avantajı endoskopik yöntemlerle erken tanı koyabilen takip programları oluşturur. Bu sayede Japonya gibi hastalığın oldukça sık görüldüğü ülkelerde agresif tanı ve tedavi yöntemleri ile kansere bağlı ölümlerde oldukça başarılı sonuçlar alınabilmektedir (145). Tanı yöntemlerinin gelişmesine paralel olarak hastalığın H. pilori, diyet, sigara, hayat şartları ve beslenme alışkanlıkları ile

bağlantısının belirlenmesi ve riskli populasyonlarda bununla yapılan mücadelede koruyucu hekimliğin öne çıkması gereklidir. Hastalığın tanısından sonraki tedavi sürecinde de hastanın yaşı, cinsi, patolojik tipinin ne olduğu ve hangi lokalizasyonda yerleştiği prognostik öngörülerini belirlemede bize yardımcı olabilecek en önemli ölçütlerdir.

Bu araştırmada, özellikle distal yerleşimli ve genç hasta populasyonunda intestinal tip kanserlerin ağırlıklı olduğunu, intestinal tipte ve antrum lokalizasyonundaki kanserlerin tanı anında daha düşük evrelerde olduğunu bulduk (Tablo 10). Çalışmamızdan çıkan sonucu bu açıdan değerlendirdiğimizde, özellikle genç hasta grubunda ağırlıklı olarak prognozu daha iyi olan intestinal tipin görülmesinin toplumumuz için bir avantaj olduğunu düşünebiliriz. Ülkemizde, gastrik yakınmalarla hekime başvuran büyük bir hasta populasyonunun öncelikli olarak medikal tedavilere yönlendirildiği ve bu nedenle tanıda istenmeyen gecikmelerin olduğu bir gerçektir. Bu konuda, hekimlerin ve toplumun bilgilendirilmesi ile tanı ve tedavide gecikmelerin önlenmesi, hastalığa daha erken evrelerde tanı konulması ve tedavide daha iyi sonuçlar alınması sağlanabilir.

ÖZET

Ocak 2008 ve ekim 2011 tarihleri arasında Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde mide kanseri nedeniyle ameliyat olan ve patoloji sonuçları ile Kliniğimize gelen 90 hasta retrospektif olarak incelendi. Kanserın Lauren sınıflamasına göre patolojik tiplemesi yapıldı. Hastalığın tipi ile yaş, cinsiyet, lokalizasyon ve evre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olup olmadığı araştırıldı.

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sonuçlarda, $p < 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Hastaların yaş ortalaması $61,1 \pm 13,5$ (31-84) olup, 71 hasta erkek, 19 hasta ise kadındı ve erkek/kadın oranı 3.73 olarak bulundu. Tümörlerin 26 tanesi kardiya (%28.9), 4'ü fundus (%4.4), 24'ü korpus (%26.7), 31 tanesinde antrumda (%34.4) lokalize idi. İki (%2.2) hastada tümör korpus ve antrumda, 3 (%3.3) hastada da tüm midede bulunmaktaydı. Patoloji sonuçlarına göre 49 hastada (%54.4) intestinal, 40 hastada (%44.5) difüz tip hastalık tespit edildi. Bir (%1.1) hastada ise mikst tip vardı. Evreye göre 9 hastada evre I (%10), 13 hastada evre II (%14.4), 39 hastada evre III (%43.3) ve 29 hastada ise evre IV (%32.2) hastalık vardı.

Cinsiyet ile hastalığın lokalizasyonu ve patolojik tipi arasında istatistiksel yönden bir fark görülmedi. Hastalığın evresinin, kadın ve erkek arasındaki dağılımlarında da istatistiksel yönden anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.513$). Hastalığı kardiya ve fundusda lokalize olanların daha yaşlı, antrumda olanların ise daha genç yaş grubunda olduğu, fakat, her iki patolojik tip arasında belirgin bir yaş farkı olmadığı

görüldü. Yaş ile evre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Kardiya, fundus ve korpusta ağırlıklı olarak ileri evrelerin olduğu, antrumda ise sıklıkla evre IIIB ve daha erken evrelerin olduğu bulundu. Hastalığın patolojik tipi ile evresi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, intestinal tipin difüz tipe göre daha düşük evrelerde olduğu görüldü ($p<0.001$). Difüz tipte olguların çoğu evre IIIC ve IV iken (%82.5), intestinal tipte aynı evrelerdeki hasta oranı %34.7 ile düşük saptandı. Olguların lokalizasyonu ile patolojik tip arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, özellikle antrum ve korpusta ağırlıklı olarak intestinal tip kanser görülürken, kardiyada her iki patolojik tip benzer oranda görüldü.

Sonuç olarak, intestinal tip mide kanseri difüz tipe göre daha erken evrelerde saptanmaktadır. Antrumda lokalize tümörler, ağırlıklı olarak intestinal tip özelliğindedir ve proksimal yerleşimli tümörlere göre daha erken evrelerde saptanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Sadler TW. Langman Medikal Embriyoloji. Çeviri Editörü: Başaklar A C. Yedinci Baskı, Palme Yayıncılık, 1996: 236–240.
2. April EW, NMS Klinik Anatomi. Çeviri Editörü: Yıldırım M. 3. baskı, Nobel Tıp Kitapevleri, 1998, 346–350.
3. Sternberg SS. Histology for Pathologist. In: Owen DA. Stomach. Chapter 20. Second Edition, 1997: 481-493.
4. Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Isaacson PG. Gastrointestinal Pathology. An Atlas and Text, Third Edition, Philadelphia: LWW&WK Business, 2008: 135–269.
5. Brenner H, Rothenbacher D, Amdt V. Epidemiology of stomach cancer. Methods Mol Biol. 2009; 472:467-77.
6. Plummer M, Franceschi S, Munoz N. Epidemiology of gastric cancer. IARC Sci Publ. 2004; 157: 311-26
7. Sağlık Bakanlığı Kanserele Savaş Dairesi Başkanlığı, 2005 yılı Türkiye Kansere İstatistikleri, <http://ketem.org/istatistik.php>
8. Kamanagar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. J Clin Oncol 2006; 24(14): 2137-50.
9. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. Ca Cancer J Clin 2010; 60(5). 277-300.
10. Ferlay J, Autier P, Boniol M, et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. Ann Oncol 2007; 18(3): 581-92.

11. Kolonel LN, Nomura AM, Hirohata T, Hankin JH, Hinds MW. Association of diet and place of birth with stomach cancer incidence in Hawaii Japanese and Caucasians. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 2478-85.
12. Kelley JR, Duggan JM. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *J Clin Epidemiol* 2003; 56(1): 1–9.
13. Qiu JL, Chen K, Wang XB, et al. A case-control study on the relationship between nutrition and gastric cancer in islanders. *Zhohghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*, 2004; 25(6): 487-91.
14. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process—First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Research*, 1992; 52(24): 6735–40.
15. Nardone G, Rocco A, Malfertheiner P. Review article: *Helicobacter pylori* and molecular events in precancerous gastric lesions. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20(3): 261–70.
16. Fenoglio-Preiser C, Carneiro F, Correa P, Gulford P, Lambert R, Megraud F. Gastric Carcinoma. *World Health Organization Classification of Tumours; Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*, 2000. Edited by Hamilton SR, Aaltonen LA, Lyon, France; Chapter 3: 37–52.
17. Aird I, Bentall HH, Roberts JA. A relationship between cancer of the stomach and the ABO blood groups. *Br. Med. J.* 1953; 1(4814): 799-801.
18. Zanghieri G, Di Gregorio C, Sacchetti C et al. Familial occurrence of gastric cancer in the 2-year experience of a population-based registry. *Cancer*. 1990; 66(9):2047–51.
19. Tahara E. Genetic pathways of two types of gastric cancer. *IARC Sci Publ.* 2004; (157): 327-49.

20. Faggiona F, Partanen T, Kogevinas M, Boffeta P. Socioeconomic differences in cancer incidence and mortality. *IARC Sci Publ* 1997;138: 65-176,
21. Nardone G. Role of *Helicobacter Pylori* in Gastric Cancer. In: *Handbook of Immunohistochemistry and in situ Hybridization of Human Carcinomas, Volume 4*, Edited by. Hayat MA. Elsevier Inc, 2005; 205–220.
22. *Helicobacter and Cancer Collaborative Group*. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut* 2001; 49(3): 347-53.
23. Ito M, Tanaka S, Kamada T, Haruma K, Chayama K. Casual role of *Helicobacter pylori* infection and eradication therapy in gastric carcinogenesis. *World J Gastroenterol*, 2006; 12(1) : 10–16.
24. Correa P, Houghton J. Carcinogenesis of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2007; 133(2): 659–72.
25. Con SA, Valerin AL, Takeuchi H, et al. *Helicobacter pylori* CagA status associated with gastric cancer incidence rate variability in Costa Rica regions. *J Gastroenterol* 2006; 41(7): 632-7.
26. Sjødahl K, Lu Y, Nilsen TI, et al. Smoking and alcohol drinking in relation to risk of gastric cancer: a population-based, prospective cohort study. *Int J Cancer* 2007; 120: 128-32.
27. Kang SK, Burnett CA, Freund E, et al. Gastrointestinal cancer mortality of workers in occupations with high asbestos exposures. *Am J Ind Med* 1997; 31(6): 713-8.
28. Kokkola A, Sjöblom SM, Haapiainen R, et al. The risk of gastric carcinoma and carcinoid tumours in patients with pernicious anaemia: A prospective follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33(1): 88-92

29. Kapadia CR. Gastric atrophy, metaplasia, and dysplasia: a clinical perspective. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36(5 suppl): S29-36.
30. Leung WK, Sung JJ. Review article: intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16(7): 1209-216
31. Dong B, Xie YQ, Chen K, et al. Differences in biological features of gastric dysplasia, indefinite dysplasia, reactive hyperplasia and discriminant analysis of these lesions. *World J Gastroenterol* 2005; 11(23): 3595–600.
32. Meister H, Holubarsch C, Haferkamp O, Schlag P, Herfarth C. Gastritis, intestinal metaplasia and dysplasia versus benign ulcer in stomach and duodenum and gastric carcinoma: A histotopographical study. *Pathol Res Pract* 1979; 164(3): 259-69.
33. Owen DA. The Stomach. In: Sternberg's diagnostic Surgical Pathology. Edited by Stacey E. Mills. 2004; vol 2: 1435–1474.
34. Morais DJ, Yamanaka A, Zeitune JM, Andreollo NA. Gastric polyps: a retrospective analysis of 26,000 digestive endoscopies. *Arg Gastroenterol* 2007; 44(1): 14-7.
35. Hansson LE, Nyren O, Hsing AW, et al. The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. *N Engl J Med* 1996; 335(4): 242-9.
36. Levine PH, Stemmermann GN, Lennette ET, et al. Elevated antibody titers to Epstein-Barr virus prior to the diagnosis of Epstein-Barr-virus- associated gastric adenocarcinoma. *Int J Cancer* 1995; 60(5): 642-4.
37. Akiyama J, Uemura N. Intestinal metaplasia subtype and gastric cancer risk. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009; 24(1): 4-6.
38. Dempset DT. Stomach. In: Brunickardi CF, editor. *Schwartz's Principles of Surgery* 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2005. p.933-946.

39. Miettinen M, Blay JY, Sobin LH. Mesenchymal tumors of the stomach. In: Hamilton RS, Aaltonen LA (eds). WHO classification tumors of the digestive system. Lyon: IARC Press, 2000; 62-66.
40. 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.
41. Borrmann R. Geschwulste des Magens und Duodenumums. In: Henke F, Lubarsch O, eds. *Handbuch der Speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*. Berlin: Springer-Verlag. 1926; 865
42. Al-Refaic WB, Abdalla EK, Ahmed SA, Mansfield PF. Gastric cancer. In: Feig BW, Berger DH, Fuhrman GM, editors. *M.D. Anderson Hand Book of Surgical Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006; p.205-240.
43. Puli SR, Batapati Krishna Reddy J, Bechtold ML, Antillon MR, Ibdah JA. How good is endoscopic ultrasound for TNM staging of gastric cancers? A meta – analysis and systematic review. *World J Gastroenterol*. 2008; 14(25): 4011-9.
44. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in assessing lymph node status in gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2009; 12(1): 6-22.
45. Stahl A, Ott K, Weber WA, et al. FDG PET imaging of locally advanced gastric carcinomas: correlation with endoscopic and histopathological findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30(2): 285-95.
46. Dassen AE, Lips DJ, Hoekstra CJ, Pruijt JF, Bosscha K. FDG-PET has no definite role in preoperative imaging in gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35(5): 449-55.

- 47.Lim JS, Yun MJ, Kim M-J, et al. CT and PET in stomach cancer: preoperative staging and monitoring of response to therapy. *Radiographics* 2006; 26(1): 143-56.
- 48.Brancato S, Miner TJ. Surgical management of gastric cancer: review and consideration for total care of the gastric cancer patient. *Curr Treat Options Gastroenterol* . 2008; 11(2): 109-18.
- 49.Washington K. 7th edition of the AJCC cancer staging manual: stomach. *Ann Surg Oncol* 2010;17: 3077-9.
- 50.Hermanek P, Witekind C. The pathologist and the residual tumor (R) classification. *Pathol Res Pract*. 1994;190(2): 115-23
- 51.Allgayer H, Heiss M, Schildberg FW. Prognostic factors in gastric cancer. *Br J Surg* 1997; 84(12): 1651-64
- 52.Samson PS, Escovidal LA, Yrastorza SG, et al. Re-study of gastric cancer: analysis of outcome. *Worl J Surg* 2002; 26(4): 428-33.
- 53.Sun Z, Zhu GL, Lu C, et al. A novel subclassification of pT2 gastric cancers according to the depth of muscularis propria invasion: superficial muscularis propria versus deep muscularis propria/subserosa. *Ann Surg*. 2009; 249(5): 768-75.
- 54.Sanchez-Bueno F, Garcia-Marcilla JA, Perez-Flores D, et al. Prognostic factors in a series of 297 patients with gastric adenocarcinoma undergoing surrgical resection. *Br J Surg* 1998; 85(2): 255-60.
- 55.Shen KH, Wu CW, Lo SS, et al. Factors correlated with number of metastatic lymph nodes in gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(1): 104-8.

56. Maehara Y, Kakeji Y, Koga T, et al. Therapeutic value of lymph node dissection and clinical outcome for patients with gastric cancer. *Surgery* 2002;131(1 Suppl): S85-91.
57. Sun Z, Zhu GL, Lu C, et al. The impact of N-ratio in minimizing stage migration phenomenon in gastric cancer patients with insufficient number or level of lymph nodes retrieved: results from a Chinese mono-institutional study in 2159 patients. *Ann Oncol.* 2009; 20(5): 897-905.
58. Okamoto T, Tsuburaya A, Kameda Y, et al. Prognostic value of extracapsular invasion and fibrotic focus in single lymph node metastasis of gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2008; 11(3): 160-7.
59. Cheong O, Oh ST, Kim BS, et al. Large metastatic lymph node size, especially more than 2 cm: independent predictor of poor prognosis in node-positive gastric carcinoma. *World J Surg.* 2008; 32(2): 262-6.
60. Masuda TA, Sakaguchi Y, Toh Y, et al. Clinical characteristics of gastric cancer with metastasis to the lymph node along the superior mesenteric vein (14v). *Dig Surg.* 2008; 25(5): 351-8.
61. Xu DZ, Geng QR, Long ZJ, et al. Positive lymph node ratio is an independent prognostic factor in gastric cancer after d2 resection regardless of the examined number of lymph nodes. *Ann Surg Oncol.* 2009; 16(2): 319-26.
62. Park JM, Jang YJ, Kim JH, et al. Gastric cancer histology: clinicopathologic characteristics and prognostic value. *J Surg Oncol.* 2008; 98(7): 520-5.
63. An JY, Kang TH, Choi MG, et al. Borrmann type IV: an independent prognostic factor for survival in gastric cancer. *J Gastrointest Surg.* 2008;12(8): 1364-9.

64. Morita H, Ishikawa Y, Akishima -Fukasawa Y, et al. Histopathological predictor for regional lymph node metastasis in gastric cancer. *Virchows Arch.* 2009; 454(2): 143-51.
65. Tianhang L, Guoen F, Jianwei B, Liye M. The effect of perineural invasion on overall survival in patients with gastric carcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2008; 12(7): 1263-7.
66. Pacelli F, Papa V, Caprino P, et al. Proximal compared with distal gastric cancer: multivariate analysis of prognostic factors. *Am Surg.* 2001; 67(7): 697-703.
67. Liu X, Xu Y, Long Z, Zhu H, Wang Y. Prognostic significance of tumor size in T3 gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(7): 1875-82.
68. Kim JH, Boo YJ, Park JM, et al. Incidence and long-term outcome of young patients with gastric carcinoma according to sex: does hormonal status affect prognosis? *Arch Surg.* 2008; 143(11): 1062-7.
69. Eguchi T, Takahashi Y, Yamagata M, et al. Gastric cancer in young patients. *J Am Coll Surg.* 1999; 188(1): 22-6.
70. Chau I, Norman AR, Cunningham D, et al. Multivariate prognostic factor analysis in locally advanced and metastatic esophago-gastric cancer--pooled analysis from three multicenter, randomized, controlled trials using individual patient data. *J Clin Oncol* 2004; 22(12): 2395-403.
71. Azarhoush R, Keshtkar AA, Amirani T, Kazemi-Nejad V. Relationship between p53 expression and gastric cancers in cardia and antrum. *Arch Iran Med.* 2008; 11(5): 502-6.
72. Chu YQ, Ye ZY, Tao HQ, Wang YY, Zhao ZS. Relationship between cell adhesion molecules expression and the biological behavior of gastric carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2008 ; 14(13): 1990-6.

73. Kim DY, Cha ST, Ahn DH, et al. STAT3 expression in gastric cancer indicates a poor prognosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009; 24(4): 646-51.
74. Gorouhi F, Islami F, Bahrami H, Kamangar F. Tumour-necrosis factor-A polymorphisms and gastric cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2008; 98(8): 1443-51.
75. Lee DH, Hahm KB. Inflammatory cytokine gene polymorphisms and gastric cancer. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008; 23(10): 1470-2.
76. Marelli D, Pedrazzani C, Berardi A, et al. Negative *Helicobacter pylori* status is associated with poor prognosis in patients with gastric cancer. *Cancer*. 2009; 15(10): 2071-80.
77. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, et al. Total versus subtotal gastrectomy: surgical morbidity and mortality rates in a multicenter Italian randomized trial. The Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. *Ann Surg* 1997; 226(5): 613-20.
78. Ito H, Clancy TE, Osteen RT, et al. Adenocarcinoma of the gastric cardia: what is the optimal surgical approach? *J Am Coll Surg* 2004; 199(6): 880-6.
79. Nakajima T: Gastric cancer treatment guidelines in Japan. *Gastric Cancer* 2002; 5(1): 1- 5.
80. Tokunaga M, Ohyama S, Hiki N, et al. Investigation of the lymphatic stream of the stomach in gastric cancer with solitary lymph node metastasis. *World J Surg*. 2009; 33(6): 1235-9.
81. Coburn NG. Lymph nodes and gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2009; 99(4): 199-206.
82. JGCA. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Classification of Gastric Carcinoma – 2nd English Edition – Gastric Cancer 1998; 1: 10-24.

83. Kajitani T. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. Part I. Clinical classification. *Jpn J Surg* 1981; 11(2): 127-39.
84. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Winchester DP, Stewart AK, Fremgen AM. Role of splenectomy in gastric cancer surgery: adverse effect of elective splenectomy on longterm survival. *J Am Coll Surg* 1997; 185(2):177-84.
85. Cheong O, Kim BS, Yook JH, et al. Modified radical lymphadenectomy without splenectomy in patients with proximal gastric cancer: comparison with standard D2 lymphadenectomy for distal gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2008; 98(7): 500-4.
86. Soetikno R, Kaltenbach T, Yeh R, Gotoda T. Endoscopic mucosal resection for early cancers of the upper gastrointestinal tract. *J Clin Oncol*. 2005; 23(20): 4490-8.
87. Yahagi N, Fujishiro M, Kakushima N, et al. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer using the tip of an electrosurgical snare (thin type). *Digestive Endoscopy*. 2004; 16: 34-8.
88. Cao Y, Liao C, Tan A, et al. Meta-analysis of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for tumors of the gastrointestinal tract. *Endoscopy*. 2009; 41(9): 751-7.
89. Kakushima N, Fujishiro M. Endoscopic submucosal dissection for gastrointestinal neoplasms. *World J Gastroenterol*. 2008; 14(19): 2962-7.
90. Oh TH, Jung HY, Choi KD, et al. Degree of healing and healing-associated factors of endoscopic submucosal dissection-induced ulcers after pantoprazole therapy for 4 weeks. *Dig Dis Sci*. 2009; 54(7): 1494-9.
91. Hiki N, Fukunaga T, Yamaguchi T, et al. The benefits of standardizing the operative procedure for the assistant in laparoscopy-assisted gastrectomy for gastric cancer. *Langenbecks Arch Surg*. 2008; 393(6): 963- 71.

92. Ryu KW, Kim YW, Lee JH, et al. Surgical complications and the risk factors of laparoscopy-assisted distal gastrectomy in early gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008; 15(6): 1625-31.
93. Zhang ZX, Gu XZ, Yin WB, et al. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC)-report on 370 patients. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42(5): 929-34.
94. Krishnan S. The role of adjuvant radiation therapy in nonmetastatic gastric cancer: an evolving paradigm. *Gastrointest Cancer Res*. 2009; 3(1): 33-5.
95. Hallisey MT, Dunn JA, Ward LC, Allum WH. The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow-up. *Lancet*. 1994; 343(8909): 1309-12.
96. Coburn NG, Govindarajan A, Law CH, et al. Stage-specific effect of adjuvant therapy following gastric cancer resection: a population-based analysis of 4,041 patients. *Ann Surg Oncol*. 2008; 15(2): 500-7.
97. Valentini V, Cellini F, Minsky BD, et al. Survival after radiotherapy in gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol*. 2009; 92(2): 176-83.
98. Nam H, Lim do H, Kim S, et al. A new suggestion for the radiation target volume after a subtotal gastrectomy in patients with stomach cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 71(2): 448-55.
99. Fiorica F, Cartei F, Enea M, et al. The impact of radiotherapy on survival in resectable gastric carcinoma: a meta-analysis of literature data. *Cancer Treat Rev*. 2007; 33(8): 729-40.

100. Lowy AM, Feig BW, Janjan N, et al. A pilot study of preoperative chemoradiotherapy for resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2001; 8(6): 519-24.
101. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol*. 2009; 27(6): 851-6.
102. Reed VK, Krishnan S, Mansfield PF, et al. Incidence, natural history, and patterns of locoregional recurrence in gastric cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 71(3): 741-7.
103. Kim MM, Mansfield PF, Das P, et al. Chemoradiation therapy for potentially resectable gastric cancer: clinical outcomes among patients who do not undergo planned surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* . 2008; 71(1): 167-72.
104. Macdonald JS, Benedetti J, Smalley SR, et al. Chemoradiation of resected gastric cancer: A 10-year follow-up of the phase III trial INT0116 (SWOG 9008). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 2009; 27:4515.
105. Kurokawa Y, Sasako M. Recent advances in chemotherapy and chemoradiotherapy for gastrointestinal tract cancers: adjuvant chemoradiotherapy for gastric cancer. *Int J Clin Oncol*. 2008; 13(6): 479-82.
106. Lee HS, Choi Y, Hur WJ, et al. Pilot study of postoperative adjuvant chemoradiation for advanced gastric cancer: adjuvant 5-FU/cisplatin and chemoradiation with capecitabine. *World j Gastroenterol*. 2006; 12(4): 603-7.
107. Leong T, Joon DL, Willis D, et al. Adjuvant chemoradiation for gastric cancer using epirubicin, cisplatin, and 5-fluorouracil before and after three-dimensional

- conformal radiotherapy with concurrent infusional 5-fluorouracil: a multicenter study of the Trans-Tasman Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 79(3): 690-5.
108. Fuchs C, Tepper JE, Niedwiecki D, et al. Postoperative adjuvant chemoradiation for gastric or gastroesophageal adenocarcinoma using epirubicin, cisplatin and infusional (CI) 5-FU (ECF) before and after CI 5-FU and radiotherapy (RT): Interim toxicity results for Intergroup trial CALGB 80101 (abstract). Presented at the Gastrointestinal Cancers Symposium Abstract 61.
109. Lee J, Kang W, Lim D, et al. Phase III trial of adjuvant capecitabine/cisplatin (XP) versus capecitabine/cisplatin/RT (XPRT) in resected gastric cancer with D2 nodal dissection (ARTIST trial): Safety analysis. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts).* 2009; 27: 4537.
110. D'Ugo D, Rausei S, Biondi A, Persiani R. Preoperative treatment and surgery in gastric cancer: friends or foes? *Lancet Oncol.* 2009; 10(2): 191-5.
111. Ajani JA, Mansfield PF, Lynch PM, et al. Enhanced staging and all chemotherapy preoperatively in patients with potentially resectable gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17(8): 2403-11.
112. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Eng J Med* 2006; 355(1): 11-20.
113. Persiani R, Rausei S, Pozzo C, et al. 7-Year survival results of perioperative chemotherapy with epirubicin, etoposide, and cisplatin (EEP) in locally advanced resectable gastric cancer: up-to-date analysis of a phase-II study. *Ann Surg Oncol.* 2008; 15(8): 2146-52.

114. Persiani R, Rausei S, Biondi A, D'Ugo D. Perioperative chemotherapy for gastric cancer: how should we measure the efficacy? *Ann Surg Oncol*. 2009; 16(4): 1077-9.
115. Hu JK, Li CM, Chen XZ, et al. The effectiveness of intravenous 5-fluorouracil-containing chemotherapy after curative resection for gastric carcinoma: A systematic review of published randomized controlled trials. *J Chemother*. 2007; 19(4): 359-75.
116. Zhao SL, Fang JY. The role of postoperative adjuvant chemotherapy following curative resection for gastric cancer: a meta-analysis. *Cancer Invest*. 2008; 26(3): 317-25.
117. Liu TS, Wang Y, Chen SY, Sun YH. An updated meta-analysis of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2008; 34(11): 1208-16.
118. Sun P, Xiang JB, Chen ZY. Meta-analysis of adjuvant chemotherapy after radical surgery for advanced gastric cancer. *Br J Surg*. 2009; 96(1): 26-33.
119. Di Costanzo F, Gasperoni S, Manzione L, et al. Adjuvant chemotherapy in completely resected gastric cancer: a randomized phase III trial conducted by GOIRC. *J Natl Cancer Inst*. 2008; 100(6): 388-98.
120. Morabito A, Carillio G, Longo R. Systemic treatment of gastric cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009; 70(3): 216-34.
121. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med*. 2007; 357(18): 1810-20.
122. Nakajima T, Nashimoto A, Kitamura M, et al. Adjuvant mitomycin and fluorouracil followed by oral uracil plus tegafur in serosa-negative gastric cancer:

- a randomised trial. Gastric Cancer Surgical Study Group. Lancet. 1999; 354(9175): 273-7.
123. Altinbas M, Colak D. Entwicklungen in der systemischen therapie des Magenkarzinoms in den vergangenen 30 jahren. Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen. 2011 ; Nummer 3: 18-29.
 124. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. J Clin Oncol. 2008; 26(9): 1435-42.
 125. Van Kutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. J Clin Oncol. 2006; 24(31): 4991-7.
 126. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Engl J Med. 2008; 358(1): 36-46.
 127. Kang YK, Kang WK, Shin DB, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. Ann oncol. 2009; 20(4): 666-73.
 128. Okines AF, Norman AR, McCloud P, Kang YK, Cunningham D. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. Ann Oncol. 2009; 20(9): 1529-34.
 129. Dank , Zaluski J, Barone C, et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with

- 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol.* 2008; 19(8): 1450-7.
130. Di Lauro L, Fattoruso SI, Giacinti L, et al. Second-line chemotherapy with FOLFIRI in patients with metastatic gastric cancer (MGC) not previously treated with flouropirimidines (abstract). *J Clin Oncol.* 2009; 27(suppl): Abstract 4549.
 131. Moehler M, Kanzler S, Geissler M, et al. A randomized multicenter phase II study comparing capecitabine with irinotecan or cisplatin in metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol.* 2010; 21(1): 71-7.
 132. Koizumi W, Narahara H, Hara t, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet.* 2008; 9(3): 215-21.
 133. Ajani JA, Rodriquez W, Bodoky G, et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 (CS) with cisplati/5-FU (CF) as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer (FLAGS): Seconday and subset analyses (Meeting Abstracts). *J Clin Oncol.* 2009, 27: 4511.
 134. Gravalos C, Jimeno A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann Oncol.* 2008;19(9):1523-9.
 135. Wagner AD, Moehler M. Development of targeted therapies in advanced gastric cancer: promising exploratory steps in a new era. *Curr opin Oncol.* 2009; 21(4): 381-5.
 136. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2010; 376(9742): 687-97.
 137. Pyrhönen S, Kuitunen T, Nyandoto P, Kouri M. Ramdomised comparison of flourouracil, epidoxorubicin and metotrexate (FEMTX) plus supportive care with

- supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer* 1995; 71(13): 587-91.
138. Glimelius B, Ekström K, Hoffman K, et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 1997; 8(2): 163-8.
 139. Castarello L, Sousa PL, Mari JJ. Chemotherapy versus support cancer treatment in advanced gastric cancer: a meta-analysis. *Braz J Med Biol Res.* 2006; 39(4): 431-40.
 140. Oken MM, Creech RH, Toney DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am j Clin Oncol.* 1982; 5(6): 649-55.
 141. Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines. *J Clin Oncol.* 1984; 2(3): 187-93.
 142. Munoz N, Correa P, Cuello C, Duque E. Histologic types of gastric carcinoma in high- and low-risk areas. *Int J Cancer* 1968; 3(6): 809-18.
 143. Crawford JM. In: Cotran RS, Kumar V, Collins T, eds. *The Gastrointestinal Tract in Robbins, Pathologic Basis of Disease*. Sixth edition, Philadelphia, PA; WB Saunders, 1999: 798-802.
 144. Crew DK, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2006; 12(3): 354-62.
 145. Sipponen P. Gastric cancer: pathogenesis, risks and prevention. *J Gastroenterol.* 2002; 37(Suppl 13): 39–44.
 146. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF Jr. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 1998; 83(10): 2049-53.
 147. Kuipers EJ, Gracia-Casanova M, Pena AS, et al. *Helicobacter pylori* serology in patients with gastric carcinoma. *Scand J Gastroenterol.* 1993; 28(5): 433-7.

148. Kuipers EJ, Uytterlinde AM, Pena AS, et al Long-term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis. *Lancet*. 1995; 345(8964): 1525-8.
149. Quiones J, Portanova M, Yabar A. [Relationship between histologic type and location of gastric adenocarcinoma in the Rebagliati Hospital]. *Rev Gastroenterol Peru*. 2011; 31(2): 139-45.
150. Correa P. Clinical implications of recent development in gastric cancer pathology and epidemiology. *Semin Oncol* 1985; 12(1): 2-10.