



**T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ADJUVAN TEDAVİ ALAN MİDE KANSERİ
HASTALARINDA PROGNOTİK FAKTÖRLER VE
SAĞKALIM ANALİZLERİ**

**Dr. ZEKİ KIRTAY
UZMANLIK TEZİ**

İSTANBUL, 2015



**T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ADJUVAN TEDAVİ ALAN MİDE KANSERİ
HASTALARINDA PROGNOSTİK FAKTÖRLER VE
SAĞKALIM ANALİZLERİ**

**Dr. ZEKİ KIRTAY
UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN: Doç. Dr. FAYSAL DANE

İSTANBUL, 2015

ÖNSÖZ

Öncelikle yoğun bir çalışma programı olmasına rağmen her zaman yanımda olan, tecrübelerini katan; sayısız çalışma ve makale yayınlayarak şimdiki ve gelecek nesillere örnek bir bilim insanı nasıl olunacağını gösteren, maddi ve manevi desteğini her zaman yanımda hissettiğim değerli hocam Doç. Dr. Faysal Dane' ye; aynı zamanda 4 yıllık asistanlık hayatımda kendisinden çok şey öğrendiğim Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Çetin Özener'e; asistanlık döneminde kendilerinden çok şey öğrendiğim bütün hocalarıma ve tez süresince bana yardımcı olan uzmanlarımız Dr. Mehmet Beşiroğlu ve Dr. Sinan Koca' ya; asistanlığımın ilk gününden beri beni yalnız bırakmayan, sabah toplantıları olsun nöbetlerde olsun her zaman beni destekleyen ve üzüntüleriyle sevinçleriyle çok güzel bir 4 yıl geçirmemi sağlayan kıdemli, eş kıdemli ve çömez asistan arkadaşlarıma ayrı ayrı teşekkürlerimi sunarım.

Bu yoğun asistanlık hayatı boyunca beni bir an olsun yalnız bırakmayan ve beni bugünlere getiren; doğruluktan, dürüstlükten ve çalışmaktan ödün vermemeyi öğreten sevgili babama ve anneme; yoğun çalışma tempoma rağmen desteğini arkamda her zaman hissettiğim hayat arkadaşım eşime ve tez çalışması süresi içinde bir güneş gibi hayatımıza katılan biricik kızım Rozerin'e teşekkürü bir borç bilirim.

ÖZET

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verileri ve daha önce yapılan çalışmalara göre mide kanseri dünyada sık görülen ve oldukça mortal seyreden bir hastalıktır. Biz bu çalışmayla mide kanserinde prognoz açısından önemli olabilecek faktörleri ve tedavi alan hastalarda ortalama sağkalım ve hastaliksız sağkalım analizlerini değerlendirdik. Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Onkoloji Bilim Dalı polikliniğinde takip edilen ve adjuvan tedavi alan mide kanseri hastalarının deskriptif, topografik ve sıklıklarını araştırdık.

Adjuvan tedavi alan toplam 134 hastanın bulgularını inceledik. Değerlendirmeye alınan hastaların tamamı adenokanserdir. Median tanı yaşı 56 (25-79), hastaların %67,2 si (90) erkek iken %32,8 (44) hasta kadın, 131 hastanın kanser lokalizasyonu belirlenmiş ve bunların %48,9 (64 hasta) 'unda antrum, % 19,8 (26 hasta) 'inde kardia, %19,1 (25 hasta) inde korpus iken %12,2 (16 hasta) sinde diğer lokalizasyonlarda saptanmıştır. 128 hastanın makroskopik görünümleri belirlenmiş ve bunların %35,2 si (45 hasta) ülseroinfiltratif, %25,8 i (33 hasta) ülserovejetan, %25 i (32 hasta) ülser, %8,6 sı (11 hasta) infiltratif ve %5,4 ü (7 hasta) diğer olarak sonuçlandı. 122 hastada histolojik alt tip belirlendi ve bunların %49,2 si (60 hasta) intestinal tip, %39,3 (48 hasta) diffüz tip iken %11,4 ünde (14 hasta) ise mixt tipte adenokanser saptandı. Adjuvan tedavi alan hastaların 131 inde evreleme yapılabilmemiş ve T1 %2,3 (3 hasta), T2 %32,6 (43 hasta), T3 %42,4 (56 hasta) iken T4 %22,7 (30 hasta) olarak bulundu. N0 %14,5 (19 hasta), N1 %26,7 (35 hasta), N2 %22,9 (30 hasta) iken N3 %35,9 (47 hasta) olarak saptandı. Toplam 131 hastada veriler mevcut iken bu hastaların %87 sinde (114 hasta) lenfatik invazyon var, %13 ünde (17 hasta) lenfatik invazyon yoktu. Median çıkarılan lenf nodu sayısı 19 (1-67) bulunmuştur. 130 hastanın %65,4 ünde (85 hasta) vasküler invazyon mevcut iken % 34,6 sında (45 hasta) vasküler invazyon yoktu, 129 hastanın bulgularında %61,2 (79 hasta) sinde perinöral invazyon var iken %38,8 inde (50 hasta) perinöral invazyon yoktu. 133 hastanın %26,9 unda (36 hasta) relaps gelişmiş. Bu hastaların 11

(%8,2) inde ise lokal nüks gelişmiştir. 132 hastanın 85 inde (%64,4) metastaz gelişmezken 47 hastada (%35,6) ise metastaz gelişmiştir.

Takip sonrasında 73 hasta yaşıyorken 61 tanesi vefat etmiştir. Genel sağkalımda ise 3 yıllık sağkalım %58,6; 5 yıllık sağkalım %47,7 bulundu. Median sağkalım 55 ay olarak sonuçlandı. T evresi açısından bakıldığında T2 de 5 yıllık sağkalım %56,6, T3 de %46,6 ve T4 de ise %36,8 olarak sonuçlanmıştır. Nodal evre açısından bakıldığında 5 yıllık sağkalım analizlerinde ise N0 da %75,8, N1 de %69,9, N2 de %49,2 iken N3 de ise %24,4 olarak sonuçlandı. Vasküler invazyon varlığında 5 yıllık sağkalım %40,8 iken vasküler invazyon olmadığında sağkalım %61,4 olarak bulundu. Bu da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p<0,01$). Lenfatik invazyon olmadığında 5 yıllık sağkalım %70,6 iken varlığında ise %46,5 olarak saptandı. Perinöral invazyon varlığında 5 yıllık sağkalım oranı %40 iken perinöral invazyon olmadığında ise %59,3 olarak saptandı. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Grade arttıkça 5 yıllık sağkalım istatistiksel olarak anlamlı derecede artmaktadır($p<0,000$).

3 yıllık hastaliksiz sağkalım % 50 iken; 5 yıllık sağkalım %44,6 olarak saptandı. Vasküler invazyon olmayan hastalarda 3 yıllık hastaliksiz sağkalım %64,4; olanlarda %43,5. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($P<0,000$). Perinöral invazyon olmayan hastalarda 3 yıllık hastaliksiz sağkalım %57,6 iken; olanlarda %45,1 olarak sonuçlandı. Lenfatik invazyonu olmayanlarda 3 yıllık hastaliksiz sağkalım %76,5; olanlarda ise %46,5 olarak saptandı. N0 olanlarda 3 yıllık hastaliksiz sağkalım %78,9, N1 de %72,5, N2 de %49,7 iken N3 de 3 yıllık hastaliksiz sağkalım %21,6 olarak bulundu. 3 yıllık hastaliksiz sağkalım oranları T2 %60,8 ; T3 %49,7 ve T4 ise 34,2 olarak bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa bile T evresi arttıkça hastaliksiz sağkalımda azalmaya doğru bir trend olduğu görülüyor. Grade arttıkça 3 yıllık hastaliksiz sağkalımda azalma olduğu görülmüştür.

Anahtar sözcükler: mide kanseri, adjuvan tedavi, prognostik faktör, sağkalım oranları

ABSTRACT

Gastric cancer is a mortal disease seen commonly worldwide according to WHO and latest researches. We evaluated the mean survival and disease free survival in patients with factor analysis and therapy may be important in terms of prognosis in gastric cancer in this study. Moreover we investigated the topographic, descriptive and frequencies of gastric cancer patients that receives adjuvant therapy in Marmara University Training and Research Hospital Pendik.

All patients(n:134) in this study are 'adenocarcinoma' and received adjuvant therapy. The average diagnosis age of patients is 56 (25-79), %67,2 (n:90) male, %32,8 (n:44) female. Localization of disease is known for 131 patients; %48,9 (n:64) of them have disease in antrum, % 19,8 (n:26) in cardia, %19,1 (n:25) in corpus %12,2 (n:16) in other locations. For 128 patients disease is defined macroscopically; %35,2 (n:45) ulceroinfiltrative, %25,8 (n:33) ulcerovegetanous, %25 (n:32) ulcerated, %8,6 (n:11) infiltrative and %5,4 (n:7) others. 122 patients were identified histological subtypes; %49,2 (n:60) intestinal, %39,3 (n:48) diffuse %11,4 (n:14) mixed type adenocarcinoma found. Adjuvant therapy in 131 patients were conducted in staging and T1 %2,3 (n:3), T2 %32,6 (n:43), T3 %42,4 (n:56) T4 %22,7 (n:30) were found. N0 grade patients were%14,5 (n:19), N1 grade patients %26,7 (n:35), N2 grade patients %22,9 (n:30), and N3 patients %35,9 (n:47) as detected. Due to totally 131 data collected patients, %87 (n:114) of them have lymphatic invasion the remaining %13 (n:17) don't have lymphaticinvasion. Number of mean dissected lym node is 19 (1-67) in our study. %65,4 (n:85) of patients have vascular invasion although % 34,6 of patients (n:45) don't have vascular invasion. 129 were assessed for perineural invasion, %61,2 (n:79) of them have perineural invasion, and the %38.8 of them (n:50) don't have perineural invasion. Relaps rate is %26,9 (n:36) in 133 patients and for 11 (%8,2) of them relaps is seen as locally. %64,4 (n:85) of subjects don't have metastasized disease on the other hand 47 hastada %35,6 (n:47) of patients have metastasized disease.

During medical follow-up 73 patients are alive though 61 patients have passed away. 3 years survival and 5 years survival were found %58,6 and %47.7 respectively in all mortalities. Mean survival was found as 55 months. 5 years survival were found %36,8 in T4 tumors, %46,6 in T3 tumors and %56,6 in T2 tumors. In addition 5 years survival were seen as %51,8 in female and iken %48,9 in male. For nodal stage 5 years survival were found %75,8 in N0, %69,9 in N1, %49,2 in N2 and %24,4 in N3 tumors. 40.8% 5-year survival in the presence of vascular invasion was found to be 61.4% survival in the absence of invasion. This was found to be statistically significant($p < 0.01$). In the absence of lymphatic invasion in the presence of the 5-year survival was found to be 46.5%, while 70.6%. When in the presence of perineural invasion 5-year survival rate was 40% perineural invasion were found to be 59.3%. This result was statistically significant. Grade increases 5-year survival is increased statistically significantly ($p < 0.000$).

3-year disease-free survival of 50%, while; 5-year survival was determined as 44.6%. 3-year disease-free survival in patients without vascular invasion was 64.4%; 43.5% for with vascular invasion. It was statistically significant ($P < 0.000$). In patients without perineural invasion, while the 3-year disease-free survival of 57.6%; in which with perineural invasion 45.1%. 3-year disease-free survival in non-lymphatic invasion, 76.5%; In which was found to be 46.5%. 3-year disease-free survival 78.9% in patients with N0, N1 at 72.5%, whilst 49.7% N2, N3, the 3-year disease-free survival was found to be 21.6%. 3-year disease-free survival rates were 60.8% T2; The T3 and T4 was found to be 49.7%, 34.2. Although not statistically significant, even T-stage disease seems to be an increasing trend toward decreased survival. Grade increases 3-year disease-free survival was found to be decreased.

Key Words: gastric cancer , adjuvant therapy, prognostic factors, survival rates

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
KISALTMALAR.....	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Mide Kanserinin Epidemiyolojisi.....	3
2.2. Mide Kanserinde Risk Faktörleri.....	5
2.3. Mide Kanserinde Patoloji ve Moleküler Patogenez.....	10
2.4. Mide Kanserinde Klinik Bulgular.....	12
2.5. Mide Kanserinde Tanı.....	14
2.6. Mide Kanserinde Evreleme ve Preoperatif Değerlendirme...	16
2.7. Mide Kanserinde Tedavi.....	22
2.8. Mide kanserinde tedavi sonrası takip.....	31
3. ARAÇ ve YÖNTEM.....	31
3.1. Etik Kurul ve Bapko.....	32
3.2. Çalışma Populasyonu.....	32
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA ve SONUÇLAR.....	46
5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları ve Yorum.....	48
6. KAYNAKLAR.....	49

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	:Amerika Birleşik Devletleri
WHO	:Dünya Sağlık Örgütü
HP	:Helicobacter Pylori
IARC	:Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı
EGF	:Epidermal Growth Factor
TGF	:Transforming Growth Factor
NSAİD	:Non-steroid antinflamatuar ilaç
EBV	: Epstein-Barr virüs
CDH1	:E-cadherin geni
HDGC	:Herediter diffuz gastric cancer
iNOS	:nitrit oksit sentaz
AJCC	:Amerikan Birleşik Kanser Komitesi
UICC	:Uluslararası Kanser Birliği
NCCN	:Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
EGJ	:Özefagogastrik junction
BT	:Bilgisayarlı Tomografi
MRI	:Manyetik rezonans görüntüleme
EUS	:Endoskopik ultrasonografi
PET	:Pozitron Emisyon Tomografisi
CEA	:Karsinoembriyonik antigen
CA-125	:Glikoprotein CA 125 antigen

RT	:Radyoterapi
ECF	:Epirubicin, Cisplatin, infuzyonel 5-Fluorourasil
XELOX	:Kapesitabin, Oxaliplatin
ECX	:Epirubicin, Cisplatin, Kapesitabin
EOX	:Epirubisin, Oxaliplatin, Kapesitabin
EOF	:Epirubisin, Oksaliplatin, 5-FU
FOLFOX	:Folinik asit, Florourasil, Oxaliplatin
DCF	:Docataksel, Cisplatin, 5-FU
FOLFİRİ	:Folinik asit, 5-FU, irinotekan
FOLFOXİRİ	:Folinik asit, 5-FU, Oxaliplatin, İrinotekan
EGFR	:Epidermal Growth Faktör Reseptörü
HER-2	:EGFR tip 2
VEGF	:Vasküler Endotelyal Growth Faktör
VEGFR	:Vasküler Endotelyal Growth Faktör Reseptörü
DFS	:Hastaliksız sağkalım

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser, günümüzün en önemli sağlık sorunlarından biridir. Sık görülmesi ve öldürücülüğünün yüksek olması nedeniyle de bir halk sağlığı sorunudur. Tanı olanaklarının gelişmesi ve sağlık kuruluşlarından yararlanma olanaklarının artması ile her yıl daha çok kanser vakası teşhis edilmektedir. Ayrıca enfeksiyon hastalıklarının kontrol altına alınması; diğer hastalıklara karşı etkin tedavi yöntemlerinin kullanıma girmesi ve yaşam standardının yükselmesi ile ortalama yaşam süresinin uzaması, dolayısı ile yaşlı nüfusun artması; toplumun bilgi seviyesinin yükselmesi ve kanser tedavisindeki gelişmeler sebebi ile daha çok hastanın hekime başvurması ve gelişen teknoloji ile çevresel karsinojenlere maruziyetin artışı kanser sıklığını arttıran etkenlerdir.

Dünya Sağlık Örgütü(WHO) verilerine göre tüm dünyada ölüm sıralamasında kanser ikinci sırada gelmektedir. Dünya'da en çok tanı konulan kanserler akciğer(%13,0), meme(%11,9), kolon(%9,7), prostat(7,9) ve mide(6,8) iken kanserden ölümlerin ise en çok akciğer (%19,4), karaciğer (%9,1) ve mideden (%8,8) gerçekleştiği belirtilmiştir. Görüldüğü üzere mide kanseri tüm dünyada yaygın ve oldukça mortal seyreden bir kanser türüdür(1).

Ülkemizde 1970'li yıllarda sebebi bilinen ölümler arasında 4. sırada yer alan kanser, Türkiye İstatistik Kurumunun 2013 verilerine göre Türkiye' de ölüm nedenleri sıralamasında son yıllarda kardiyovasküler sistem hastalıklarından sonra 2. sıraya yükselmiştir. Kanserler içinde ise en sık 2. sırada mide kanseri gelmektedir(2).

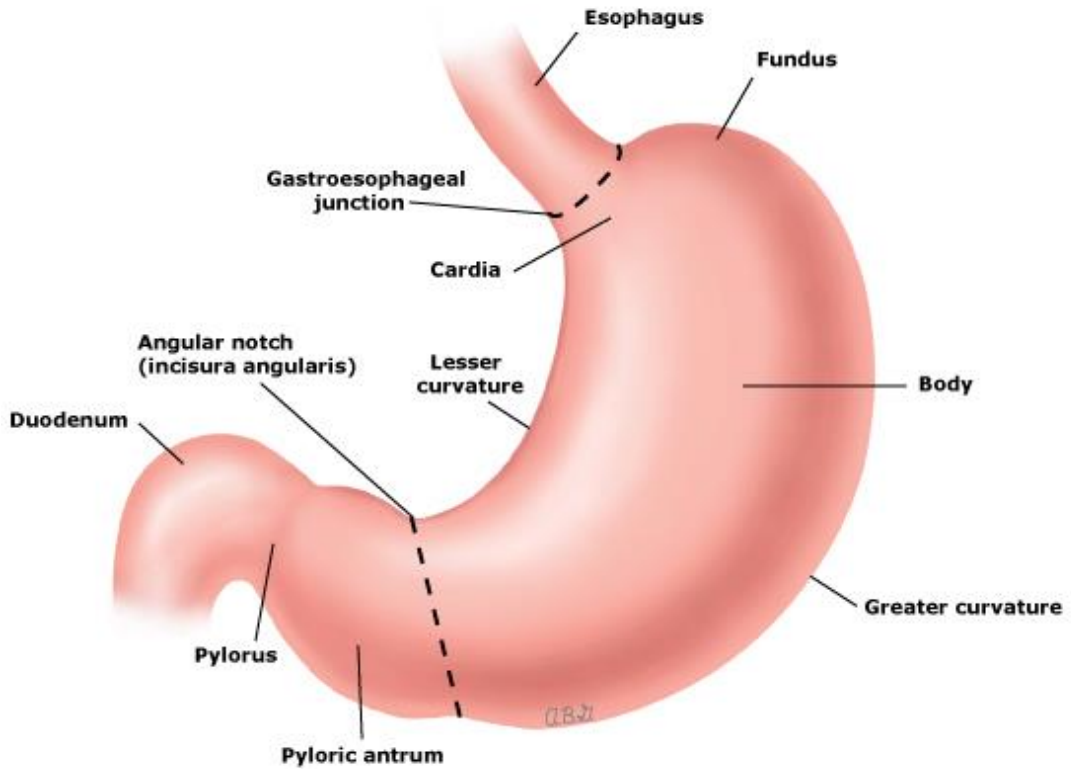
Mide kanseri en erken olarak M.Ö.(milattan önce) 3000'de hiyeroglif yazıtlar ve eski Mısır papirüs el yazmaları tarif edilmiştir. Kanser insidansı ve mortalite analizinde ilk büyük istatistiksel çalışma 1760-1839 yıllarında İtalya Verona 'da toplanan verileri kullanarak yapılmış ve mide kanserinin en sık görülen ve en ölümcül kanser olduğunu göstermişlerdir(3). Bu bilgi şu anda

her ne kadar geçerliliğini kaybetmiş olsada mide kanseri tüm dünyada mortalitedeki ciddiyetini korumaktadır.

Bu çalışmadaki amacımız mortalitesi bu kadar yüksek seyreden mide kanserinde sağkalım açısından önemli olabilecek prognostik faktörleri araştırmak, hastanemiz kliniğinde takipli mide kanseri hastalarının deskriptif, topografik ve sıklıklarını bulmak ve adjuvan tedavi alan hastaların ortalama sağkalım ve hastaliksız sağkalım analizlerini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

Anatomik olarak mide; özofagus ile duodenum arasında yer alır; kardiya, fundus, korpus, antrum ve pilor olmak üzere beş bölgeye ayrılır. Mide, yukarıda alt özofagiyal sfinkteri, aşağıda ise pilor sfinkteri ile kontrol altına alınmıştır.



Şekil 1. Mide anatomisi

Histolojik olarak midede 5 katman mevcuttur. Lümenden dışarıya doğru katmanlar mukoza, submukoza, muskularis propria, subseroza ve seroza şeklindedir.

2.1. Mide Kanserinin Epidemiyolojisi

Mide kanseri dünyada en sık görülen kanserlerden biridir(4). Amerika Birleşik Devletleri(ABD)' nde her yıl yaklaşık 22.220 hasta teşhis edilir ve bunların 10.990' ının ölmesi bekleniyor(5). Küresel, ülkeye özgü insidans oranları WHO GLOBOCAN veritabanında mevcuttur.

Mide kanseri 1980'lere kadar dünyada kanser ölümlerinin önde gelen nedeniydi. Zamanla akciğer kanseri tarafından geçildi(6) Mide kanseri dünyada görülme sıklığı son birkaç on yılda hızla azalmıştır(7,11). Azalmanın önemli nedeni Helicobacter pylori(HP) ve diğer diyet ve çevresel riskler gibi bazı risk faktörlerinin tanınması nedeniyle olabilir. Ancak, düşüş açıkça HP keşfinden önce başladı. Japonya gibi yüksek insidans olan ülkelerde düşüş daha yavaş iken örneğin ABD' deki (1930'larda başlayan) gibi düşük mide kanseri insidansı olan ülkelere göre daha az dramatik oldu; mide kanseri sıklığında bir azalma olmasına rağmen, artış en yaşlı ve en genç grupta gözlenmiştir. Daha dikkat çekici düşüş erkeklerde gözlenmiştir(13). Çin' de mide kanserine yakalanma yaşı Batı'dan daha genç olurken, ABD' de; non-kardia mide kanseri için risk faktörleri erkek cinsiyet, beyaz olmayan ırk ve ileri yaş olmuştur(14).

Düşüşe rağmen, dünya nüfusu yaşlandığı için yıllık yeni vaka sayısı esas olarak artmaktadır. Ayrıca, belirsiz nedenlerle, azalan insidansa doğru eğilim son yıllarda genç hastalarda bir artış trendi almıştır(15).

Mide kanserinin görülme sıklığı, farklı coğrafi bölgelere göre değişir. En az görülen yerler Kuzey Amerika'da ve Afrika'nın bazı yerleri olurken en çok görülen yerler ise Doğu Asya, Doğu Avrupa ve Güney Amerika olmuştur. Mide kanserlerinin %70 i gelişmiş ülkelerde meydana gelir. Mide kanseri, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelere erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür(4).

Aynı bölge içinde farklı etnik gruplar arasında görülme sıklığı arasında önemli farklılıklar vardır. Kuzeyden güneye insidansı ve mortalitede fark vardır. Kuzey bölgeleri güneyden daha yüksek insidans ve mortalite riskine sahiptir(16,18).

Mide kanseri Lauren tarafından iki farklı tip olarak ayrılmıştır. Epidemiyolojisi, etiyolojisi, patogenezi ve davranış açısından farklı olan intestinal ve diffuz tip olmak üzere sınıflandırılmıştır.

- İntestinal mide kanseri erkeklerde ve ileri yaş gruplarında daha sık görülür. Bu yüksek riskli bölgelerde daha yaygındır ve olası çevresel faktörlere bağlıdır.

- Diffuz veya infiltratif tip; her iki cinste eşit sıklıkta, genç yaş gruplarında daha sık görülür ve daha kötü prognoza sahiptir(19).

Mide kanseri insidansının azalmasına paralel olarak intestinal tip mide kanserinde de azalma olmuştur. Diffüz tipte düşüş daha kademeli olmuştur. Diffuz türü şimdi bazı bildirilen serilerde mide karsinomunun yaklaşık yüzde 30'unu oluşturmaktadır(20).

Genel olarak mide kanserinde düşüşe rağmen, mide kardial kanseri görülme sıklığında bir patlayıcı artış olmuştur. Proksimal mide kanserindeki artış oranı kısmen distal mide kanserlerinde meydana gelen azalma nedeniyle olabilir(21).

Proksimal tümörler Barrett özofagus adenokarsinomu ilişkili demografik ve patolojik özellikleri paylaşan, yemek borusu alt üçte karsinom oluşan ve erkeklerde oluşma olasılığı daha yüksek tümörlerdir. Proksimal tümörler atrofi ve/veya intestinal metaplazi ile karakterize gastrit ile ilişkili olan distal tümörlerden farklıdır. Ayrıca daha agresif davranırlar. Çevresel faktörler veya kimyasal karsinojenler (örneğin; sigara ve alkol) distal tümörler ile karşılaştırıldığında daha çok kardial tümörleri ile ilişkilidir(22).

Mide kanseri ölümlerinde bir azalma olmuştur. 1980-2005 yılları arasında Avrupa ve dünyanın diğer ülkelerinde yapılan bir çalışmada daha çok Avrupa'

da olmak üzere genel olarak %3-4 mortalitede azalma olduğu saptanmış. Azalma oranları Kore Cumhuriyeti (%4.3), Japonya (%3.5), Avustralya (%3.7) ABD (%3.6) için benzerdi. Latin Amerika'da düşüş daha az belirgin olmakla birlikte %1.6-2.6 gibi düşüş izlenmiştir(23).

2.2. Mide Kanserinde Risk Faktörleri

Mide kanseri hem çevresel faktörler hemde genetik nedenlerden olabileceğinden multifaktöryel bir hastalıktır. Mide kanseri dağılımında önemli, coğrafi, etnik ve sosyoekonomik farklılıkları vardır(24).

Mide adenokarsinomunun iki ana histolojik türevidir. Barsak sisteminde gelişen adenokarsinoma benzer morfolojik yapısıyla intestinal tip ve daha az görülen glandular yapının oluşumunu engelleyen interselüler adezyonun eksikliği ile karakterize olan diffuz tipte mide kanseri olarak ayrılır. Ayrıca diffuz tipte adenokarsinomun genetik kalıtmı olan E-cadherin gen mutasyonu olan bir formu da vardır(3).

İntestinal tip mide kanserinde öncü lezyonlar: İntestinal tip mide kanseri altında yatan moleküler olaylar dizisi tam olarak anlaşılammıştır. İntestinal tip mide kanseri için bir model kronik gastritin kronik atrofik gastrite; sonra intestinal metaplaziye; intestinal metaplazinin de displaziye ve sonuç olarak adenokarsinoma dönüştüğünün göstermiştir(25,26).

Atrofik gastrit parietal ve şef hücrelerin kaybı ile glandüler epitelin progresif atrofisi ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Mide mukozasının normal ekzokrin bezlerin kaybı hidroklorik asitte azalma ve gastrik pH da artışa neden olur. Anormal yüksek pH midede genotoksik olan nitrozasyona neden olan mikrobik kolonizasyon yapar. Ayrıca hasar görmüş dokunun onarımını için gerekli epidermal(EGF) ve transforme edici büyüme faktörlerini (TGF) salgılayan endokrin hücre kaybı da vardır. Atrofik gastrit prevalansı yüksek olan popülasyonlarda yüksek mide kanseri sıklığı vardır(27).

Metaplazi çevresel uyarılara karşı adaptif ve geri dönüşümlü bir süreçtir. Midede gelişen en sık metaplazi intestinal tiptir. HP enfeksiyonu, safra

reflüsü veya radyasyon ile indüklenebilir(28,29). İntestinal metaplazi mide karsinomunun insidansının yüksek olduğu ülkelerde daha sıktır(30).

Mide mukozasının yüksek dereceli displazi tanısı olan hastaların çoğu ya zaten mide kanseridir ya da yakında mide kanseri gelişir. Mide kanseri gastrektomi spesmenlerinde %20-40 hastada displazi ilişkilidir(31).

Çevresel faktörler:

Tuz ve tuzla konserve yiyecekler mide kanseri riskini arttırmaları. Ekolojik, vaka-kontrol ve kohort çalışmaları göstermiştir ki yüksek tuzlu alım, tuzla konserve yiyecekler, tuzlu balık, işlenmiş et ve tuzlu sebzeler mide kanseri riskini arttırmaları(32,37).

İnsanlar N-nitrozo bileşiklerine diyet, tütün dumanı, diğer çevresel faktörler veya endojen sentez ile %40-75 oranında maruz kalırlar. Kızarmış gıda, işlenmiş et, balık ve alkol içeren diyetler ile düşük sebze, meyve, süt ve A vitamini pek çok epidemiyolojik çalışmada mide karsinomu riskiyle ilişkili bulunmuştur(35,38,39).

Avrupa, Asya ve Kuzey Amerika' da yapılan vaka-kontrol çalışmaları sürekli olarak meyve ve sebze alımı %30-40 oranında mide kanserine karşı koruyucu olduğu göstermiştir(40,43). Turuncgillerden düşük diyet kuvvetli bir şekilde mide kanseri ile ilişkili bulunmuştur(44). Lifli gıdalar mide kanseri riskini azaltabilir. Bir meta analizde yüksek alımın düşük alıma oranı 0,58(95% CI 0.49-0.67) olarak sonuçlanmıştır(45). Bu sonuçlarda lifli gıdalar intestinal tip ile diffuz tipte mide kanser riskini benzer şekilde etkilemektedir. Diffuz tip için OR 0.62(95% CI 0.42-0.92), intestinal tip için OR 0.63(95% CI 0.45-0.89) olarak sonuçlandı. Prostektif EPIC-EURGAST çalışmasında tahıl fiberinin diffuz tip için güçlü koruyucu ancak intestinal tip için olmadığını gösterdi(46).

Epidemiyolojik çalışmaların bir meta analizinde folat ile mide kanseri arasındaki ilişki tutarsız bulundu(47).

Aşırı vücut ağırlığı mide kanseri riskinde artış ile ilişkilidir(48,49). Kohort çalışmalarının meta analizinde 9492 mide kanseri vakasında aşırı vücut ağırlığı (vücut kitle indeksi \geq 25 kg/m²) artmış mide kanseri riski ile %1.06-1,41 arasında ilişkili bulunmuştur(48).

Çeşitli çalışmalar, tütün içimi ve mide kanseri arasındaki ilişkiyi inceledi. 42 çalışmanın meta-analizinde mide kanseri riski yaklaşık 1.53 kat artmıştır ve erkeklerde bu daha yüksektir(50). Bir prospektif çalışma olan EPIC sigarayı bıraktıktan 10 yıl sonra riski aynı buldu. Mide kanseri vakalarının yaklaşık %18 i sigara içiyordu(51).

WHO Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) HP için grup 1 veya kesin karsinogen olarak sınıflandırmıştır(52). Yukarıda belirtildiği gibi, intestinal tip gastrik karsinom başlangıçta atrofi, metaplazi, displazi ve karsinom olarak sonlanır. Gastritin en sık nedeni olan HP dir(25,26).

Nonsteroid antinflamatuar ilaçların(NSAID) düzenli kullanımı ile distal gastrik adenokarsinom riski arasında ters bir ilişkili bulunmuştur(53,54). NSAID kullanımı ve HP enfeksiyonu arasında bir etkileşim var gibi görünmektedir. Retrospektif bir çalışma peptik ülser hastalığı ile tedavi gören 52.161 hastada baktı. Çok değişkenli analizlerde, düzenli NSAID kullanımı mide kanseri gelişmesine karşı bağımsız bir koruyucu faktör olduğunu ve koruyucu etkisi en çok HP enfeksiyonu ile ilişkili bulunmuştur(53).

Epstein-Barr virüs(EBV) bir çok kanser özellikle nazofarenks karsinomu ile ilişkili bulunmuştur. Olabilecek rolü Kore' de bir çalışmada görüldü. Bu çalışmada EBV 89 mide kanserinin 12 sinde saptanırken, 27 benign ülseri olan kontrol grubunda hiç bulunmadı. Bazı tümör hücrelerinde nazofarenks karsinomuna benzer histolojik görüntüler izlendi(55). Bundan dolayı mide kanseri olan hastaların %5-10'u EBV ile ilişkili olduğu tahmin ediliyor(56,57). EBV ilişkili mide kanserlerinde kanser ile alakalı sessiz olan genlerin promotor bölgelerinde DNA metilasyonu ile karakterizedir(58,63).

Alkol tüketimi ve mide kanseri riski arasında tutarlı bir ilişki tutarlı ortaya konmamıştır(64,65). Avrupa'dan bir çalışma günlük şarap alımı koruyucu olabileceğini düşündürmektedir(64).

Düşük sosyoekonomik toplumlarda distal gastrik kanser riski iki kat artmaktadır(66,69). Proksimal gastrik kanser ile yüksek sosyoekonomik düzey arasında ilişki bulunmuştur(70).

Mide ameliyatından sonra mide kanseri riski 15 ila 20 yıl ameliyat sonrası en büyük artış olur ve ardından zamanla artar. Billroth II prosedürü (gastrojejunostomi) Billroth I prosedürüne (gastroduodenostomi) göre daha büyük risk taşır. Niçin böyle olduğu bilinmemekle birlikte alkali safra ve pankreatik sıvı regürjitasyonu Billroth II de daha fazla olması nedeniyle olduğu tahmin edilmektedir(71,72).

Mide kanseri riski testis kanseri, Hodgkin lenfoma ve çocukluk kanserlerinde alınan radyoterapi(RT) nedeniyle artar(73). Özellikle hem subdiafragmatik RT hemde yüksek doz prokarbazin alan Hodgkin lenfomadan sağ kalanlarda artmıştır(74).

Mide kanseri görülme sıklığı dünyada hem yüksek hem de düşük riskli bölgelerde kadınlarda erkeklere göre sürekli düşüktür. Üreme hormonlarının kadınlarda mide kanserinden koruyucu rolü olduğuna dair hipotezler vardır(75,76).

KONAK İLİŞKİLİ FAKTÖRLER:

Kan grubu A olan bireyle kan grubu O, B ya da AB olan insanlara göre %20 daha yüksek mide kanseri riski olduğu yıllardır bilinmektedir(77,79). Ayrıca aynı oranda pernisiyöz anemide artış vardır. Bazı bilgiler kan grubu A olanlarda diffuz tip mide kanseri ile ilişkili bulmuştur(80).

Mide kanserinde genetik yatkınlık defalarca teyit edilmiştir(80). HP enfeksiyonu aile içinde gözlenen kümelenme nedeniyle ailesel risk olabilir(81). Ancak, vaka-kontrol çalışması aile öyküsü HP enfeksiyonundan bağımsız mide kanseri riskini artırdığını buldu(82). Mide kanseri için

predispozan olan genetik geçişli kronik atrofik gastrit bazı familial gastrik kanserlerde saptanmıştır(83).

HDGC invaziv, geç presente olan ve kötü prognozlu genetik geçişli DGC dir. CDH1 mutasyonu Uluslararası Mide Kanseri Bağlantı Konsorsiyumu tarafından HDCG kriterlerinin karşılayan hastalarda % 30-50 oranında buldu. CDH1 mutasyonu promoter hipermetilasyon, mutasyon ve heterozigosite kaybı yapar. HDCG otosomal dominant geçişlidir. Yaşam boyu kümülatif risk erkeklerde %40-67, kadınlarda %60-83 oranındadır. Genellikle genç yaşta etkilemektedir. Ortalama yaş 38 dir(84,86).

Bazı genetik polimorfizmler mide kanseri ile ilişkilendirilmiştir. İnterleukin 1 beta (IL-1B) geni HP enfeksiyonu ile artan ve en güçlü asit inhibitörü olan proinlamatuvar bir gendir. IL-1B gen polimorfizmi taşıyıcıları IL-1 reseptör antagonisti geni mide kanseri riskinde artış ile ilişkilidir(87). Polymorphisms of metilentetrahidrofolat (MTHF) reductase ve İnterferon gama (IFN-gama) polimorfizmi mide kanseri ilişkili olduğu saptanmıştır(88).

Menetrier hastalığı dahil hipertrofik gastropatiler ve çeşitli immün yetmezlik sendromları mide kanseri ile bağlantılı olmuştur(89,90). Ancak, bu tam olarak kanıtlanmamıştır.

Benign gastrik ülser ve mide kanserleri arasında bir ilişki muhtemelen ortak risk faktörleri (yani, başta HP enfeksiyonu) yansıtır(91,94). Japonya'dan bir çalışmada 1120 peptik ülser hastalığı olan hastalara HP eradikasyon tedavisi sonrası ortalama 3.4 yıl izlendi. vardı peptik ülser hastalığı olan 1120 hasta 3.4 yıl ortalama takip edildi. Mide kanseri sadece gastrik ülseri olanlarda gelişti. Mide kanseri gelişen hastalar persistan HP enfeksiyonu vardı. Aynı grupta peptik ülseri olan hastalarda eğer persistan HP enfeksiyonu, yüksek grade gastrik mukozal atrofi ve ileri yaş varsa risk artmaktadır(95).

Pernisiyöz anemi, mide parietal hücrelerinde hidrojen-potasyum ATPaz yöneltilen otoimmün kronik atrofik gastrit bir sekeli, intestinal tip mide kanseri riskinde artış ile ilişkilidir. İki ile altı kat arasında risk artışı vardır(96,99). Pernisiyöz anemi parietal hücre kaybına bağlı uzayan aklorhidri

kompanseuar hipergastrinemi ve argirofilik hücre hiperplazisi nedeni ile gastrik karsinoid tümör riskinde de artışa neden olur(100). Öte yandan, "iatrojenik" aklorhidri mide adenokarsinomu ve karsinoid tümörlerde artan bir risk ile ilişkili olmamıştır. histamin-2 reseptör antagonistleri ya da proton pompa inhibitörlerinin uzun süreli kullanımı riskin artışına neden olmaz(101,104).

2.3. Mide Kanserinde Patoloji ve Moleküler Patogenez

Mide adenokarsinomu enfeksiyöz ajanların önemli bir etyolojik bir role sahip olarak kabul edildiği birkaç malign neoplazmlar biridir(105). WHO gastrik adenokarsinomun birincil nedeni olarak HP enfeksiyonunu göstermiştir(106). EBV bütün dünyada mide adenokarsinomlarında %2-16 oranında tespit edildi. Midenin proksimal ve orta kesimlerinde daha yüksek insidansa sahiptir(107,110).

İNTESTİNAL TİP MİDE KANSERİ

İntestinal tip mide kanseri sporadik geçişli, diyet, tütün kullanımı ve alkol alımı gibi çevresel faktörlerin daha çok olduğu yüksek riskli popülasyonlarda görülür. Geçen birkaç on yılda ciddi oranda azaldı(111,112).

HP enfeksiyonu, atrofik gastrit, intestinal metaplazi, displazi mide intestinal tip adenokanser için risk oluşturduğu yukarıda belirtilmişti.

WHO intestinal tipi histolojik olarak **tubuler, papiller, müsinoz** ve nadiren **adenoskuamoz** olarak belirtmiştir(113).

Epidemiyolojik çalışmalar ve bir çok meta analiz HP enfeksiyonu ile mide kanseri arasında güçlü bir korelasyon saptamıştır(114,115). Birçok hipotez mide kanseri başlangıcında HP rolünü açıklamak için ileri sürülmüştür ancak kesin mekanizması tam olarak anlaşılammıştır. Karsinogenez prosesinin başlangıcı HP enfeksiyonuna sekonder proinflamatuvar hücrelerin ürettiği indüklenebilir nitrit oksit sentaz(iNOS) in yaptığı oksidatif strese dayanır. NO mutajenik ve epitel hücrelerinde DNA anormalliğini indükler. iNOS gastrik karsinom ve displastik hücrelerin stoplazmasında tespit edilmiştir(116).

Çeşitli onkogenler gastrik kanserin çeşitli aşamalarında tespit edilmekle beraber genellikle tek çalışmada saptanmıştır.

K-ras mutasyonları erken tanılı invaziv kanserler, displazi ve intestinal metaplazi bulunan hastalarda olduğu düşünülmektedir(117).

Hepatosit growth faktörü kodlayan c-met onkogeni intestinal tipte %19 diffuz tipte %39 oranında eksprese olduğu gösterilmiş. 6.0 kb c-met transkripsiyonu ileri hastalıkta daha korele olduğu görülmüştür(118).

İntestinal tip mide kanserinde %50 oranında TP53, TP73, APC (adenomatoz polipozis coli), TFF (trefoil factor family), DCC (deleted colon cancer), ve FHIT (fragile histidine triad) gibi tümör suppresor genlerdeki değişiklikler saptanmıştır(119-126).

Beta-katenin embriyonik gelişim sırasında morfogenezi düzenler ve Wnt sinyal yolunun kritik bir bileşenidir. Doku morfogenezi interseluler adhezyon junctionlar, migrasyon, proliferasyon ve diferansiyasyonu içeren bir süreçtir. Beta katenin mutasyonu mide kanserinde Wnt yolunun aktivasyonuna sık neden olur(127).

DİFFUZ TİP MİDE KANSERİ

Diffuz tip mide kanseri intestinal tipe göre daha yüksek oranda metastatik, hızlı progrese ve kötü prognozludur. Diffuz karsinom ayrıca mide duvarına invaze olmakta büyük eğilim gösterir, bazen alt özefagusa ve duodenuma uzanır. Bazen, mide duvarına hatta tüm mideye geniş bir şekilde yayılır ve linitis plastica adını alır(128).

Histolojik olarak, tümör hücreleri çevre dokuları istila eder ve hiçbir bez oluşumu yoktur. Hücre içi müsin bol olduğunda hücre çekirdeğini kenara iter bu taşlı yüzük karsinom sonuçlanır. Taşlı yüzük histoloji mide kanserinde bağımsız bir kötü prognoz belirleyicisidir(129).

İntestinal tipte moleküler patogenez tam anlaşılacakla birlikte diffüz tipte defektif interselüler adhezyon mevcuttur. Çoğu durumda bu hücre yapışma

proteini E-cadherin' dir. CDH1 bir homodimerik transmembran hücre yapışma proteinini kodlar. Sitoplazmik kuyruğu catenin ile etkileşime girer(130).

HDGC otozomal dominant geçişli ve etkilenen bireylerin çoğunda erken başlangıçlı mide kanserleri karakterizedir. Bu ailelerde hem kadın hem erkeklerde yaşam boyu kümülatif risk %80 nin üstündedir(131).

CDH1 ayrıca sporadik diffuz karsinomda da görülür. CDH1 gen somatik mutasyonları sporadik diffuz mide kanserlerinin %40-83' ünde tanımlanır ve hızlandırıcı hipermetilasyon da bildirilmiştir(132).

2.4. Mide Kanserinde Klinik Bulgular

ABD' de bir çok mide kanseri hastası semptomatik ve ilk gelişte genellikle ileri evre, kürabl olmayan hastalık şeklinde başvururlar. Tanı anında yaklaşık %50 sinde rejyonel sınırların ötesine uzanan hastalık vardır ve bunların ancak yarısı potansiyel kütatif rezeksiyona gidebiliyor. Cerrahi olarak kürabl olan erken mide kanserleri genellikle asemptomatiktir. Tarama Japonya, venezuela ve Şili gibi yüksek insidansın görüldüğü bölgeler dışında pek yapılmaz.(133).

Kilo kaybı ve persistan karın ağrısı en sık semptomlardır. Kilo kaybı genellikle katabolizmanın artmasından çok yetersiz kalori almalarından kaynaklanıyor, iştahsızlık, bulantı, karın ağrısı erken doyma ve/veya disfajiden kaynaklanır. Karın ağrısı epigastrik eğilim gösterip sebat ederse hastalığın progrese olduğunu gösterir. Disfaji kanser proksimal mideye veya özefagogastrik bileşkeye vardığında görülen bir semptomdur.

Midede kötü distensibiliteden dolayı tümör kitlesi veya linitis plastika denilen diffuz mide kanserlerinde bulantı veya erken doyma görülebilir. İlerlemiş distal tümörlerde gastrik çıkış obstrüksiyonu görülebilir.

Demir eksikliği anemisi mevcut veya değil gizli gastrointestinal kanama nadir değildir; aşikar kanama olguların %20 sinde görülür. Uzun sürede ilerlemiş

hastalıklarda en sık fizik muayene bulgusu palpabl abdominal kitle oluyor(134).

Psödoakalazya Auerbach's plexusunun lokal invazyonu veya gastroözefageal bileşkenin malign obstrüksiyonu nedeniyle gelişebilir. Bundan dolayı akalazya ile başvuran yaşlı hastalarda mide kanseri ayırıcı tanıda düşünölmelidir(135).

Hastalar ayrıca uzak metastaza bağı semptom ve bulgular ile başvurabilirler. En sık metastatik dağılım karaciğer, peritoneal yüzey ve rejyonel olmayan lenf nodları veya uzak lenf nodlarıdır. Daha az olarak överler, santral sinir sistemi, kemik veya yumuşak dokularda tutulabilir.

Mide kanseri sol supraklavikular lenf noduna yayılarak fizik muayenede adenopati yapabilir(Virchow's nodu). Uzak metastazın diğere bulguları periumbical nodöl (Sister Mary Joseph's nodölü) veya sol aksiller adenopati (Irish nodu) olabilir(136,137).



Şekil.2: Sister Mary Joseph's nodölü

Peritoneal yayılım kendini büyük overler ile gösterebilir ki buna krukenberg tümörü denir(138) veya rektal muayenede cul-de-sac ta kitle(Blummer's shelf) ile gösterebilir(139).

Dermatolojik bulgular aniden ortaya çıkan seboreik keratoz (Leser-Trelat bulgusu)(140) veya deride yumuşak, koyu pigmente görünümlü akantozis nigrikans olabilir(141).



Şekil 3: Leser-Trelat bulgusu

Diğer paraneoplastik anormallikler mikroanjiyopatik hemolitik anemi(142), membranöz nefropati(143) veya hiperkoagulebilite durumu (Trousseau's sendromu)(144) gelişebilir.

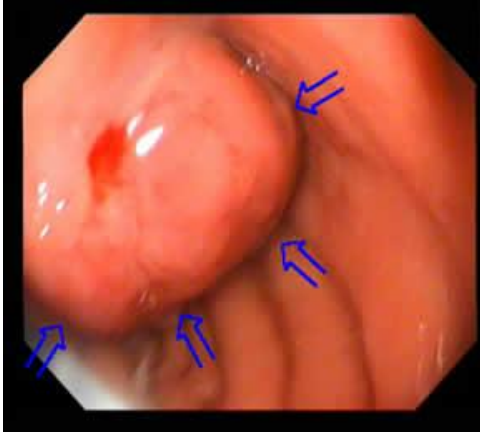
Ascites peritoneal karsinomatozisin ilk belirtisi olabilir. Palpable karaciğer kitlesi metastazı işaret eder. Karaciğere metastatik hastalık sıklıkla multifokal veya diffuzdur. Karaciğer metastazı her zaman olmamakla birlikte sıklıkla alkalen fosfatazın yükselmesiyle gösterir. Sarılık veya karaciğer yetmezliği metastatik hastalıkta preterminal safhada görülür ve peritoneal karsinomatozisi işaret eder(145).

2.6. Mide Kanserinde Tanı

Her ne kadar gecikmiş tanı kötü prognoz ile ilişkilendirilmesede mide kanseri şüphesi olduğunda hemen tanısal değerlendirme yapılmalıdır.

Primer tümörün doku tanısı ve anatomik lokalizasyonu en iyi üst GİS endoskopi ile yapılır. İnvaziv ve pahalı bir test olmasına rağmen üst GİS

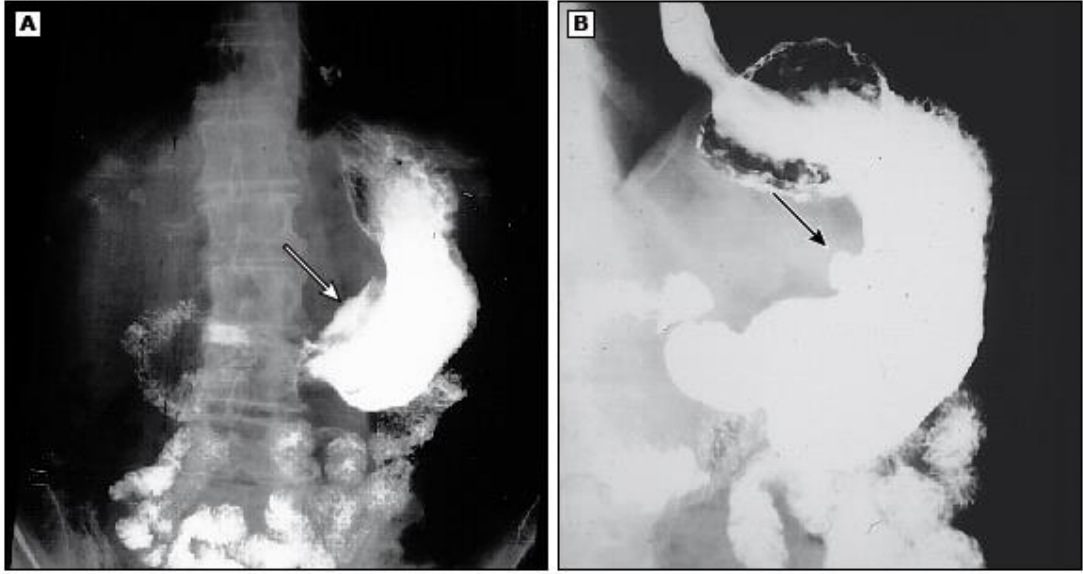
endoskopi mide, özefagus ve duodenal lezyonların tanısında diğer diagnostik testlere göre oldukça sensitif ve spesifik testtir. Gastrointestinal şikayetler ile başvuran hastalarda üst endoskopinin erken kullanımı erken mide kanserlerinin tespitinin daha yüksek oranda olmasıyla ilişkili olabilir. Endoskopi sırasında biyopsi alabilmek klinik yarar ekler(146).



Şekil 4. Midede endoskopik ülser kitle görünümü

Endoskopide herhangi şüpheli ülserde biyopsi alınmalıdır. Ülser kenarından bir biyopsi alındığında %70 duyarlılık varken yedi biyopsi alındığında bu duyarlılık %98 seviyelerine çıkar(147).

Baryum çalışmaları hem malign gastrik ülser hemde infiltrate lezyonları tanımlayabilir. Ama yanlış negatif baryum çalışmaları %50 vakada görülebilir. Bunun için çoğu yerde üst endoskopi mide kanser şüphesi olduğunda ilk tercih tanı yöntemidir(148).



Şekil 5. A: Nodüler ülser tepeciğinde (ok ile işaretlenen) bikonveks menisküs işareti vardır (malign ülser)

B: Ülser krateri mide duvarında (ok ile işaretlenen) düzgün marjları ve görüntüsü vardır (benign ülser)

2.7. Mide Kanserinde Evreleme ve Preoperatif Değerlendirme

Mide kanserinde iki majör evreleme sistemi vardır. En ayrıntılı olan ve anatomik lokalizasyon ve lenf nodu istasyonlarına göre yapılan evrelemedir(149). Bir diğeri şimdilerde Asya ülkerinde de kullanılan ve daha çok batı yarımkürede kullanılan Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC) ve Uluslararası Kanser Birliği (UICC) tarafından ortaklaşa geliştirilen sistemdir.

AJCC/UICC evrelemesi tumor(T), lenf nodu(N), ve metastaz(M) şeklindedir. T tümör invazyonu ve çapı, N ise primer tümörün proksimali dışındaki pozitif lenf nodunu kapsar.

Tümörün regional lenf nodları büyük kurvatur, büyük omentum, gastroduodenal, gastroepiploik, pre-pilorik antrum ve pankreatikoduodenal,

küçük kurvatur, küçük omentum, sol gastrik, kardiyoözefagial, common hepatikler, çölyak, hepatoduodenal lenf nodlarıdır. Yine her iki tarafta olan pankreatik ve splenik lenf nodları(pancreatikolienal, peripankreatik, splenik) vardır. Diğer intraabdominal lenf nodları (hepatoduodenal, retropankreatik, portal, mesenterik, and paraaortik) uzak metastaz sayılır(150).

2002 ile karşılaştırıldığında 2010 evrelemesinde bazı değişiklikler mevcuttur(151):

- Tümör özefagogastrik bileşkeye ulaşmış veya 5 cm kardiyada ise Siewert III EGJ tümörü olarak adlandırılır(152). Mide kanseri yerine özefagus kanseri TNM evrelemesi yapılır.

- T kategorileri özofagus ve barsak kanserlerinin T kategorilerine uygun şekilde modifiye edildi.

- N kategorisi N1= bir yada iki pozitif lenf nodu (2002' de 1-6 arası lenf noduydu); N2= 3-6 arası pozitif lenf nodu (2002' de 7-15 arasıydı); N3= 7-15 arası pozitif lenf nodu (2002' de 15 in üstüydü) şeklinde değiştirildi.

- Pozitif peritoneal sitoloji M1 hastalık olarak sınıflandırılır.

- Evreleme grupları değiştirildi(151).

Tablo 1. Mide kanserinde TNM evrelemesi

Primary tumor (T)	
TX	Primer tümör belirlenemedi.
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis	karsinoma in situ: lamina propriaya invaze olmayan intraepitelyal tümör
T1	Tümör lamina propria, muskularis mukoza veya submukozaya invaze
T1a	Tümör lamina propria veya muskularis mukozaya invaze
T1b	Tümör submukozaya invaze
T2	Tümör muskularis propriaya invaze

T3	Tümör viseral periton veya komşu yapılara invaze olmadan subserozal konnektif dokuya penetre		
T4	Tümör serozaya (viseral periton veya komşu yapılara) invaze		
T4a	Tümör serozaya (viseral periton) invaze		
T4b	Tümör komşu yapılara invaze		
Regional lenf nodları (N)			
NX	Regional lenf nodu tutulumu belli değil		
N0	Regional lenf nodu metastazı yok		
N1	1-2 regional lenf nodu tutulumu metastazı var		
N2	3-6 regional lenf nodu metastazı var		
N3	7 ve üstünde regional lenf nodu metastazı var		
N3a	7-15 regional lenf nodu metastazı var		
N3b	16 ve üstünde regional lenf nodu metastazı var		
Metastaz (M)			
M0	Uzak metastaz yok		
M1	Uzak metastaz var		
Anatomik stage/prognostik gruplar			
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1	N0	M0
Evre IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
Evre IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0

	T1	N2	M0
Evre IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
Evre IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
Evre IIIB	T4b	N0	M0
	T4b	N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
Evre IIIC	T4b	N2	M0
	T4b	N3	M0
	T4a	N3	M0
Evre IV	Any T	Any N	M1

Preoperatif değerlendirmenin amacı hastaları iki klinik gruba ayırmaktır: lokorejyonel, potansiyel rezektabl olanlar(evre 1 ile 3 arası(tablo 1 de mevcut)) ve sistemik tutulum olanlar(evre 4 hastalık). Mide kanseri için unresektabilite kriterleri yaygın olarak kabul edilen sadece uzak metastaz ve aorta tutulumu, hepatik arter veya çölyak aks/proksimal spenik tıkanıklığı gibi

büyük damar tutulumları sayılır. Distal splenik arter tutulumu unresektabilite nedeni değildir.

Midenin çevresi lenfatikler açısından zengindir. Tümörden uzak lokorejyonel lenf nodu (örneğin primer tümör büyük kurvaturda birlikte çölyak lenfler tutulmuşsa) tutulumu mümkün olduğu kadar unresektabl sayılmamalıdır(133).

Dinamik bilgisayarlı tomografi (BT) mide kanseri tanısı konduktan sonra erken dönemde preoperatif değerlendirme için kullanılabilir. BT kolayca bulunabilir ve noninvaziv bir testtir. Metastatik hastalık, özellikle KC ve sürrenal tutulum, assit, veya uzak lenf nodu tutulumlarını göstermede en uygun testtir. Her ne kadar yanlış pozitif riskinden dolayı biyopsi önerilsede BT de metastaz saptandığında cerrahiye gerek yoktur(133).

Peritoneal metastaz ve hematojenik metastazlar 5 mm den küçükse sıklıkla BT görmeyebilir(153). BT negatif %20-30 hastada intraperitoneal hastalık laparoskopik evreleme veya ameliyat esnasında ortaya çıkıyor(154).

BT nin diğer yetersizlikleri primer tümörün invazyon derinliği ve lenf nodu tutulumu varlığı sayılabilir. BT vakaların ancak %50-70 inin primer tümörün T evresini söyleyebiliyor. Serilerde BT ile evrelenen hastaların rejyonel lenf nodu metastazı saptama sensitivite ve spesifitesi %65-97 ve %49-90 olarak saptanmış(155-157).

Endoskopik ultrasonografi (EUS) özellikle T1 lezyonlar olmak üzere primer tümörün invazyon derinliği saptamada en güvenilir cerrahi olmayan metottur(158). EUS' un tümör evreleri (T1 ile T4 arası) için doğruluk oranı %77-93 arasındadır. EUS ile evrelemede en çok hatalar çevresinde inflamasyon olabileceğinden lenf nodu tutulumu ve primer tümörün invazyon derinliğini anlamak sayılabilir. Bu nedenle T2 ile T3 ü ayırmak özellikle zor olabilir(159).

Bu bilgiler ışığında EUS metastatik hastalığı olmayan hastalarda tedavi öncesi evreleme amaçlı Uluslararası Kanser Çalışma Birliği (NCCN) tarafından kullanılması öneriliyor.

Mide adenokarsinomu preoperatif evrelemede 18-fluorodeoksiglikozlu (FDG) ile pozitron emisyon tomografisi (PET) 'nin rolü gelişmektedir. Lokal evreleme açısından bakıldığında, entegre PET/BT görüntüleme BT nin tespit ettiği lenfadenopatinin malign ayırımını yapabilir(160).

PET in ana faydası uzak metastaz saptamada tek başına BT den daha iyidir. Bir prospektif çalışmada, PET/BT lokal ileri evre mide kanseri ($\geq T3$ veya $\geq N1$) olan hastaların yaklaşık %10 unda diğer radyolojik görüntülemelerin saptayamadığı gizli metastatik lezyonlar tespit etmiştir(161). Önemli bir nokta peritoneal karsinomatoziste PET tarama hassasiyeti sadece yaklaşık %50 olmasıdır. Böylece, PET laparoskopi evreleme için yeterli yedek değildir(162).

Karsinoembriyonik antijen (CEA), glikoprotein CA 125 antijen (CA-125), CA 19-9, ve CA 72-4 mide kanserli hastalarda yükselebilir. Ancak düşük sensitivite ve spesifite bu markerlerin mide kanseri tanısında kullanılmasını engeller(163-165). NCCN önerilerinde preoperatif değerlendirmesinde veya mide kanseri evrelemede herhangi bir serolojik marker önermemektedir.

Laparoskopi, her ne kadar BT veya EUS'dan daha invaziv ise de doğrudan karaciğer yüzeyi, periton görselleştirilmesi avantajı ve yerel lenf düğümleri gözlemlenmesi açısından avantajlıdır. Bir diğer avantajı peritoneal yayılımın kanıtı olmayan hastalarda periton sitolojisi bakmaktır. Hepsi değil ama bir çok seride açık peritoneal yayılımın olmadığı vakalarda erken peritoneal yayılımı tahmin etmek kötü prognozu işaret eder(166-168).

NCCN gibi kurumlar laparoskopiyi lokal hastalığı olan (evre IV, Tis veya T1a dışındakiler) konvansiyonel RT ve EUS evrelemesi sonrası öneriyor.

2.8. Mide Kanserinde Tedavi

Mide kanseri insidansında 1930' lardan beri sürekli düşüş olmakla birlikte ABD' nde kanser ölümlerinin önemli bir nedenidir(169). Yüksek mortalite oranları başvuru esnasında ileri hastalık olmasından kaynaklanır. Batı toplumlarındaki serilerde evre 1 olup tamamen rezeke edilen hastalarda 5 yıllık sağkalım %70-75 lere iken evre 2 de bu %35 lere düşmektedir(170).

Mide ve EGJ kanserli hastalarda tek başına cerrahi sonrası uzun dönemde kötü sağkalım oranları RT içeren veya içermeyen adjuvan(ameliyat sonrası) ve neoadjuvan(preoperatif) tedavi stratejileri geliştirmiştir. Kombine modalite tedavisi sağkalım faydası zamanla açık hale gelmiştir.

Çoğu klinisyen şimdi EGJ ve proksimal gastrik(kardia) kanserlerinde özefagus kanseri gibi preoperatif kemoradyoterapi kullanarak tedavi etmektedir. Ancak bu tümörler mide kanserinde adjuvan ve neoadjuvan kemoterapinin faydaları konusunda çalışmalara dahil edilmektedir(171-173).

Non-kardiya mide kanserleri için randomize çalışmalar ve meta-analizler adjuvan kemoradyoterapi, perioperatif kemoterapi ve adjuvan kemoterapi önermektedir. Birkaç çalışmadaki bu yaklaşımları karşılaştırdık ve entegre kombine tedavi modalitesinde optimal bir yol kesin kanıtlanmamıştır. Karar genellikle kurum ve/veya hasta tercihine dayanmaktadır. Büyük bir sorun, ABD'de en azından, mide kanserli hastaların genellikle önce tıbbi veya radyasyon onkoloğu tarafından istişare edilmeden ameliyathaneye alınmasıdır. Klinik çalışmalarda olduğu gibi multidisipliner preoperatif değerlendirme tercih edilir.

Adjuvan kemoradyoterapi: Opere mide kanseri hastalarında postoperatif veya intraoperatif RT nin sağkalım faydaları tartışmalı iken üç randomize çalışmada ameliyat sonrası kombine kemoradyoterapi tek başına cerrahiye kıyasla önemli bir sağkalım avantajı sağlamıştır(174-177). En büyük ve en yeni çalışma ABD' de INT0116 çalışmasında total rezeksiyon sonrası adjuvan modern tekniklerle RT ve eş zamanlı radyosensitizan floroprimidin verilerek yapılmış ve dikkat çekici sonuçlar vermiştir. Bu çalışmanın

sonucunda ABD' de standart tedaviyi değiştirmiştir. Küratif cerrahi sonrası takipten cerrahi sonrası adjuvan kemoradyoterapi şeklinde değişmiştir(172). Mide kanserinin tam rezeksiyon sonrası adjuvan kemoterapi alacak hastaların optimal seğimi yerleşmiş değil. IB, zellikle T2N0, hastalığı olan hastaların etrafındaki tartişmalar devam etmektedir.

Neoadjuvan/perioperatif kemoterapi: ABD' nin aksine Avrupa'nın bir çok bölgesinde mide kanserinin standart tedavisinde neoadjuvan veya perioperatif kemoterapi yer almaktadır. Japonya ve Güney Avrupa'da daha iyi tolere edildiğinde preoperatif kemoterapi verilerek değişebildiği gibi hastalar rutin olarak postoperatif kemoterapi almaktadır(178,179).

Neoadjuvan kemoterapi lokal ileri tümörlerde cerrahi öncesi bir evre küçültme olarak kullanılabilir. Bu metastatik olmayan ancak nonrezektabl olan tümörün rezektabl olmasına yol açabilir. Neoadjuvan kemoterapinin diğer bir yararı uzak metastaz gelişme riski yüksek olan hastalar (bulky T3/T4 tümörler, EUS ile görünür perigastrik düğümler olanlar, linitis plastica görünümü ya da görünür olmayıp pozitif peritoneal sitolojisi olanlar) kemoterapiden sonra metastaz çıkacaklar gastrektomi gibi bir morbiditeden kurtulmuş olmalarıdır.  büyük çalışma cerrahi ile neoadjuvan veya perioperatif kemoterapiyi karşılaştırmış ve ikisi faydasını ispatlamıştır(171,180,181).

En büyük ve en etkili alışma Birleşik Krallık Tıbbi Araştırma Konseyi MAGIC alışmasıdır. Bu çalışmada potansiyel rezektabl mide kanseri(%74), distal özefagial(%11) veya EGJ adenokarsinomu(%15) olan toplam 503 hastada tek başına cerrahi veya cerrahi ile birlikte perioperatif ( pre,  post operatif siklus; epirubicin, cisplatin ve infuzyonel 5-FU(ECF)) kemoterapi alan hastalar karşılaştırıldı(171).

Adjuvan kemoterapi: Bazı değişken faz 3 çalışmasına karşın bir çok meta analiz perioperatif veya adjuvan kemoterapinin sağkalım faydalarını göstermiştir(182-184).

Optimal rejim belirlenmemiştir. Kabul edilebilir rejimler MAGIC çalışmasında kullanılan ECF; CLASSIC çalışmasında kapesitabin/oksaliplatin ve asyalı hastalarda S-1 kullanılmıştır.

Japonya S-1 çalışması üç farklı ajan içeren oral floropirimidin içerir. Bunlar ftorafur(tegafur), gimeracil (5-chloro-2,4 dihydropyridine, dihidroprimidin dehidrogenazın potent bir inhibitörüdür) ve oteracil(potassium oxonate; intestinal FU nun fosforilasyonunu inhibe eder) dir. S-1 in Japonya'da D2 lenfadenektomi ile birlikte küratif cerrahiye giden evre 2 veya evre 3 mide kanserli 1059 hastada 6 ay boyunca (4 hafta için günde 80-120 mg, 6 haftada bir tekrarlandı) izlendi. ACTS-GC çalışmasında tek başına cerrahi ile karşılaştırıldı. Beş yıllık genel sağkalım önemli ölçüde daha iyi S-1 de (%72 ye karşı %61), beklenenden daha iyi sağkalım her iki grupta oldu (185).

CLASSIC çalışması çok merkezli olup kapesitabin/oksaliplatin (XELOX) kombinasyonlu adjuvan kemoterapinin faydası gösterilmiştir. 1035 hastada evre 2, 3A veya 3B olan hastalara 21 günde bir kapesitabin (1000 mg/m², 1 ve 14. günlerde günde iki kez) birlikte oxaliplatin (130 mg/m² 1. gün) verilerek D2 gastrektomi ile karşılaştırılmıştır. Yan etkilerden (daha çok nötropeni, bulantı, kusma, trombositopeni ve iştahsızlık) dolayı %90 hastada kemoterapi modifikasyonu gerektiysede 34 aylık medyan takipte başarı %74 e karşı cerrahide %59 olarak sonuçlandı(186).

Adjuvan kemoradyoterapi adjuvan kemoterapi ile birçok çalışmada karşılaştırılmış olup sadece bir çalışmada RT ile kombine kemoterapinin belirgin faydası gösterilmiştir(187).

Neoadjuvan kemoradyoterapi: Preoperatif kombine kemoterapi ve RT daha çok özefajial, EGJ ve mide kardiya kanserlerinde kullanılmaktadır. Alman POET çalışmasında sınırlı sayıda hastada neoadjuvan kemoradyoterapi ile indüksiyon kemoterapisi EGJ adenokarsinomunda karşılaştırıldı. Kemoradyoterapi tercihi potansiyel klinik olarak anlamlı sağkalım farkı olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı değildi(188).

Lokal ileri unrezektabl hastalık: Lokal ileri unrezektabl ama metastatik olmayan mide kanserli hastalarda optimal tedavi belirlenmiş değil. Birkaç kontrolsüz çalışmalar uzak metastaz olmadan lokal ileri evre mide kanserli hastalarda ameliyat öncesi kemoterapi kullanımını araştırdı(189-192). Hepsi gösterdiği bazı unrezektabl olan hastalar kemoterapi ile potansiyel küratif olabiliyor. Bununla birlikte patolojik tam yanıt oranları düşük olup %5-15 arasında kalmakta tedavi ilişkili toksisite belirgin olabilir(192).

2.8.1. Lokal ileri ve metastatik mide kanserlerinde sistemik monoterapi:

Çok sayıda randomize çalışmalara rağmen, ileri mide kanserlerinde ilk kemoterapi için en iyi rejim olarak fikir birliği yoktur. Genel olarak kombine kemoterapiler tekli ajanlara daha yüksek cevap verir. Yapılan bir meta analizde kombinasyon tedavisi mütevazı ama istatistiksel olarak anlamlı sağkalım avantajı ile ilişkili çıkmıştır(193).

Monoterapide eski ajanlar 1990'ların başına kadar, ileri evre mide kanserinde aktif kemoterapötik ajanlar mitomisin-C, metotreksat, 5-FU, etoposid, sisplatin, doksorubisin ve bleomisin kullanıldı. Hepsinde kısa süreli mütevazı yanıt oranları (tipik olarak en az altı ay) ve seyrek olarak tam yanıt alınmıştır(194,195).

Yeni ajanlardan monoterapide eski ajanlara göre biraz daha yüksek cevap alındı. Ancak toksisite çoğunda belirgindi ve ortalama sağkalım herhangi bir ajanla dokuz ayı geçmedi. Bunlar taksanlar (paklitaksel ve docetaksel), irinotekan and vinorelbin olarak sayılabilir(196-198).

2.8.2. Lokal ileri ve metastatik mide kanserlerinde sistemik kombinasyon kemoterapileri:

Eski cisplatin bazlı rejimler: Cisplatin bleomisin, vinorelbin ve etoposid ile kombine edilirdi. Çoğu bildirilen seride az sayıda hasta olup lokal ileri veya metastatik hastalık veya skuamöz hücreli karsinom histoloji içermiştir. Bildirilen yanıt oranları %15-53 arasında olduğu ve ortalama sağkalım süreleri 3.2-9.8 ay aralığında olduğu saptanmıştır(199-202).

Cisplatin artı yeni floroprimidinler: Kapesitabin üç adım enzimatik aktivasyona uğrayan seçici oral floroprimidin olup son adımı tümör dokusu içinde olur.

REAL-2 çalışmasında 1002 hastada faz 3 çalışması olarak kapesitabin ve 5-FU etkinliği karşılaştırılmıştır. Üç haftalık sikluslarla epirubicin + cisplatin + kapesitabin(ECX) yada epirubicin + cisplatin + 5-FU(ECF); epirubicin + oxaliplatin + kapesitabin(EOX) yada epirubicin + oksaliplatin + 5-FU(EOF) şeklinde düzenlendi. Gruplarda belirgin cevap veya progresyonsuz sağkalım farklılıkları yoktu. Sırasıyla ECF, EOF, ECX, ve EOX için %41, 42, 46, ve 48 şeklinde sonuçlandı. Ortalama sağkalımda hem kapesitabin kolu hemde 5-FU kolunda önemli oranda arttı(203).

5-FU / antrasiklin rejimleri: 5-FU, doksorubisin ve mitomisin-C(FAM) kombinasyonu mide ve pankreas kanserlerinde başlangıçta umut versede FA ve 5-FU ile karşılaştırıldığında teyit edilmedi(204).

Yine başlangıçta yüksek cevaplar etoposid, doksorubisin ve cisplatin (EAP) ile alınsada daha sonraki çalışmalar bunu teyit etmedi(205,206).

ECF rejimi en azından Avrupa ve ABD'de üst GİS kanserlerinde ilk tedavi rejimi olarak kabul edilmiştir.

Cisplatin ve 5-FU alanlar ile bir antrasiklin eklendiğinde karşılaştırma yapıldığında sağkalım önemli derecede artıyor. Bununla birlikte yüksek doz 5-FU lökoverin modülasyonu (örnek FOLFOX) veya kapesitabin+cisplatin içeren yeni rejimler cisplatin ve 5-FU içeren eski rejimlerden daha etkili olabilir(207-210). CALGB 80403 randomize faz 2 çalışmasında ön rapor olarak cetuksimab; ECF, irinotekan+cisplatin veya FOLFOX a eklendi ve progresyonsuz sağ kalım ve ortalama sağ kalımda sonuçlar benzer çıkmıştır(211).

Taksan bazlı rejimler: Düşük doz cisplatin+etoposid+paklitaksel kombinasyonu kabul edilebilir yan etki profili ile ileri evre veya metastatik üst GİS kanserlerinde etkili olabilir(212,213). Bir çalışmada 25 hastaya paklitaksel 50 mg/m², cisplatin 15 mg/m² ve etoposid 40 mg/m²; haftada iki

kez 21 günde 1 kez verilmiş. 22 hastada objektif radyolojik cevap, 3 hastada tam remisyon cevabı alınmıştır. Ortalama sağ kalım 12,5 ay olarak sonuçlanmıştır(212). Diğer bir seride 33 mide ve EGJ kanserli hastaya aynı kombinasyon verilmiş. %70 objektif yanıt alınmış ve ortalama sağ kalım 10 ay olarak sonuçlanmıştır(213). Ancak %35 hastada Grade 3 veya 4 toksisite olmuştur.

Docetaksel, cisplatin ve 5-FU (DCF veya TCF rejimi) uluslararası TAX-325 çalışmasında 457 hastada sadece cisplatin ve 5-FU alan grupla karşılaştırıldı(214). Docetaksel alan grupta cevap oranları(%37 ye %25), progresyonsuz sağkalım(5.6 aya 3.7 ay) ve 2 yıllık sağkalım(%18 e %9) da belirgin iyi cevap yoktu. Buna rağmen grade 3-4 ishal(%20 ye %8) ve nötropeni(%30 a %14) insidansı üçlü tedavide daha yüksek insidanda çıktı. Diğer grade 3-4 toksisite oranları her iki grupta aynı ve yüksekti. DCF cisplatin/5-FU' dan klinik fayda anlamında daha belirgin iyileşmeler sağladı. DCF ile uzun dönem olmayan kilo kaybı ve iştahsızlık açısından daha iyi sonuçlara eğilim mevcut(215).

DCF rejimi randomize faz iki çalışmasında 81 hasta ile ECF ile karşılaştırıldı. Çalışma üstünlük belirlemek için yetersiz olsa da yanıt oranları %37 ye karşı %26 ve genel sağkalım açısından da %10,4 e karşı %8,3 olarak DCF lehine sonuçlandı. Bununla birlikte ciddi nötropeni(%80 e %59), keza febril nötropeni(%41 e %18) DCF de daha çoktu. Granulosit-koloni stimule edici faktör(G-CSF) DCF alanların %10 unda kullanıldı(216).

Dosetaksel ve kapesitabin kombinasyonu oldukça tutarlı sonuçlar vermiştir. Cevap oranları %39-46, progresyonsuz sağ kalım 4,2 ile 6,1 ay ve ortalama sağkalım 8.4 ile 15.8 ay arasında sonuçlanmıştır(217-220). Toksikite oranları oldukça değişkendi. Bir çalışmada %10 grade 3-4 nötropeni, %13 el-ayak sendromu raporlanmış(218). Diğer bir çalışma grade 3 stomatit ve 4 hastada steroidle düzelen tedavi ilişkili pnömoni raporlamıştır(219). En uzun ortalama sağkalım sonucuna ulaşan çalışmada grade 3-4 toksisite (%42 nötropeni, %29 el-ayak sendromu, %13 nöropati ve ishal) ile kötü yan etki profili çizmiştir(220).

Bu kombinasyonun DCF veya ECF ile karşılaştırmalı çalışmaları mevcut değildir.

Oksaliplatin kombinasyonları: Oksaliplatin, cisplatin ve epirubisin veya floroprimidin kombinasyonları daha önce REAL-2 çalışmasında ECF, ECX, EOF, EOX şeklinde incelenmişti(203). Progresyonsuz sağkalım ve cevaplarda belirgin farklılık yoktu. Sağkalım her iki oksaliplatin içeren kol ile cisplatin içeren iki rejim arasında karşılaştırma yapılabilir. İkincil analizlere bakıldığında ortalama sağkalım EOX ile tedavi edilenlerde ECF ye göre daha iyiydi(11.2 aya karşılık 9.9 ay). Aynı zamanda oksaliplatin ile tedavi edilen hastalarda daha az grade 3-4 nötropeni, alopesi, tromboembolizm ve renal yetmezlik görüldü. Ama daha çok periferik nöropati ve ishal görüldü(203).

Benzer sonuçlar diğer bir faz 3 çalışmasında bulundu. Bu çalışmada 220 metastatik gastroözefajial adenokarsinomlu hastada FLO (5-FU infuzyonunu takiben lökoverin ve oksaplatin 14 günde 1) ile FLP (5-FU ve lökoverin haftalık, cisplatin 14 günde 1) karşılaştırıldı. Aralarında progresyonsuz sağkalım(FLO 5.7 ay, FLP 3.9 ay), cevap oranı(FLO %35, FLP %25) ve ortalama sağkalım(FLO 10.7 ay, FLP 8.8 ay) açısından belirgin fark yoktu. Ancak FLO daha az bulantı, kusma, halsizlik, renal toksisite ve alopesi yaparken; grade 3-4 sensoryal nöropati daha çok yaptı (%14 e karşılık %2)(221).

Irinotekan içeren rejimler: Bir meta analizde irinotekan içeren rejimler ile irinotekan içermeyen rejimler (özellikle cisplatin/5-FU) arasında istatistiksel olarak irinotekan ile daha iyi sonuçlar olmadığı ortaya çıktı(193).

Bir Fransız faz 2 çalışmasında 136 ileri mide kanserli hastada irinotekan, lökoverin, 5-FU (FOLFİRİ) ile cisplatin içeren veya içermeyen 5FU/lökoverin arasında karşılaştırma yapıldı. FOLFİRİ alan grup ciddi manada daha yüksek cevap(%40 a karşılık %13-27), daha uzun progresyonsuz sağkalım (6.9 aya karşılık 3.2-4.9 ay) ve ortalama sağkalım(11.3 aya karşılık 6.8-9.5 ay) sonuçları alındı(222).

Bir faz 2 çalışmasında 45 hastada FOLFOXIRI (irinotekan, oxaliptin, leucovorin ve 5-FU) verildi. Bağımsız bir yorum %67 cevap oranı, progresyonsuz sağkalım 9,6 ay ve ortalama sağkalım 14.8 ay ile etkileyici objektif sonuçları doğruladı(223).

Docetaksel/irinotekan kombinasyonu cisplatinle birlikte veya olmadan aktif ancak toksiktir. 56 hastada yapılan bir çalışmada toksisite ilk 18 hastada engelleyici olup irinotekan dozu azaltılmıştır. Azaltılmış irinotekan ile grade 3-4 ishal, nötropeni, bulantı, halsizlik ve tromboembolizm sırasıyla %26, 21, 18, 16, ve 13 oranında görülmüştür(224).

2.8.3. HER-2 eksprese eden mide adenokarsinomu:

Meme kanserine benzer şekilde %7-22 oranında mide kanserleri tip 2 epidermal growth faktör (EGFR)(HER-2) eksprese ederler(225,226). HER-2 pozitifliği intestinal tip mide kanserinde diffuz tipe göre daha çok görülür(%32 ye karşı %6(227).

İlerlemiş mide kanserleri HER-2 overekspresyonu veya gen amplifikasyonu açısından bakılarak trastuzumab açısından değerlendirilmelidir. Trastuzumab anti-HER2 monoklonal antikorudur.

HER-2 pozitif ileri mide ve EGJ adenokarsinomlu hastalarda trastuzumabın faydaları faz 3 çalışması olan ToGA çalışmasında belirlendi. Bu çalışmada standart kemoterapi (6 kür cisplatin artı ya infüzyonel 5-FU yada kapesitabin) ile trastuzumab(8 mg/kg yükleme, 6 mg/kg 3 haftada bir kez; hastalık ilerleyene kadar) içeren rejim karşılaştırıldı. Objektif yanıt oranı trastuzumab (%47 ye karşı %35) ile anlamlı derecede yüksek oldu. Ortalama sağkalım trastuzumab ile belirgin daha iyi (13.8 aya karşılık 11.1 ay) sonuçlandı(228).

2.8.4. İkinci basamak tedaviler

Yeterli performansı olan hastalar için standart ikinci basamak tedavisi yoktur. Tedavi seçenekleri düşünülürken yaşam kalitesi ve en az yan etki anahtar kelimelerdir.

Sitotoksik kemoterapi: İkinci basamakta sitotoksik tedavi en az üç randomize kontrollü çalışmada gösterilmiştir.

Bir Kore çalışmasında 202 ileri evre mide kanseri hastasında floroprimidinlere, platin ajanlara yanıtız ve performans skoru 0-1 olanlarda yapıldı. En iyi destekleyici bakımla kemoterapili (docataksel 60 mg/m² 3 haftada bir veya irinotekan 150 mg/m² iki haftada bir) veya olmadan takip edildi. İkinci basamak tedavi ortalama sağkalımda önemli gelişme sağladı (5.3 aya karşılık 3.8 ay) ve kurtarma tedavisi almak için fazlasıyla hasta oluştu(229).

Benzer sonuçlar birinci basamak ile progrese ve performans skoru 0,1,2 olan 40 hastalı bir çalışmada destekleyici yada tek ajan irinotekan verildi. Kemoterapi alan hastalarda önemli oranda sağkalım artışı gözlemlendi (4 aya karşılık 2.4 ay)(230).

COUGAR-02 çalışmasında 168 ileri evre mide kanseri hastasında bir kolda tek ajan docataksel 75 mg/m² 3 haftada bir kez şekilde verildi. Docataksel kolunda önemli oranda cevap oranları ve ortalama sağkalım artışı sağladı. Semptomlarda iyileşme sağlamıştır(231).

Biyolojik tedaviler:

Ramucirumab IgG1 in rekombinan monoklonal antikoru olup VEGFR-2 ye bağlanır ve reseptörü bloke eder. En az iki çalışmada daha önce tedavi almış ileri evre mide ve EGJ adenokarsinomlu hastada ya monoterapi yada paklitaksel ile kombine şekilde kullanılmış ve sağkalım üzerine faydaları gösterilmiştir(232,233).

Bevacizumab VEGF ye bağlanır ve VEGFR ye bağlanmasını engelleyen monoklonal antikordur. Bir faz iki çalışmasında cisplatin+irinotekan ile kombine edildiğinde umut verici sonuçlar alındı(234). Bununla birlikte faz 3 çalışması olan AVAGAST' ta kapesitabin, cisplatin ve bevacizumab sağkalım faydaları tam olarak gösterilemedi(235).

Sunitinib ve sorafenib VEGFR reseptörlerini inhibe eden ve multihedefli tirozin kinaz inhibitörleridir. Apatinib ise oral verilen aktif VEGFR-2 inhibitörüdür(236).

EGFR' yi fazla eksprese eden tümörler kötü prognozludur(237). Cetuximab ve panitumumab EGFR' ye bağlanıp inhibe eden monoklonal antikorlardır.

Everolimus memelilerde rapamisin(mTOR) inhibitörüdür. Lapatinib ise EGFR tip 1 ve tip2(HER-2) yi inhibe eder(236).

Ramucirumab, bevacizumab, sunitinib, sorafenib, apatinib, cetuximab, panitumumab, everolimus, lapatinib gibi ajanların mide kanserinde etkileri ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır.

Gelecek çalışmalar optimum kemoterapi rejimi, RT nin kesin rolü, preoperatif veya postoperatif tedavi zamanlamasının etkileri üzerine odaklanmaktadır.

2.9. Mide kanserinde tedavi sonrası takip

NCCN tedavi sonrası kanser takibi için:

- Hikaye ve fizik muayene 3-6 ayda bir(ilk 3 yıl), 5 yıla kadar 6 ayda bir sonrasında klinik gereklilik halinde
- Hemogram, biyokimya profili klinik gereklilik halinde
- Radyolojik görüntüleme veya endoskopi klinik gereklilik halinde
- Cerrahi olanlarda nutrisyonel eksiklikleri takip edip gerektiğinde tedavi

3. ARAÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya daha önce Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Bilim Dalında takip edilen hastaların prognostik özellikleri ve tedavi sonuçları retrospektif olarak incelenecektir. Mide kanseri tanısı almış tanı esnasında veya tedavi sürecinde metastaz gelişen hastaların kayıtları incelenerek bu

hastaların yaş, cinsiyet, kanser lokalizasyonu, evreleme, aldığı rejimler, progresyonsuz sağ kalım süresi, sağ kalım analizleri yapılacaktır.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS(Statistical Package for Social Sciences) for Windows 20.0 programı kullanıldı. Sağkalım analizlerinde Kaplan-Meier testi kullanılmıştır.

3.1. Etik Kurul ve BAPKO

Çalışma protokolü Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı(Protokol no:09.2014.00354,Tarih:04.03.2015). Bu çalışma retrospektif yapılacağından Bilimsel Araştırma Fonuna ihtiyaç duyulmadı.

3.2. Çalışma Popülasyonu

Bu çalışmada Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Onkoloji Bilim Dalı polikliniğinde takipli mide kanseri hastaları retrospektif olarak incelendi.

3.2.1. Dahil edilme kriterleri

- 18 yaş – 80 yaş
- Klinik olarak tanı konulmuş Mide kanseri hastaları
- Adjuvan kemoterapi almış olması
- Hastane dosyalarında yeterli bilgi bulunan tüm mide kanseri hastaları

3.2.2. Dışlanma kriterleri

Mide kanseri tanısı olup tedavi verilmeyen hastalar veya dosyasında yeterli bilgi bulunmayan mide kanseri hastaları dışlandı.

4. BULGULAR

Bu çalışmamızda adjuvan tedavi alan toplam 134 hastanın bulgularını inceledik. Değerlendirmeye alınan hastaların tamamı adenokanserdir.

Yaş: Medyan tanı yaşı 56 (25-79) idi.

Cinsiyet: Hastaların %67,2 si (90) erkek iken %32,8 (44) hasta kadındı.

Lokalizasyon: Tanı esnasında 131 hastanın %48,9 (64 hasta) 'unda antrum, % 19,8(26 hasta) 'inde kardia, %19,1(25 hasta hasta) inde korpus iken %12,2(16 hasta) sinde diğer lokalizasyonlarda saptanmıştır.

Tablo 2: Hastaların Kanser Lokalizasyon Oranları

Lokalizasyon	% oran	Hasta sayısı
Antrum	48,9	64
Kardia	19,8	26
Korpus	19,1	25
Diğer	12,2	16
	Toplam	131

Makroskopik görünüm: 128 hastanın %35,2 si (45 hasta) ülseroinfiltratif, %25,8 i (33 hasta) ülserovejetan, %25 i (32 hasta) ülsere, %8,6 sı (11 hasta) infiltratif ve %5,4 ü (7 hasta) diğer olarak sonuçlandı.

Tablo 3: Makroskopik Görünüm

Makroskopik görünüm	% oran	Hasta sayısı
Ülsere	25	32
Ülserovejetan	25,8	33
Ülseroinfiltratif	35,2	45
İnfiltratif	8,6	11
Vejetan/polipoid	5,4	7
	Toplam	128

Histolojik tip: 122 hastada histolojik alt tip belirlendi. Bunların %49,2 si (60 hasta) intestinal tip, %39,3 (48 hasta) diffüz tip iken %11,4 ünde (14 hasta) ise mixt tipte adenokanser saptandı.

Tablo 4: histolojik alt tip

Histolojik tip	% oran	Hasta sayısı
İntestinal	49,2	60
Diffuz	39,3	48
Mikst	11,4	14
	Toplam	122

Bu hastaların tanı esnasında ortalama tümör çapı 5 cm (1-25 cm) olarak saptanmış.

Evre: Adjuvan tedavi alan hastaların 131 inde evreleme yapılmış. T1 %2,3 (3 hasta), T2 %32,6 (43 hasta), T3 %42,4 (56 hasta) iken T4 %22,7 (30 hasta) olarak bulundu. N0 %14,5 (19 hasta), N1 %26,7 (35 hasta), N2 %22,9 (30 hasta) iken N3 %35,9 (47 hasta) olarak saptandı.

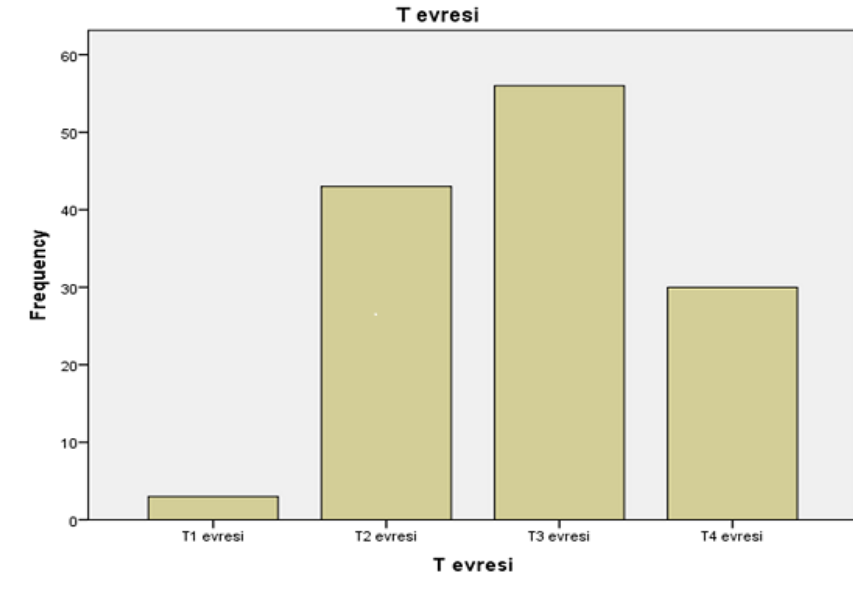
Evreleme sonuçları alttaki tablolarda gösterilmiştir.

Tablo 5: Hastaların Evreleme Sonuçları

Evre	% oran	Hasta sayısı
Evre 1A	% 1,5	2
Evre 1B	% 3,8	5
Evre 2A	% 19,1	25
Evre 2B	% 19,1	25
Evre 3A	% 21,4	28
Evre 3B	% 19,8	26
Evre 3C	% 15,3	20
		131 hasta

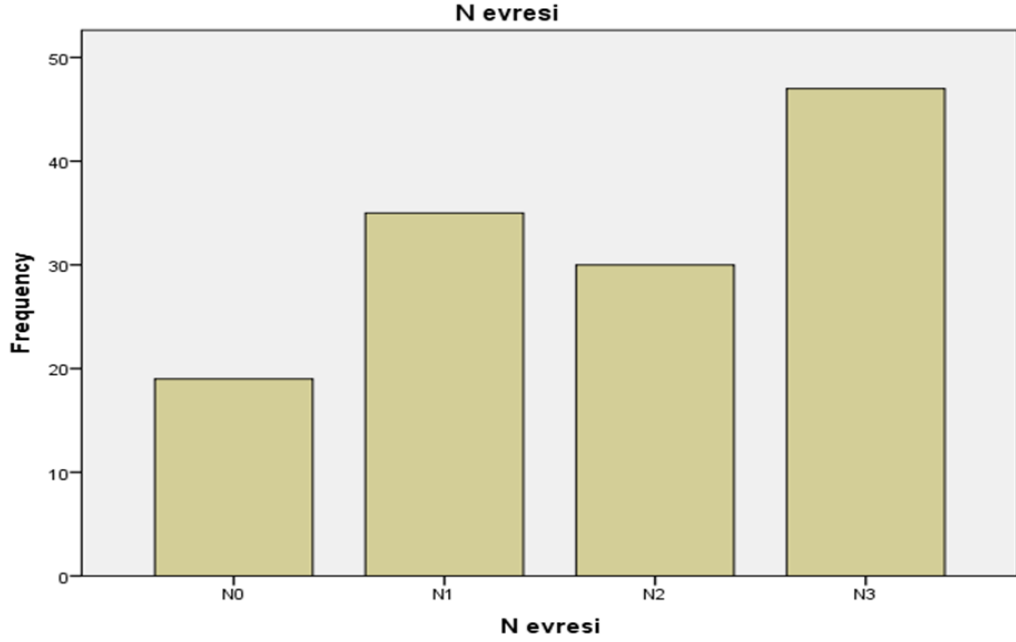
T evresi: T1 %2,3 (3 hasta), T2 %32,6 (43 hasta), T3 %42,4 (56 hasta) ve T4 %27,7 (30 hasta) olarak saptandı.

Tablo 6: T evresi sonuçları



N evresi: N0 %14,5 (19 hasta), N1 %26,7 (35 hasta), N2 %22,9 (30 hasta) ve N3 %35,9 (47 hasta) olarak bulundu.

Tablo 7: N evresi sonuçları



Lenfatik invazyon: Toplam 131 hastada veriler mevcut iken bu hastaların %87 sinde (114 hasta) lenfatik invazyon var, %13 ünde (17 hasta) lenfatik invazyon yoktu.

Vasküler invazyon: 130 hastanın %65,4 ünde (85 hasta) vasküler invazyon mevcut iken % 34,6 sında (45 hasta) vasküler invazyon yoktu.

Perinöral invazyon: toplam 129 hastanın bulgularında %61,2 (79 hasta) sinde perinöral invazyon var iken %38,8 inde (50 hasta) perinöral invazyon yoktu.

Müsinöz komponent: 132 hastanın %83,3 ünde (110 hasta) müsinöz komponent yok iken %16,7 sinde (22) müsinöz komponent vardı.

133 hastanın %26,9 unda (36 hasta) relaps gelişmiş. Bu hastaların 11 (%8,2) inde ise lokal nüks gelişmiştir.

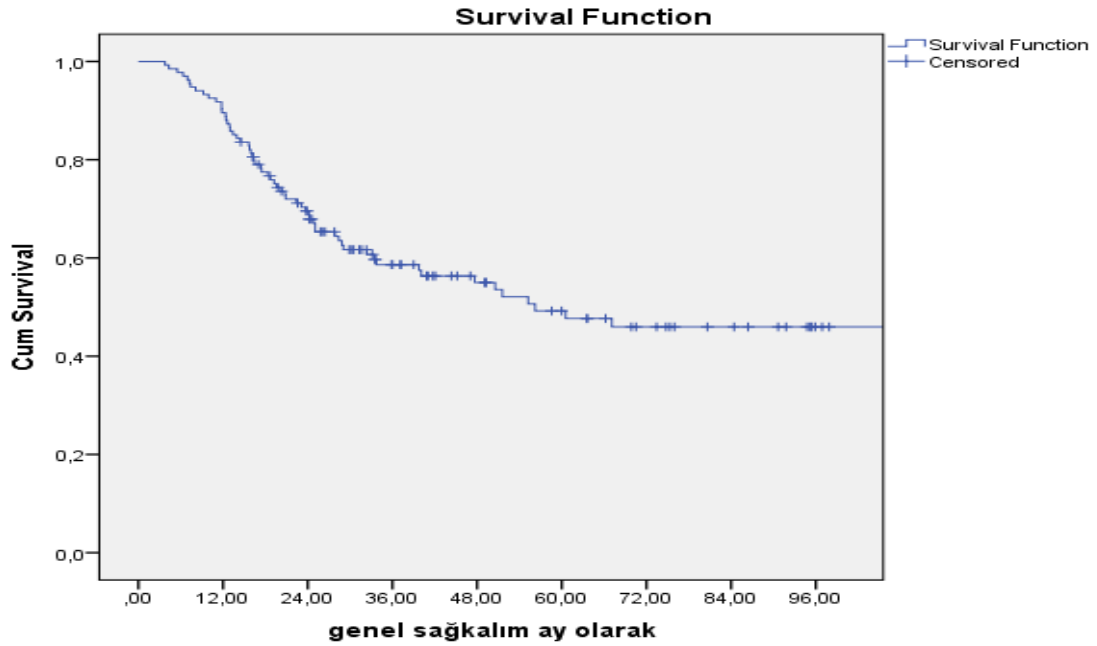
Metastaz: toplam 132 hastanın 85 inde (%64,4) metastaz gelişmezken 47 hastada (%35,6) ise metastaz gelişmiştir.

Adjuvan tedavi rejimlerinde en sık 2 rejim kullanılmıştır. % 49,8 (67) hastada FUFA rejimi, %34,5 (46) hastada ise ECF rejimi kullanılmış.

Sağkalım: Takip sonrasında 73 hasta yaşıyorken 61 tanesi vefat etmiştir. Ölen hastaların 18 tanesi kanser dışı nedenlerle vefat etmiştir. Kansere bağlı ölümlerde 3 yıllık sağkalım %69,6 iken; 5 yıllık sağkalım %56,6 olarak saptandı.

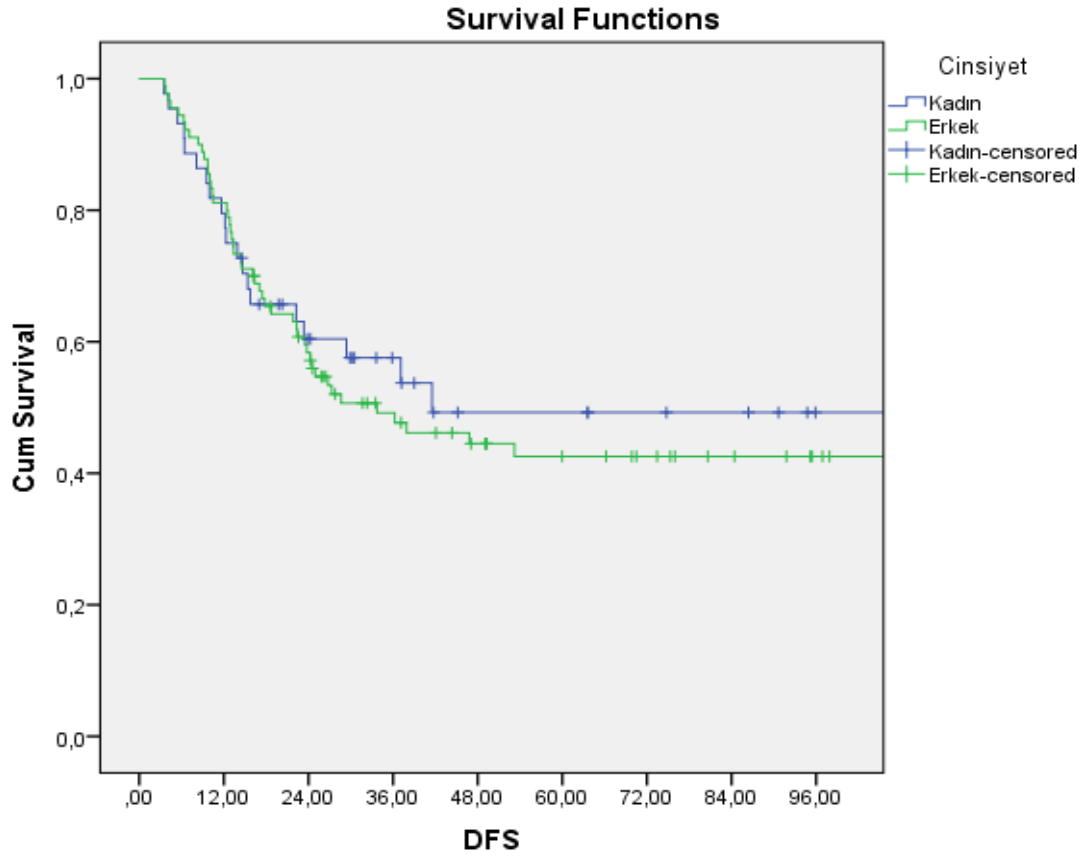
Genel sağkalımda ise 3 yıllık sağkalım %58,6; 5 yıllık sağkalım %47,7 bulundu. Median sağkalım 55 ay olarak sonuçlandı.

Tablo 8: Genel sağkalım sonuçları



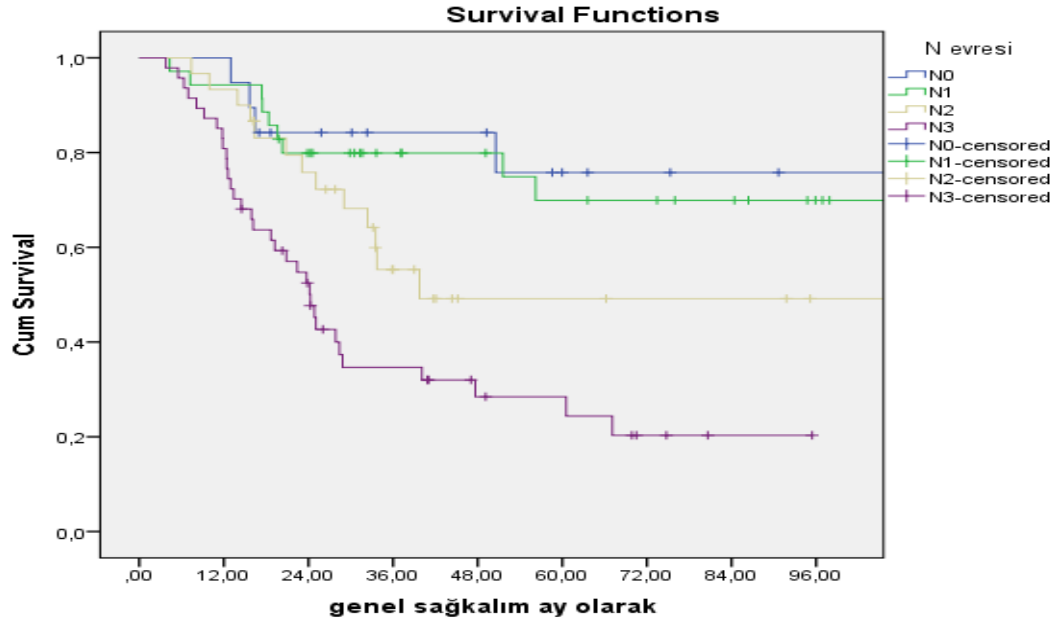
Cinsiyet açısından sağkalım değerlendirildiğinde kadınlarda 5 yıllık sağkalım %51,8 iken erkeklerde 5 yıllık sağkalım %48,9 olarak saptandı($p < 0,654$).

Tablo.9: Cinsiyet-sağkalım analizi



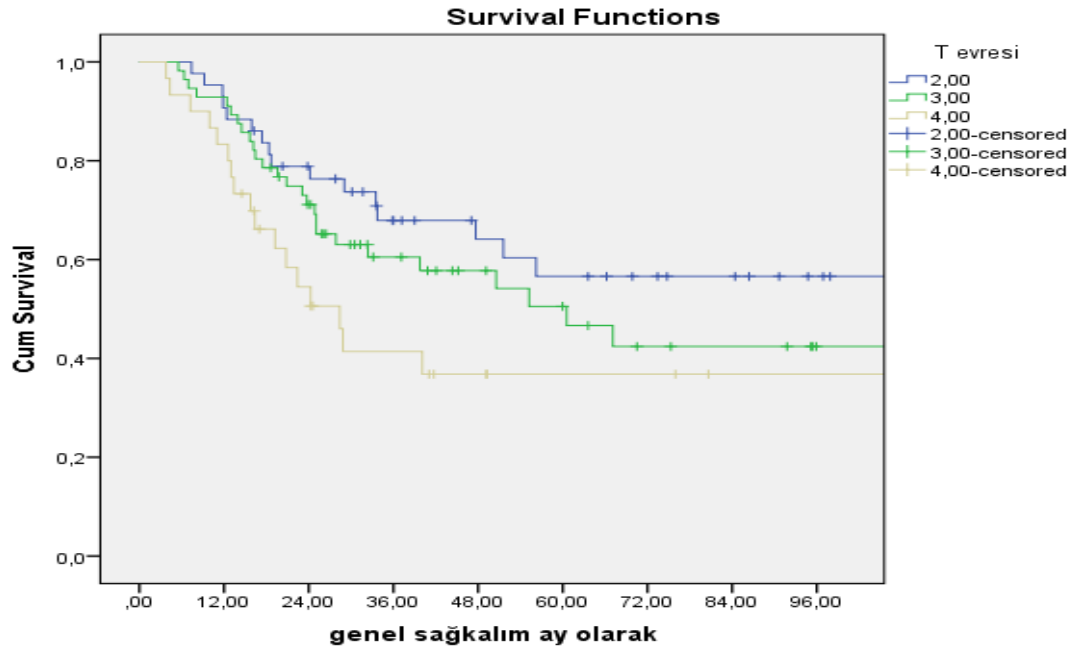
Nodal evre açısından bakıldığında 3 yıllık sağkalım N0 da %84, N1 de %79,9, N2 de %55,3 ve N3 de ise %34,7 olarak saptanırken 5 yıllık sağkalım analizlerinde ise N0 da %75,8, N1 de %69,9, N2 de %49,2 iken N3 de ise %24,4 olarak sonuçlandı. Bu da istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar doğurmuştur($p < 0.000$).

Tablo.10: Nodal evre-sağkalım analizi



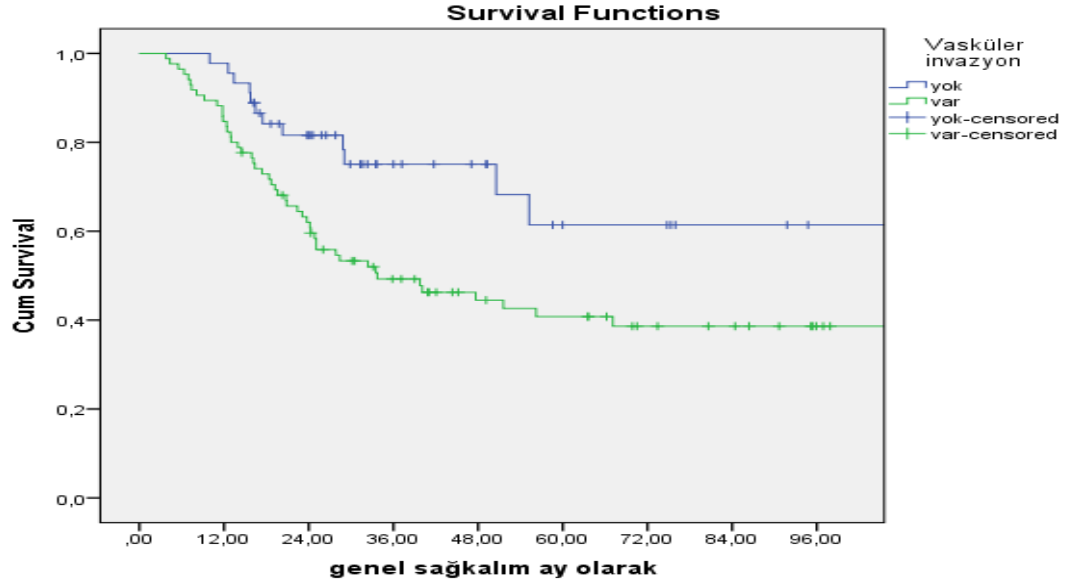
T evresi açısından bakıldığında T2 de 5 yıllık sağkalım %56,6, T3 de %46,6 ve T4 de ise %36,8 olarak sonuçlanmıştır(0,63).

Tablo 11: T evresi-sağkalım analizi



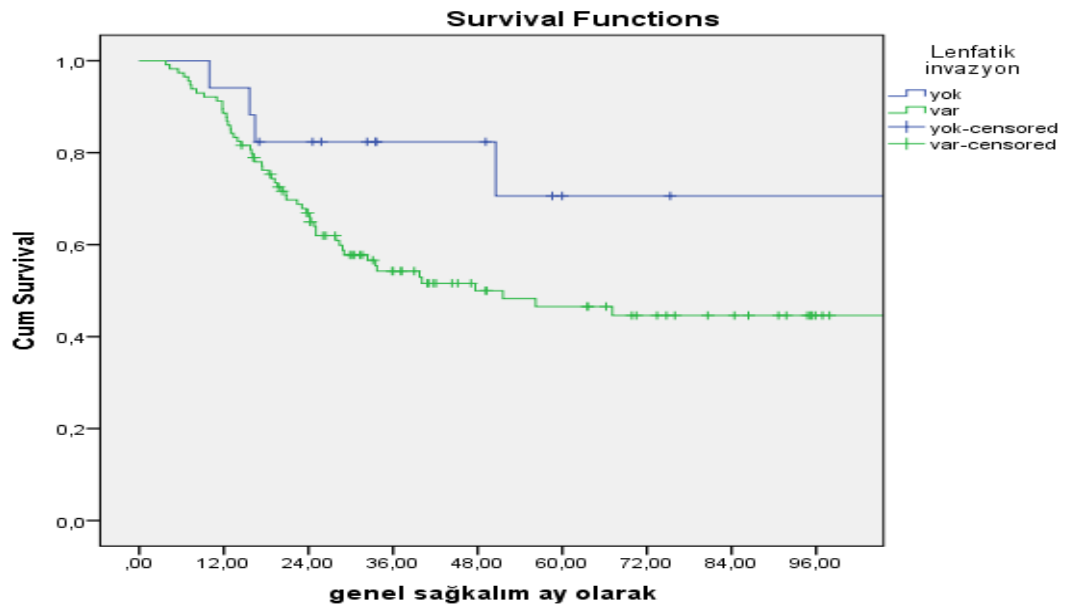
Vasküler invazyon varlığında 5 yıllık sağkalım %40,8 iken vasküler invazyon olmadığında sağkalım %61,4 olarak bulundu. Bu da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p < 0,01$).

Tablo 12: Vasküler invazyon-sağkalım analizi



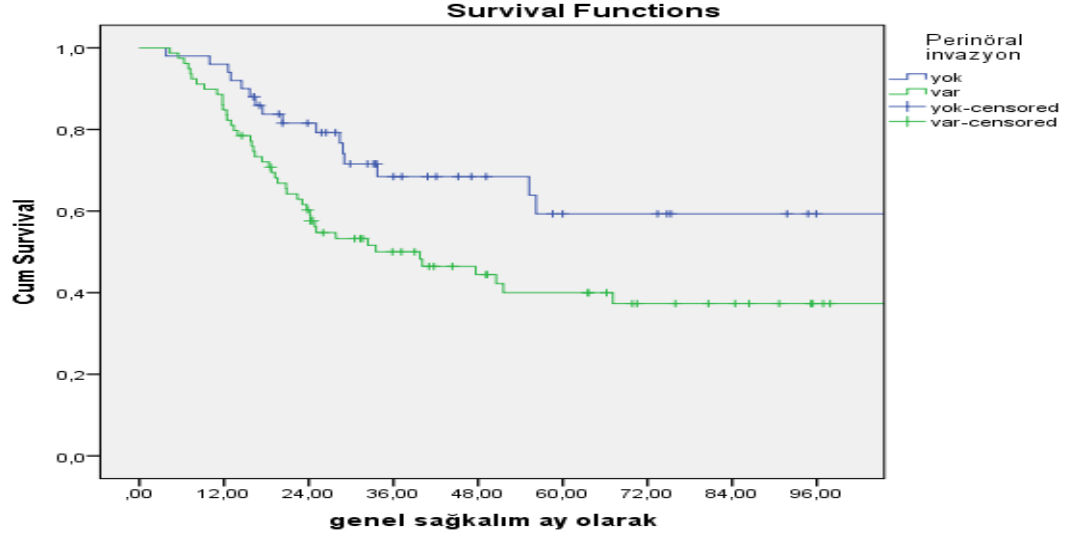
Lenfatik invazyon olmadığında 5 yıllık sağkalım %70,6 iken varlığında ise %46,5 olarak saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır($p < 0,83$).

Tablo 13: Lenfatik invazyon-sağkalım analizi



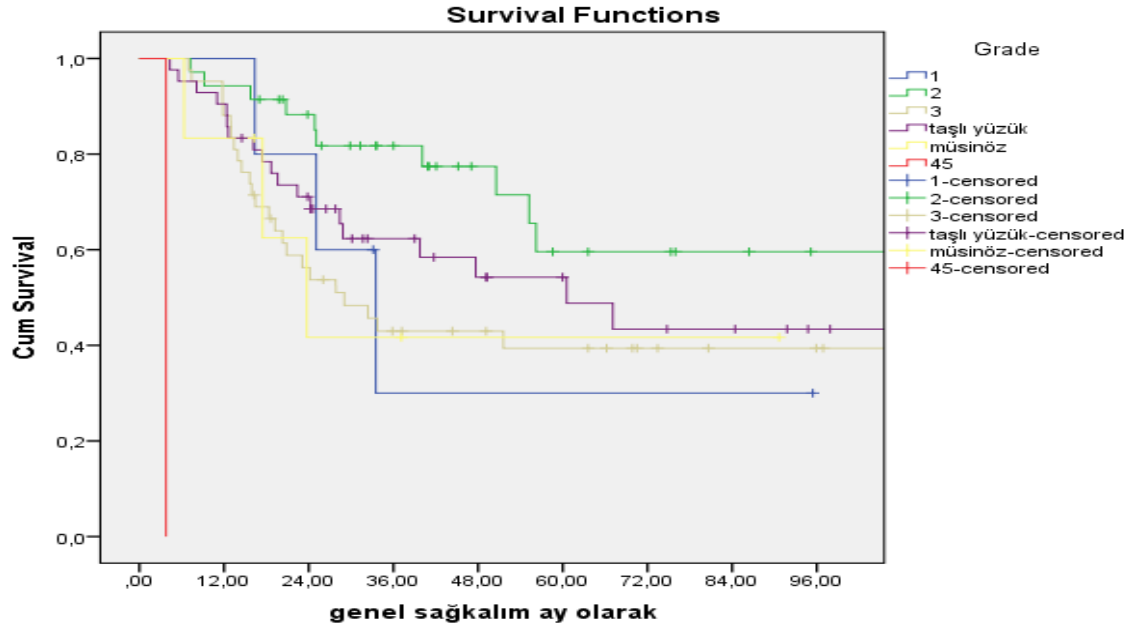
Perinöral invazyon varlığında 5 yıllık sağkalım oranı %40 iken perinöral invazyon olmadığında ise %59,3 olarak saptandı. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır($p<0,014$).

Tablo 14: Perinöral invazyon-sağkalım analizi



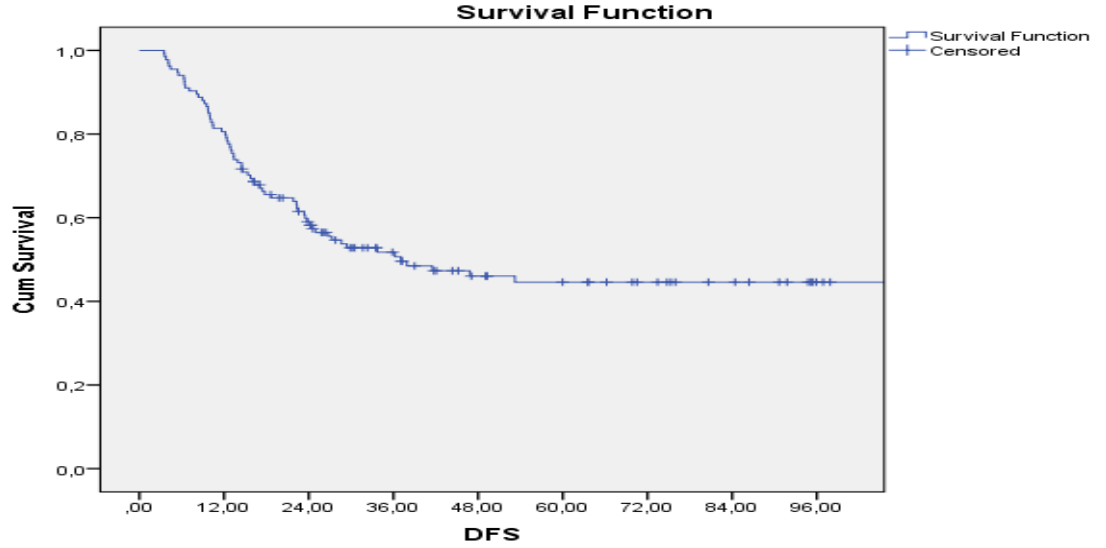
Grade açısından bakıldığında grade derecesi arttıkça 5 yıllık sağkalım istatistiksel olarak anlamlı derecede artmaktadır($p<0,000$).

Tablo 15: Grade-sağkalım analizi



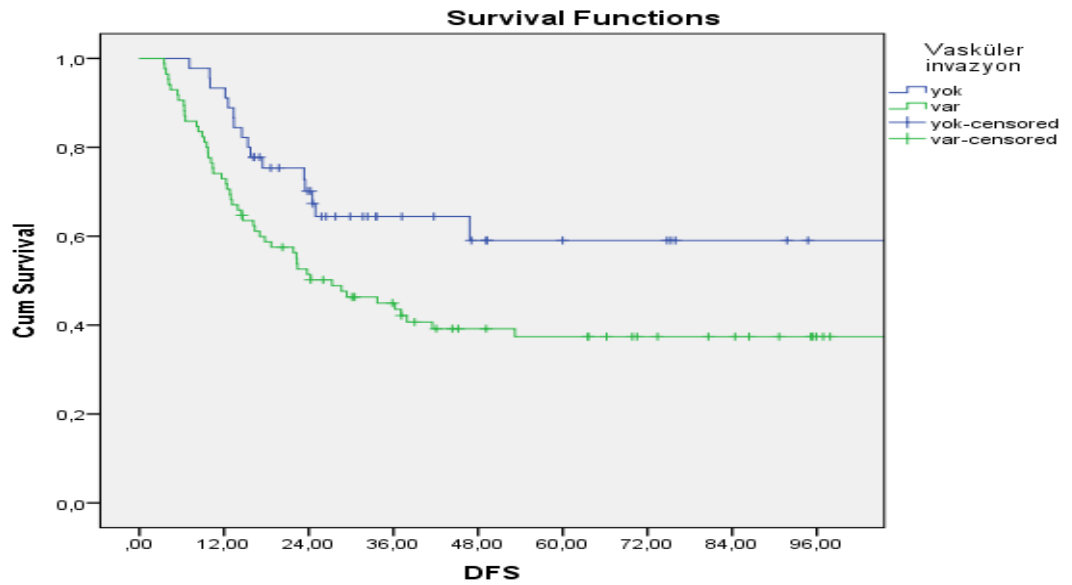
Hastaliksız sağkalım(DFS): Hastaliksız sağkalım analizlerinde ise 3 yıllık hastaliksız sağkalım % 50 iken; 5 yıllık sağkalım %44,6 olarak saptandı.

Tablo 16: Hastaliksız sağkalım analizi



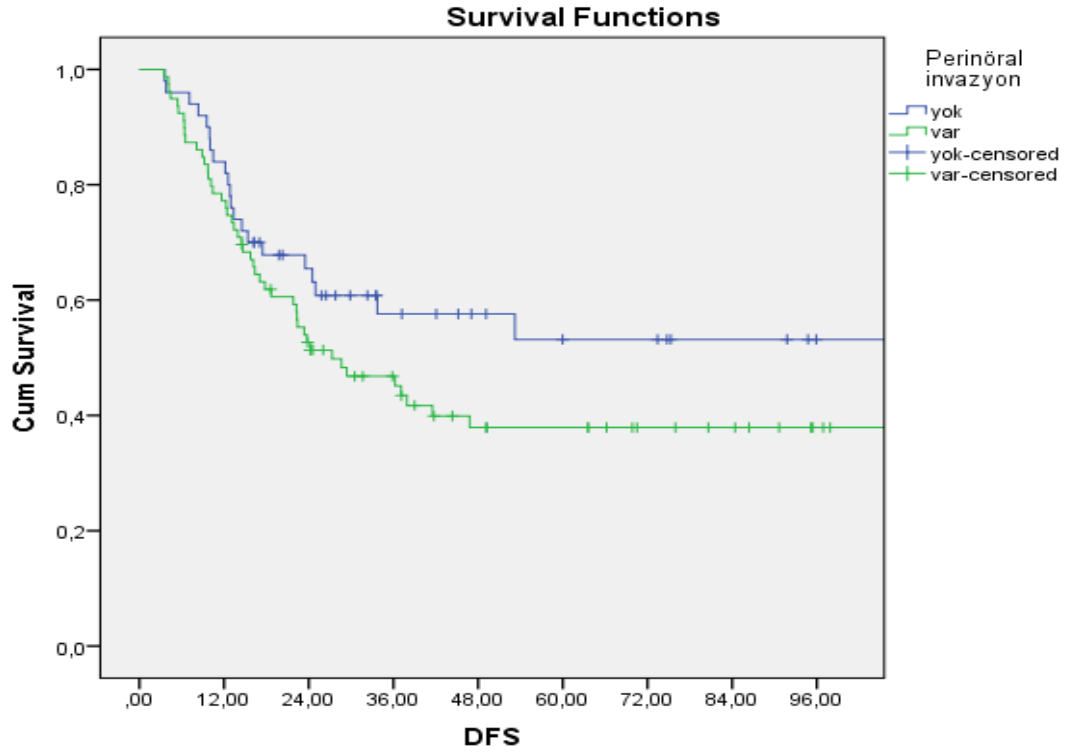
Vasküler invazyon olmayan hastalarda 3 yıllık hastaliksız sağkalım %64,4 iken vasküler invazyon olan hastalarda 3 yıllık hastaliksız sağkalım %43,5 olarak sonuçlandı. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($P < 0,000$).

Tablo 17: Vasküler invazyona göre hastaliksız sağkalım analizleri



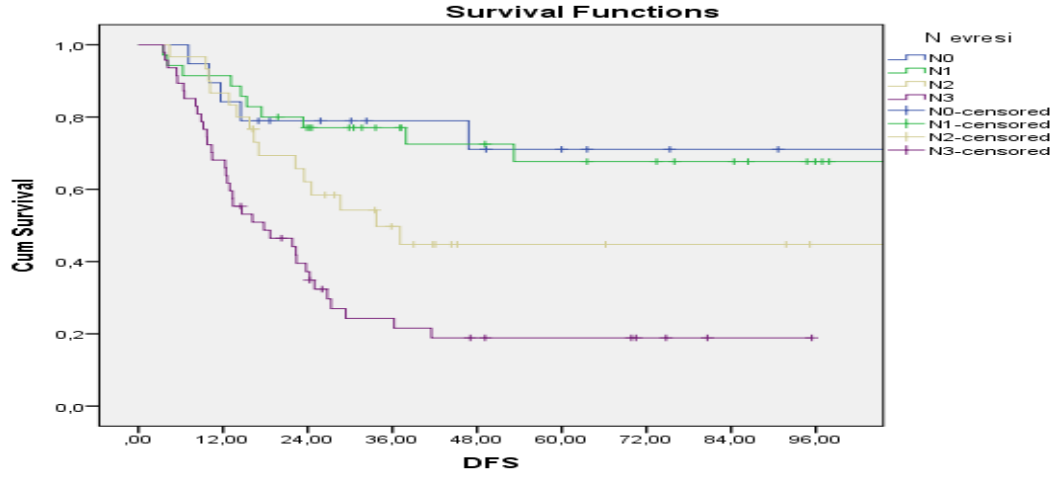
Perinöral invazyon olmayan hastalarda 3 yıllık hastaliksız sağkalım %57,6 iken; perinöral invazyonu olanlarda 3 yıllık hastaliksız sağkalım oranı %45,1 olarak sonuçlandı($p<0.136$). İstatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Tablo 18: Perinöral invazyon durumuna göre hastaliksız sağkalım analizi



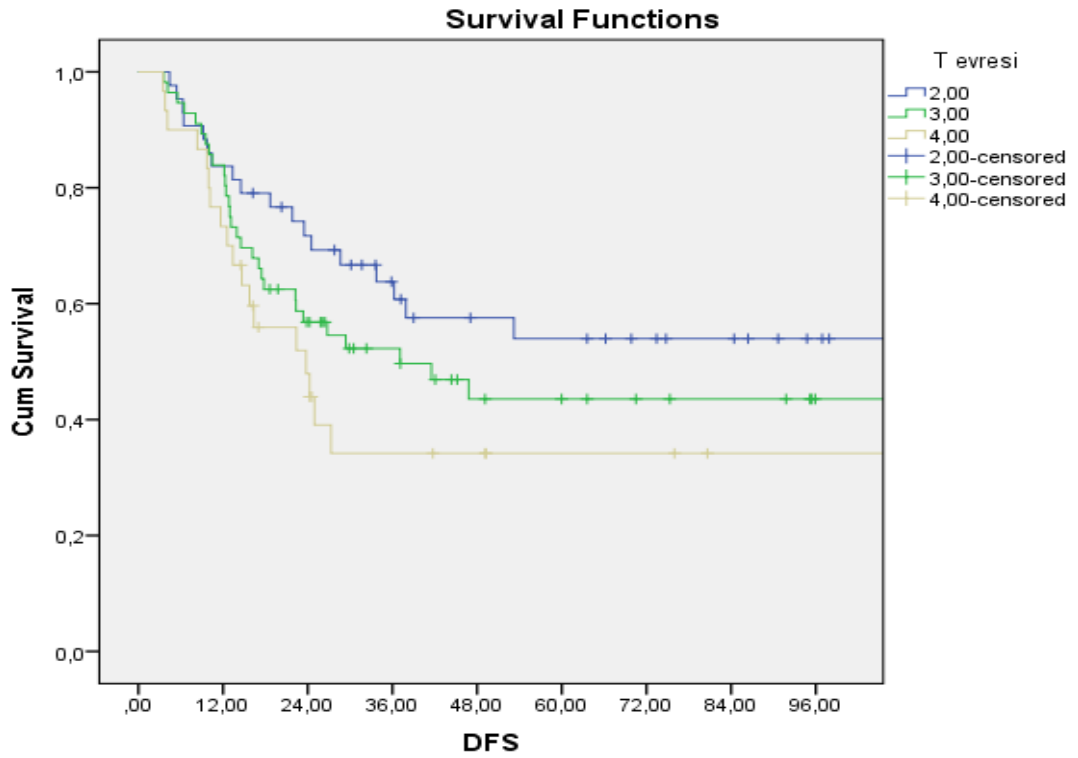
Lenfatik invazyon açısından değerlendirildiğinde lenfatik invazyonu olmayanlarda 3 yıllık hastaliksız sağkalım %76,5 iken lenfatik invazyonu olanlarda ise %46,5 olarak saptandı. N0 olanlarda 3 yıllık hastaliksız sağkalım %78,9, N1 de %72,5, N2 de %49,7 iken N3 de 3 yıllık hastaliksız sağkalım %21,6 olarak bulundu(0,000). Univerit değerlendirmede nodal evre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Tablo 19: Lenfatik invazyona göre hastaliksiz sağkalım analizi



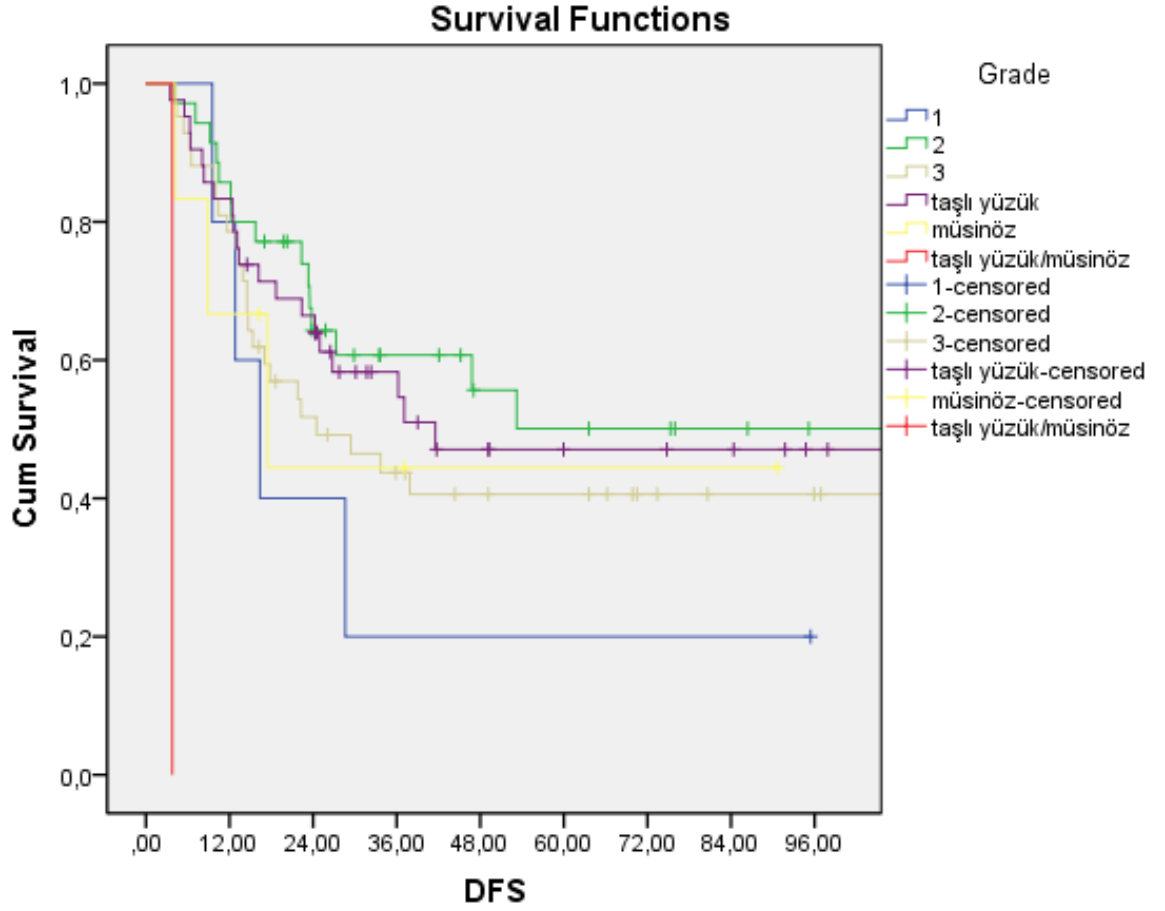
T evresi açısından bakıldığında 3 yıllık hastaliksiz sağkalım oranları T2 %60,8 ; T3 %49,7 ve T4 ise 34,2 olarak bulundu($p < 0,128$). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa bile T evresi arttıkça hastaliksiz sağkalımda azalmaya doğru bir trend olduğu görölüyor.

Tablo 20: T evresi-hastaliksiz sağkalım analizi



Grade açısından bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar doğurmuş ve grade arttıkça 3 yıllık hastaliksız sağkalımda azalma olduğu görülmüştür ($p < 0,000$).

Tablo 21: Grade-hastaliksız sağkalım analizi



5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

WHO 'nun en son veri tabanında çalışmamıza benzer şekilde mide kanserinin görülme sıklığı 55-80 yaş arasında artmakta olup erkek/kadın oranı 2/1 şeklindedir. Ancak ne yaş ne cinsiyet mide kanserinde prognoz ile ilişkili saptanmamıştır(238-240). **Bizim çalışmamızda da benzer şekilde cinsiyetin prognoz üzerinde anlamlı fark yaratmadığı saptandı.**

Bizim kliniğimizde ortalama yaş 56, erkek/kadın oranı 2/1, en sık lokalizasyon antrum, en sık makroskopik görünüm ülseroinfiltratif ve en sık histolojik alt tip ise intestinal olarak bulundu.

Tümör lokalizasyonunun mide kanseri tedavisinde ve takibinde birçok önemli etkileri vardır. Buna rağmen bazı çalışmalar lokalizasyon ile prognoz arasında ilişki olmadığını bulmuştur(241,242). Bir çok çalışmada ise mide kanserinin proksimal 1/3 ünde önemli prognostik sonuçlar çıkarmıştır. Proksimal tümörlerde daha büyük çapta tümör, geniş duvar penetrasyonu, vasküler invazyon, nodal metastaz ve ileri evre hastalık saptanmıştır(243-246). Proksimal tümörlere farklı biyolojik davranışlarından dolayı farklı cerrahi prosedür uygulanabilir. Son yirmi yılda, mide 1/3 üst ve kardiya kanserlerinin insidansının arttığı gösterilmekle birlikte, antrum (% 50) halen en sık yerleşim bölgesidir(247). **Bizim çalışmamızda da benzer şekilde antrum %48,9 gibi bir oranla en sık lokalizasyon saptandı.**

Primer tümörün çapı prognoz açısından önemi için bir çok retrospektif çalışmada değerlendirilmiş. Bu çalışmalar tümör çapı arttıkça lenf nodu metastazı ile ilişkili bulunmuştur(248-250). **Bu çalışmamızda ise tümör çapının sağkalım, vasküler invazyon, perinöral invazyon ve lenfatik invazyon ile arasında bir ilişki saptanmamıştır.**

Toplam 131 hastanın %87 sinde (114 hasta) lenfatik invazyon var, %13 ünde (17 hasta) lenfatik invazyon yoktu. Median çıkarılan lenf nodu sayısı 19 (1-67) bulunmuştur. 130 hastanın %65,4 ünde (85 hasta) vasküler invazyon mevcut iken % 34,6 sında (45 hasta) vasküler invazyon yoktu, 129 hastanın bulgularında %61,2 (79 hasta) sinde

perinöral invazyon var iken %38.8 inde (50 hasta) perinöral invazyon yoktu. 132 hastanın %83,3 ünde (110 hasta) müsinöz komponent yok iken %16,7 sinde (22) müsinöz komponent vardı. 133 hastanın %26,9 unda (36 hasta) relaps gelişmiş. Bu hastaların 11 (%8,2) inde ise lokal nüks gelişmiştir. 132 hastanın 85 inde (%64,4) metastaz gelişmezken 47 hastada (%35,6) ise metastaz gelişmiştir.

Çalışmalarda lenf nodu tutulumunun sağkalımda istatistiksel önemli bir belirteç olduğu saptanmıştır. Vasküler invazyonun ise tümör rekürrensini arttırdığı gösterilmiştir(241,251,253). **Bizim çalışmamızda da vasküler invazyon varlığı ve nodal evrelemenin istatistiksel olarak anlamlı derecede genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım oranlarını azalttığı gösterilmiştir.**

İtalya' da toplam 915 mide kanseri hastasının olduğu bir çalışmada erken evre mide kanserli hastalarda daha az perinöral invazyon varken ileri evre hastalarda sıklık giderek artmaktadır(254). **Bu çalışmamızda perinöral invazyon varlığının genel sağkalımı istatistiksel olarak anlamlı arttırdığı halde hastaliksız sağkalım oranlarını etkilemediğini saptadık.**

Mide kanserinin erken tanısı prognoza etkisinin iyi olması açısından son derece önemlidir (255). En önemli prognostik kriterdir. Bizim çalışmamızda erken evre mide kanserinde ortalama sağkalım oranları daha iyi bulunmuştur. T4 tümörlerde 3 yıllık sağkalım %50, T3 tümörlerde %58 iken T2 tümörlerde %69,5 olarak saptandı. Ha keza grade arttıkça sağkalım oranlarında istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma görülmüştür.

Mide kanseri hastalarında adjuvan kemoterapi uygulanması ile ilgili kontrolü çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların bazılarında yaşam süresinde iyileşmeler bildirilmiştir. Panzini ve ark. 2002 yılında 3118 hastadan oluşan 17 faz III çalışmanın meta analizini yayınladılar. Bu çalışmanın sonucunda adjuvan kemoterapi uygulanması anlamlı sağ kalım avantajı sağladığı belirlendi.(256) Hu ve ark. tarafından yapılan 1981-1999 arasında yayınlanan toplam 14 çalışmadaki 48-120 ay takipli 4543 hasta değerlendirildiğinde,

adjuvan kemoterapi ile sağ kalımın anlamlı şekilde arttığı gösterilmiştir(257). Adjuvan kemoterapi verilen ile verilmeyen toplam 2096 hastayı içeren 11 randomize faz 3 çalışma, Hermens ve ark. Tarafından değerlendirilmiştir. Bu meta-analiz sonucunda, sağ kalım açısından adjuvan tedavi alan ile almayan grup arasında sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır(258). Bizim çalışmamızda da takip sonrasında 73 hasta yaşıyorken 61 tanesi vefat etmiştir. Ölen hastaların 18 tanesi kanser dışı nedenlerle vefat etmiştir. Kansere bağlı ölümlerde 3 yıllık sağkalım %69,6 iken; 5 yıllık sağkalım %56,6 olarak saptandı. Genel sağkalımda ise 3 yıllık sağkalım %58,6; 5 yıllık sağkalım %47,7 bulundu. Median sağkalım 55 ay olarak sonuçlandı. Hastalısız sağkalım analizlerinde ise 3 yıllık hastalısız sağkalım % 67,2 iken; 5 yıllık sağkalım %54,8 olarak saptandı.

Bu çalışmayla mide kanserinde prognoz açısından önemli olabilecek faktörleri ve tedavi alan hastalarda ortalama sağkalım/hastalısız sağkalım analizlerini değerlendirdik. Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Onkoloji Bilim Dalı polikliniğinde takip edilen ve adjuvan tedavi alan mide kanseri hastalarının deskriptif, topografik ve sıklıklarını araştırdık.

Sonuç olarak bu çalışmada mide kanserinde sağkalımda nodal evre, T evresi, vasküler invazyon ve grade önemli prognostik faktörler olduğunu saptadık. Perinöral invazyon ise ortalama sağkalımda önemli bir prognostik faktör olurken hastalısız sağkalımda önemli olmadığını saptadık.

5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları ve Yorum

Çalışmamızda birçok kısıtlılık mevcuttur. İlk olarak, örneklem sayımız görece olarak azdır ve sadece Türk popülasyonundan oluşmaktadır. Çalışma retrospektif yapılmıştır. Prognostik faktörler univert analizle değerlendirilmiştir. Bu da her bir prognostik faktörün prognoz üzerinde etkisini göstermeyebilir. Dosyasında yeterli bilgi olmayanlar dışlanmıştır. Buda hasta sayımızı ve verileri etkilemiş olabilir. Ayrıca mide kanseri olupta tedavi almayan hastalarla sağkalım analizleri açısından kıyaslama yapılamamıştır.

6. KAYNAKLAR

1. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
2. http://kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/Turkiye_Kanser_istatistikleri
3. Annie OOC, Benjamin W, Mark F, Epidemiology of gastric cancer. The UpToDate; Jan 14, 2014
4. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011; 61:69.
5. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin 2014; 64:9.
6. Pisani P, Parkin DM, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from eighteen major cancers in 1985. Implications for prevention and projections of future burden. Int J Cancer 1993; 55:891.
7. HAENSZEL W. Variation in incidence of and mortality from stomach cancer, with particular reference to the United States. J Natl Cancer Inst 1958; 21:213.
8. Muñoz N, Asvall J. Time trends of intestinal and diffuse types of gastric cancer in Norway. Int J Cancer 1971; 8:144.
9. Hirayama T. Epidemiology of cancer of the stomach with special reference to its recent decrease in Japan. Cancer Res 1975; 35:3460
10. Cancer incidence in five continents. Waterhouse J, Muir C, Correa P, et al (Eds), Vol III, IARC Scientific Publication no.15, International Agency for Research on Cancer, Lyon 1976.
11. Zhu AL, Sonnenberg A. Is gastric cancer again rising? J Clin Gastroenterol 2012; 46:804.

12. Fitzsimmons D, Osmond C, George S, Johnson CD. Trends in stomach and pancreatic cancer incidence and mortality in England and Wales, 1951-2000. *Br J Surg* 2007; 94:1162.
13. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 56:106.
14. Schlansky B, Sonnenberg A. Epidemiology of noncardia gastric adenocarcinoma in the United States. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:1978.
15. Correa P. Gastric cancer: two epidemics? *Dig Dis Sci* 2011; 56:1585.
16. Wynder EL, Kmet J, Dungal N, Segi M. An Epidemiological Investigation Of Gastric Cancer. *Cancer* 1963; 16:1461.
17. Correa P, Haenszel W, Tannenbaum S. Epidemiology of gastric carcinoma: review and future prospects. *Natl Cancer Inst Monogr* 1982; 62:129.
18. Wong BC, Ching CK, Lam SK, et al. Differential north to south gastric cancer-duodenal ulcer gradient in China. China Ulcer Study Group. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13:1050
19. Dupont JB Jr, Lee JR, Burton GR, Cohn I Jr. Adenocarcinoma of the stomach: review of 1,497 cases. *Cancer* 1978; 41:941.
20. Kampschöer GH, Nakajima T, van de Velde CJ. Changing patterns in gastric adenocarcinoma. *Br J Surg* 1989; 76:914.
21. Powell J, McConkey CC. Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastric cardia and adjacent sites. *Br J Cancer* 1990; 62:440.
22. Kalish RJ, Clancy PE, Orringer MB, Appelman HD. Clinical, epidemiologic, and morphologic comparison between adenocarcinomas

arising in Barrett's esophageal mucosa and in the gastric cardia. *Gastroenterology* 1984; 86:461.

23. Bertuccio P, Chatenoud L, Levi F, et al. Recent patterns in gastric cancer: a global overview. *Int J Cancer* 2009; 125:666.

24. Correa P. Diet modification and gastric cancer prevention. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1992;75-8.

25. Correa P. The gastric precancerous process. *Cancer Surv* 1983; 2:437.

26. Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 1988; 48:3554.

27. Genta RM. Acid suppression and gastric atrophy: sifting fact from fiction. *Gut* 1998; 43 Suppl 1:S35

28. Sobala GM, O'Connor HJ, Dewar EP, et al. Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa. *J Clin Pathol* 1993; 46:235.

29. Watanabe H. Experimentally induced intestinal metaplasia in Wistar rats by X-ray irradiation. *Gastroenterology* 1978; 75:796

30. Correa P, Cuello C, Duque E. Carcinoma and intestinal metaplasia of the stomach in Colombian migrants. *J Natl Cancer Inst* 1970; 44:297

31. Rugge M, Farinati F, Baffa R, et al. Gastric epithelial dysplasia in the natural history of gastric cancer: a multicenter prospective follow-up study. Interdisciplinary Group on Gastric Epithelial Dysplasia. *Gastroenterology* 1994; 107:1288.

32. Tsugane S, Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. *Gastric Cancer* 2007; 10:75.

33. World Health Organization. Diet, nutrition, and the prevention of chronic diseases. WHO technical report series 916. Geneva; World Health Organization; 2003.
34. Joossens JV, Hill MJ, Elliott P, et al. Dietary salt, nitrate and stomach cancer mortality in 24 countries. European Cancer Prevention (ECP) and the INTERSALT Cooperative Research Group. *Int J Epidemiol* 1996; 25:494.
35. Kono S, Hirohata T. Nutrition and stomach cancer. *Cancer Causes Control* 1996; 7:41.
36. Shikata K, Kiyohara Y, Kubo M, et al. A prospective study of dietary salt intake and gastric cancer incidence in a defined Japanese population: the Hisayama study. *Int J Cancer* 2006; 119:196.
37. Peleteiro B, Lopes C, Figueiredo C, Lunet N. Salt intake and gastric cancer risk according to *Helicobacter pylori* infection, smoking, tumour site and histological type. *Br J Cancer* 2011; 104:198.
38. González CA, Jakszyn P, Pera G, et al. Meat intake and risk of stomach and esophageal adenocarcinoma within the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:345.
39. Zhu H, Yang X, Zhang C, et al. Red and processed meat intake is associated with higher gastric cancer risk: a meta-analysis of epidemiological observational studies. *PLoS One* 2013; 8:e70955.
40. Lunet N, Valbuena C, Vieira AL, et al. Fruit and vegetable consumption and gastric cancer by location and histological type: case-control and meta-analysis. *Eur J Cancer Prev* 2007; 16:312.

41. Liu C, Russell RM. Nutrition and gastric cancer risk: an update. *Nutr Rev* 2008; 66:237.
42. Riboli E, Norat T. Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk. *Am J Clin Nutr* 2003; 78:559S.
43. Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Fruit and vegetable consumption and incidence of gastric cancer: a prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15:1998.
44. La Vecchia C, Negri E, Decarli A, et al. A case-control study of diet and gastric cancer in northern Italy. *Int J Cancer* 1987; 40:484
45. Zhang Z, Xu G, Ma M, et al. Dietary fiber intake reduces risk for gastric cancer: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2013; 145:113.
46. M A M, Pera G, Agudo A, et al. Cereal fiber intake may reduce risk of gastric adenocarcinomas: the EPIC-EURGAST study. *Int J Cancer* 2007; 121:1618.
47. Tsugane S, Tei Y, Takahashi T, et al. Salty food intake and risk of *Helicobacter pylori* infection. *Jpn J Cancer Res* 1994; 85:474.
48. Yang P, Zhou Y, Chen B, et al. Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer* 2009; 45:2867.
49. Turati F, Tramacere I, La Vecchia C, Negri E. A meta-analysis of body mass index and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2013; 24:609.

50. Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control* 2008; 19:689
51. González CA, Pera G, Agudo A, et al. Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2003; 107:629.
52. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Schistosomes, Liver Flukes and Helicobacter pylori. Vol 61 of IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1994.
53. Wu CY, Wu MS, Kuo KN, et al. Effective reduction of gastric cancer risk with regular use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Helicobacter pylori-infected patients. *J Clin Oncol* 2010; 28:2952.
54. Epplein M, Nomura AM, Wilkens LR, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and risk of gastric adenocarcinoma: the multiethnic cohort study. *Am J Epidemiol* 2009; 170:507.
55. Shin WS, Kang MW, Kang JH, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric adenocarcinomas among Koreans. *Am J Clin Pathol* 1996; 105:174.
56. Takada K. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma. *Mol Pathol* 2000; 53:255.
57. Boysen T, Mohammadi M, Melbye M, et al. EBV-associated gastric carcinoma in high- and low-incidence areas for nasopharyngeal carcinoma. *Br J Cancer* 2009; 101:530.

58. Chang MS, Uozaki H, Chong JM, et al. CpG island methylation status in gastric carcinoma with and without infection of Epstein-Barr virus. *Clin Cancer Res* 2006; 12:2995.
59. Sakuma K, Chong JM, Sudo M, et al. High-density methylation of p14ARF and p16INK4A in Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. *Int J Cancer* 2004; 112:273.
60. Kusano M, Toyota M, Suzuki H, et al. Genetic, epigenetic, and clinicopathologic features of gastric carcinomas with the CpG island methylator phenotype and an association with Epstein-Barr virus. *Cancer* 2006; 106:1467.
61. Kaneda A, Kaminishi M, Yanagihara K, et al. Identification of silencing of nine genes in human gastric cancers. *Cancer Res* 2002; 62:6645.
62. Etoh T, Kanai Y, Ushijima S, et al. Increased DNA methyltransferase 1 (DNMT1) protein expression correlates significantly with poorer tumor differentiation and frequent DNA hypermethylation of multiple CpG islands in gastric cancers. *Am J Pathol* 2004; 164:689.
63. Fukayama M. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma. *Pathol Int* 2010; 60:337.
64. Barstad B, Sørensen TI, Tjønneland A, et al. Intake of wine, beer and spirits and risk of gastric cancer. *Eur J Cancer Prev* 2005; 14:239.
65. Tramacere I, Negri E, Pelucchi C, et al. A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk. *Ann Oncol* 2012; 23:28.

66. Haenszel W. Variation in incidence of and mortality from stomach cancer, with particular reference to the United States. *J Natl Cancer Inst* 1958; 21:213.
67. Wynder EL, Kmet J, Dungal N, Segi M, An Epidemiological Investigation Of Gastric Cancer. *Cancer* 1963; 16:1461.
68. Berndt H, Wildner GP, Klein K. Regional and social differences in cancer incidence of the digestive tract in the German Democratic Republic. *Neoplasma* 1968; 15:501.
69. Barker DJ, Coggon D, Osmond C, Wickham C. Poor housing in childhood and high rates of stomach cancer in England and Wales. *Br J Cancer* 1990; 61:575.
70. Powell J, McConkey CC. Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastric cardia and adjacent sites. *Br J Cancer* 1990; 62:440.
71. Nomura A. Stomach Cancer. In: *Cancer Epidemiology and Prevention*, 2nd ed, Scottenfeld D, Fraumeni JF Jr (Eds), Oxford University Press, New York 1996.
72. Neugut AI, Hayek M, Howe G. Epidemiology of gastric cancer. *Semin Oncol* 1996; 23:281.
73. Henderson TO, Oeffinger KC, Whitton J, et al. Secondary gastrointestinal cancer in childhood cancer survivors: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012; 156:757.
74. Morton LM, Dores GM, Curtis RE, et al. Stomach cancer risk after treatment for hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2013; 31:3369.

75. Freedman ND, Chow WH, Gao YT, et al. Menstrual and reproductive factors and gastric cancer risk in a large prospective study of women. *Gut* 2007; 56:1671.
76. Duell EJ, Travier N, Lujan-Barroso L, et al. Menstrual and reproductive factors, exogenous hormone use, and gastric cancer risk in a cohort of women from the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol* 2010; 172:1384.
77. Hoskins LC, Loux HA, Britten A, Zamcheck N. Distribution of ABO blood groups in patients with pernicious anemia, gastric carcinoma and gastric carcinoma associated with pernicious anemia. *N Engl J Med* 1965; 273:633.
78. Arid I, Bentall HH, Robert JAF. A relationship between cancer of the stomach and the ABO blood groups. *Br Med J* 1953; i:799.
79. Edgren G, Hjalgrim H, Rostgaard K, et al. Risk of gastric cancer and peptic ulcers in relation to ABO blood type: a cohort study. *Am J Epidemiol* 2010; 172:1280.
80. Langman MJS. Genetic influences upon gastric cancer frequency. In: *Gastric carcinogenesis*, Reed PI, Hill MJ (Eds), Excerpta Medica, Amsterdam 1988. p.81.
81. Dominici P, Bellentani S, Di Biase AR, et al. Familial clustering of *Helicobacter pylori* infection: population based study. *BMJ* 1999; 319:537.
82. Brenner H, Arndt V, Stürmer T, et al. Individual and joint contribution of family history and *Helicobacter pylori* infection to the risk of gastric carcinoma. *Cancer* 2000; 88:274.

83. Bonney GE, Elston RC, Correa P, et al. Genetic etiology of gastric carcinoma: I. Chronic atrophic gastritis. *Genet Epidemiol* 1986; 3:213.
84. Guilford P, Hopkins J, Harraway J, et al. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature* 1998; 392:402.
85. Gayther SA, Goringe KL, Ramus SJ, et al. Identification of germ-line E-cadherin mutations in gastric cancer families of European origin. *Cancer Res* 1998; 58:4086.
86. Grady WM, Willis J, Guilford PJ, et al. Methylation of the CDH1 promoter as the second genetic hit in hereditary diffuse gastric cancer. *Nat Genet* 2000; 26:16.
87. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 2000; 404:398.
88. Zintzaras E. Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms with genetic susceptibility to gastric cancer: a meta-analysis. *J Hum Genet* 2006; 51:618.
89. Menetrier P. Des polyadenomas gastriques et de leurs rapports avec le cancer de l'estomac. *Arch Physiol Norm Pathol* 1888; 1:322.
90. Kinlen LJ, Webster AD, Bird AG, et al. Prospective study of cancer in patients with hypogammaglobulinaemia. *Lancet* 1985; 1:263.
91. Ihre BJ, Barr H, Havermark G. Ulcer-Cancer Of The Stomach. A Follow-Up Study Of 473 Cases Of Gastric Ulcer. *Gastroenterologia* 1964; 102:78.

92. Hirohata T. Mortality from gastric cancer and other causes after medical or surgical treatment for gastric ulcer. *J Natl Cancer Inst* 1968; 41:895.
93. Rollag A, Jacobsen CD. Gastric ulcer and risk of cancer. A five-year follow-up study. *Acta Med Scand* 1984; 216:105.
94. Lee S, Iida M, Yao T, et al. Risk of gastric cancer in patients with non-surgically treated peptic ulcer. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25:1223.
95. Take S, Mizuno M, Ishiki K, et al. Baseline gastric mucosal atrophy is a risk factor associated with the development of gastric cancer after *Helicobacter pylori* eradication therapy in patients with peptic ulcer diseases. *J Gastroenterol* 2007; 42 Suppl 17:21.
96. Brinton LA, Gridley G, Hrubec Z, et al. Cancer risk following pernicious anaemia. *Br J Cancer* 1989; 59:810.
97. Hsing AW, Hansson LE, McLaughlin JK, et al. Pernicious anemia and subsequent cancer. A population-based cohort study. *Cancer* 1993; 71:745.
98. Landgren AM, Landgren O, Gridley G, et al. Autoimmune disease and subsequent risk of developing alimentary tract cancers among 4.5 million US male veterans. *Cancer* 2011; 117:1163.
99. Vannella L, Lahner E, Osborn J, Annibale B. Systematic review: gastric cancer incidence in pernicious anaemia. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37:375.
100. Harvey RF, Bradshaw MJ, Davidson CM, et al. Multifocal gastric carcinoid tumours, achlorhydria, and hypergastrinaemia. *Lancet* 1985; 1:951.

101. La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, Franceschi S. Histamine-2-receptor antagonists and gastric cancer risk. *Lancet* 1990; 336:355.
102. Colin-Jones DG, Langman MJ, Lawson DH, et al. Postmarketing surveillance of the safety of cimetidine: 10 year mortality report. *Gut* 1992; 33:1280.
103. Møller H, Nissen A, Mosbech J. Use of cimetidine and other peptic ulcer drugs in Denmark 1977-1990 with analysis of the risk of gastric cancer among cimetidine users. *Gut* 1992; 33:1166.
104. Klinkenberg-Knol EC, Festen HP, Jansen JB, et al. Long-term treatment with omeprazole for refractory reflux esophagitis: efficacy and safety. *Ann Intern Med* 1994; 121:161.
105. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 2006; 118:3030.
106. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. Lyon: IARC 1994; 61:177.
107. Takada K. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma. *Mol Pathol* 2000; 53:255.
108. Koriyama C, Akiba S, Corvalan A, et al. Histology-specific gender, age and tumor-location distributions of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma in Japan. *Oncol Rep* 2004; 12:543.
109. Carrascal E, Koriyama C, Akiba S, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma in Cali, Colombia. *Oncol Rep* 2003; 10:1059.

110. Corvalan A, Koriyama C, Akiba S, et al. Epstein-Barr virus in gastric carcinoma is associated with location in the cardia and with a diffuse histology: a study in one area of Chile. *Int J Cancer* 2001; 94:527.
111. Henson DE, Dittus C, Younes M, et al. Differential trends in the intestinal and diffuse types of gastric carcinoma in the United States, 1973-2000: increase in the signet ring cell type. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128:765.
112. Locke GR 3rd, Talley NJ, Carpenter HA, et al. Changes in the site- and histology-specific incidence of gastric cancer during a 50-year period. *Gastroenterology* 1995; 109:1750.
113. Tumours of the Digestive System. In: World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics, Hamilton SR, Aaltonen LA (Eds), IARC Press, Lyon, France 2000.
114. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. The EUROGAST Study Group. *Lancet* 1993; 341:1359.
115. Eslick GD, Lim LL, Byles JE, et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:2373.
116. Mannick EE, Bravo LE, Zarama G, et al. Inducible nitric oxide synthase, nitrotyrosine, and apoptosis in *Helicobacter pylori* gastritis: effect of antibiotics and antioxidants. *Cancer Res* 1996; 56:3238.
117. Yasui W, Oue N, Kuniyasu H, et al. Molecular diagnosis of gastric cancer: present and future. *Gastric Cancer* 2001; 4:113.

118. Smith MG, Hold GL, Tahara E, El-Omar EM. Cellular and molecular aspects of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12:2979.
119. Yasui W, Sentani K, Motoshita J, Nakayama H. Molecular pathobiology of gastric cancer. *Scand J Surg* 2006; 95:225.
120. Morgan C, Jenkins GJ, Ashton T, et al. Detection of p53 mutations in precancerous gastric tissue. *Br J Cancer* 2003; 89:1314.
121. Tomkova K, Belkhiri A, El-Rifai W, Zaika AI. p73 isoforms can induce T-cell factor-dependent transcription in gastrointestinal cells. *Cancer Res* 2004; 64:6390.
122. Sato K, Tamura G, Tsuchiya T, et al. Frequent loss of expression without sequence mutations of the DCC gene in primary gastric cancer. *Br J Cancer* 2001; 85:199.
123. Baffa R, Veronese ML, Santoro R, et al. Loss of FHIT expression in gastric carcinoma. *Cancer Res* 1998; 58:4708.
124. Lee SH, Kim WH, Kim HK, et al. Altered expression of the fragile histidine triad gene in primary gastric adenocarcinomas. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 284:850.
125. Fang DC, Luo YH, Yang SM, et al. Mutation analysis of APC gene in gastric cancer with microsatellite instability. *World J Gastroenterol* 2002; 8:787.
126. Leung WK, Yu J, Chan FK, et al. Expression of trefoil peptides (TFF1, TFF2, and TFF3) in gastric carcinomas, intestinal metaplasia, and non-neoplastic gastric tissues. *J Pathol* 2002; 197:582.

127. Clements WM, Wang J, Sarnaik A, et al. beta-Catenin mutation is a frequent cause of Wnt pathway activation in gastric cancer. *Cancer Res* 2002; 62:3503.
128. Yashiro M, Chung YS, Nishimura S, et al. Establishment of two new scirrhous gastric cancer cell lines: analysis of factors associated with disseminated metastasis. *Br J Cancer* 1995; 72:1200.
129. Piessen G, Messenger M, Leteurtre E, et al. Signet ring cell histology is an independent predictor of poor prognosis in gastric adenocarcinoma regardless of tumoral clinical presentation. *Ann Surg* 2009; 250:878.
130. Graziano F, Humar B, Guilford P. The role of the E-cadherin gene (CDH1) in diffuse gastric cancer susceptibility: from the laboratory to clinical practice. *Ann Oncol* 2003; 14:1705.
131. Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet* 2010; 47:436.
132. Humar B, Graziano F, Cascinu S, et al. Association of CDH1 haplotypes with susceptibility to sporadic diffuse gastric cancer. *Oncogene* 2002; 21:8192.
133. Paul F M, Kenneth K T, Diane MF S, Shilpa G. Clinical features, diagnosis, and staging of gastric cancer. *The UpToDate*. Mar 13, 2014.
134. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, et al. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1993; 218:583.

135. Kahrilas PJ, Kishk SM, Helm JF, et al. Comparison of pseudoachalasia and achalasia. *Am J Med* 1987; 82:439.
136. Morgenstern L. The Virchow-Troisier node: a historical note. *Am J Surg* 1979; 138:703.
137. Pieslor PC, Hefter LG. Umbilical metastasis from prostatic carcinoma--Sister Joseph nodule. *Urology* 1986; 27:558.
138. Gilliland R, Gill PJ. Incidence and prognosis of Krukenberg tumour in Northern Ireland. *Br J Surg* 1992; 79:1364.
139. Winne BURCHARD BE. Blumer's shelf tumor with primary carcinoma of the lung. A case report. *J Int Coll Surg* 1965; 44:477.
140. Dantzig PI. Sign of Leser-Trélat. *Arch Dermatol* 1973; 108:700.
141. Brown J, Winkelmann RK. Acanthosis nigricans: a study of 90 cases. *Medicine (Baltimore)* 1968; 47:33.
142. Antman KH, Skarin AT, Mayer RJ, et al. Microangiopathic hemolytic anemia and cancer: a review. *Medicine (Baltimore)* 1979; 58:377.
143. Wakashin M, Wakashin Y, Iesato K, et al. Association of gastric cancer and nephrotic syndrome. An immunologic study in three patients. *Gastroenterology* 1980; 78:749.
144. Sack GH Jr, Levin J, Bell WR. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features. *Medicine (Baltimore)* 1977; 56:1.
145. Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1995; 333:32.

146. Graham DY, Schwartz JT, Cain GD, Gyorkey F. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. *Gastroenterology* 1982; 82:228.
147. Graham DY, Schwartz JT, Cain GD, Gyorkey F. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. *Gastroenterology* 1982; 82:228.
148. Dooley CP, Larson AW, Stace NH, et al. Double-contrast barium meal and upper gastrointestinal endoscopy. A comparative study. *Ann Intern Med* 1984; 101:538.
149. The General Rules for the Gastric Cancer Study in Surgery and Pathology, 12th, Japanese Research Society for Gastric Cancer (Ed), Kanahara Shuppan, Tokyo 1993.
150. American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 7th, Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (Eds), Springer, New York 2010. p.117.
151. American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 7th, Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (Eds), Springer, New York 2010. p.117.
152. Rüdiger Siewert J, Feith M, Werner M, Stein HJ. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1,002 consecutive patients. *Ann Surg* 2000; 232:353
153. Kim SJ, Kim HH, Kim YH, et al. Peritoneal metastasis: detection with 16- or 64-detector row CT in patients undergoing surgery for gastric cancer. *Radiology* 2009; 253:407.

154. Lowy AM, Mansfield PF, Leach SD, Ajani J. Laparoscopic staging for gastric cancer. *Surgery* 1996; 119:611.
155. Davies J, Chalmers AG, Sue-Ling HM, et al. Spiral computed tomography and operative staging of gastric carcinoma: a comparison with histopathological staging. *Gut* 1997; 41:314.
156. Lee IJ, Lee JM, Kim SH, et al. Diagnostic performance of 64-channel multidetector CT in the evaluation of gastric cancer: differentiation of mucosal cancer (T1a) from submucosal involvement (T1b and T2). *Radiology* 2010; 255:805.
157. Yan C, Zhu ZG, Yan M, et al. Value of multidetector-row computed tomography in the preoperative T and N staging of gastric carcinoma: a large-scale Chinese study. *J Surg Oncol* 2009; 100:205.
158. Yoshida S, Tanaka S, Kunihiro K, et al. Diagnostic ability of high-frequency ultrasound probe sonography in staging early gastric cancer, especially for submucosal invasion. *Abdom Imaging* 2005; 30:518.
159. Tsendsuren T, Jun SM, Mian XH. Usefulness of endoscopic ultrasonography in preoperative TNM staging of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12:43.
160. Yun M, Lim JS, Noh SH, et al. Lymph node staging of gastric cancer using (18)F-FDG PET: a comparison study with CT. *J Nucl Med* 2005; 46:1582.
161. Smyth E, Schöder H, Strong VE, et al. A prospective evaluation of the utility of 2-deoxy-2-[(18) F]fluoro-D-glucose positron emission tomography

and computed tomography in staging locally advanced gastric cancer. *Cancer* 2012; 118:5481

162. Yoshioka T, Yamaguchi K, Kubota K, et al. Evaluation of 18F-FDG PET in patients with advanced, metastatic, or recurrent gastric cancer. *J Nucl Med* 2003; 44:690

163. Carpelan-Holmström M, Louhimo J, Stenman UH, et al. CEA, CA 19-9 and CA 72-4 improve the diagnostic accuracy in gastrointestinal cancers. *Anticancer Res* 2002; 22:2311.

164. Lai IR, Lee WJ, Huang MT, Lin HH. Comparison of serum CA72-4, CEA, TPA, CA19-9 and CA125 levels in gastric cancer patients and correlation with recurrence. *Hepatogastroenterology* 2002; 49:1157.

165. Marrelli D, Pinto E, De Stefano A, et al. Clinical utility of CEA, CA 19-9, and CA 72-4 in the follow-up of patients with resectable gastric cancer. *Am J Surg* 2001; 181:16.

166. Bando E, Yonemura Y, Endou Y, et al. Immunohistochemical study of MT-MMP tissue status in gastric carcinoma and correlation with survival analyzed by univariate and multivariate analysis. *Oncol Rep* 1998; 5:1483.

167. Burke EC, Karpeh MS Jr, Conlon KC, Brennan MF. Peritoneal lavage cytology in gastric cancer: an independent predictor of outcome. *Ann Surg Oncol* 1998; 5:411.

168. Leake PA, Cardoso R, Seevaratnam R, et al. A systematic review of the accuracy and utility of peritoneal cytology in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer* 2012; 15 Suppl 1:S27.

169. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64:9.
170. Agboola O. Adjuvant treatment in gastric cancer. *Cancer Treat Rev* 1994; 20:217.
171. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:11.
172. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345:725.
173. Rüdiger Siewert J, Feith M, Werner M, Stein HJ. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1,002 consecutive patients. *Ann Surg* 2000; 232:353.
174. Allum WH, Hallissey MT, Ward LC, Hockey MS. A controlled, prospective, randomised trial of adjuvant chemotherapy or radiotherapy in resectable gastric cancer: interim report. British Stomach Cancer Group. *Br J Cancer* 1989; 60:739.
175. Drognitz O, Henne K, Weissenberger C, et al. Long-term results after intraoperative radiation therapy for gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70:715.
176. Krämling HJ, Wilkowski R, Dühmke E, et al. [Adjuvant intraoperative radiotherapy of stomach carcinoma]. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 1996; 113:211.

177. Shridhar R, Dombi GW, Weber J, et al. Adjuvant radiation therapy increases overall survival in node-positive gastric cancer patients with aggressive surgical resection and lymph node dissection: a SEER database analysis. *Am J Clin Oncol* 2012; 35:216.
178. Van de Velde CJ, Peeters KC. The gastric cancer treatment controversy. *J Clin Oncol* 2003; 21:2234.
179. Cascinu S, Labianca R, Barone C, et al. Adjuvant treatment of high-risk, radically resected gastric cancer patients with 5-fluorouracil, leucovorin, cisplatin, and epidoxorubicin in a randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:601.
180. Boige V, Pignon J, Saint-Aubert B, et al. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil/cisplatin to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNLCC ACCORD07-FFCD 9703 trial (abstract). *J Clin Oncol* 2007; 25:200s.
181. Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F, et al. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954. *J Clin Oncol* 2010; 28:5210.
182. Ronellenfitsch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, et al. Perioperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for resectable adenocarcinoma of the stomach, gastroesophageal junction, and lower esophagus. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 5:CD008107.

183. Diaz-Nieto R, Orti-Rodríguez R, Winslet M. Post-surgical chemotherapy versus surgery alone for resectable gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 9:CD008415.
184. Oba K, Paoletti X, Alberts S, et al. Disease-free survival as a surrogate for overall survival in adjuvant trials of gastric cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105:1600.
185. Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29:4387.
186. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379:315.
187. Yu C, Yu R, Zhu W, et al. Intensity-modulated radiotherapy combined with chemotherapy for the treatment of gastric cancer patients after standard D1/D2 surgery. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012; 138:255.
188. 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; 27:851.
189. Cascinu S, Scartozzi M, Labianca R, et al. High curative resection rate with weekly cisplatin, 5-fluorouracil, epidoxorubicin, 6S-leucovorin, glutathione, and filgastrim in patients with locally advanced, unresectable gastric cancer: a report from the Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer (GISCAD). *Br J Cancer* 2004; 90:1521.

190. Gallardo-Rincón D, Oñate-Ocaña LF, Calderillo-Ruiz G. Neoadjuvant chemotherapy with P-ELF (cisplatin, etoposide, leucovorin, 5-fluorouracil) followed by radical resection in patients with initially unresectable gastric adenocarcinoma: a phase II study. *Ann Surg Oncol* 2000; 7:45.
191. Nakajima T, Ota K, Ishihara S, et al. Combined intensive chemotherapy and radical surgery for incurable gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 1997; 4:203.
192. Yoshikawa T, Sasako M, Yamamoto S, et al. Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and extended surgery for locally advanced gastric cancer. *Br J Surg* 2009; 96:1015.
193. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; :CD004064.
194. Ezdinli EZ, Gelber R, Desai DV, et al. Chemotherapy of advanced esophageal carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group experience. *Cancer* 1980; 46:2149.
195. Earl HM, Coombes RC, Schein PS. Cytotoxic chemotherapy for cancer of the stomach. *Clinics in Oncology* 1984; 3:351.
196. Kulke MH, Muzikansky A, Clark J, et al. A Phase II trial of vinorelbine in patients with advanced gastroesophageal adenocarcinoma. *Cancer Invest* 2006; 24:346.
197. Ajani JA, Fairweather J, Dumas P, et al. Phase II study of Taxol in patients with advanced gastric carcinoma. *Cancer J Sci Am* 1998; 4:269.

198. Sulkes A, Smyth J, Sessa C, et al. Docetaxel (Taxotere) in advanced gastric cancer: results of a phase II clinical trial. EORTC Early Clinical Trials Group. *Br J Cancer* 1994; 70:380.
199. Coonley CJ, Bains M, Hilaris B, et al. Cisplatin and bleomycin in the treatment of esophageal carcinoma. A final report. *Cancer* 1984; 54:2351.
200. Iizuka T, Kakegawa T, Ida H, et al. Phase II evaluation of combined cisplatin and vindesine in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: Japanese Esophageal Oncology Group Trial. *Jpn J Clin Oncol* 1991; 21:176.
201. Spiridonidis CH, Laufman LR, Jones JJ, et al. A phase II evaluation of high dose cisplatin and etoposide in patients with advanced esophageal adenocarcinoma. *Cancer* 1996; 78:2070.
202. Conroy T, Etienne PL, Adenis A, et al. Vinorelbine and cisplatin in metastatic squamous cell carcinoma of the oesophagus: response, toxicity, quality of life and survival. *Ann Oncol* 2002; 13:721.
203. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 358:36.
204. Cullinan SA, Moertel CG, Fleming TR, et al. A comparison of three chemotherapeutic regimens in the treatment of advanced pancreatic and gastric carcinoma. Fluorouracil vs fluorouracil and doxorubicin vs fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin. *JAMA* 1985; 253:2061.
205. Preusser P, Wilke H, Achterrath W, et al. Phase II study with the combination etoposide, doxorubicin, and cisplatin in advanced measurable gastric cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7:1310.

206. Lerner A, Gonin R, Steele GD Jr, Mayer RJ. Etoposide, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy for advanced gastric adenocarcinoma: results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 1992; 10:536.
207. Lutz MP, Wilke H, Wagener DJ, et al. Weekly infusional high-dose fluorouracil (HD-FU), HD-FU plus folinic acid (HD-FU/FA), or HD-FU/FA plus biweekly cisplatin in advanced gastric cancer: randomized phase II trial 40953 of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group and the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 2007; 25:2580.
208. 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; 26:1435.
209. Ridwelski K, Fahlke J, Kettner E, et al. Docetaxel-cisplatin (DC) versus 5-fluorouracil-leucovorin-cisplatin (FLC) as first-line treatment for locally advanced or metastatic gastric cancer: Preliminary results of a phase III study (abstract). *J Clin Oncol* 2008; 26:216s.
210. Yun J, Lee J, Park SH, et al. A randomised phase II study of combination chemotherapy with epirubicin, cisplatin and capecitabine (ECX) or cisplatin and capecitabine (CX) in advanced gastric cancer. *Eur J Cancer* 2010; 46:885.
211. Enzinger PC, Burtness B, Hollis D, et al. CALGB 80403/ECOG 1206: A randomized phase II study of three standard chemotherapy regimens (SCF,

IC, FOLFOX) plus cetuximab in metastatic esophageal and GE junction cancer (Abstract 4006). *J Clin Oncol* 2010; 28:302s.

212. Lokich JJ, Sonneborn H, Anderson NR, et al. Combined paclitaxel, cisplatin, and etoposide for patients with previously untreated esophageal and gastroesophageal carcinomas. *Cancer* 1999; 85:2347.

213. Sharma A, Raina V, Lokeshwar N, et al. Phase II study of cisplatin, etoposide and paclitaxel in locally advanced or metastatic adenocarcinoma of gastric/gastroesophageal junction. *Indian J Cancer* 2006; 43:16.

214. Van Cutsem 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; 24:4991.

215. Ajani JA, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Clinical benefit with docetaxel plus fluorouracil and cisplatin compared with cisplatin and fluorouracil in a phase III trial of advanced gastric or gastroesophageal cancer adenocarcinoma: the V-325 Study Group. *J Clin Oncol* 2007; 25:3205.

216. Roth AD, Fazio N, Stupp R, et al. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil; docetaxel and cisplatin; and epirubicin, cisplatin, and fluorouracil as systemic treatment for advanced gastric carcinoma: a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. *J Clin Oncol* 2007; 25:3217.

217. Giordano KF, Jatoi A, Stella PJ, et al. Docetaxel and capecitabine in patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach and

gastroesophageal junction: a phase II study from the North Central Cancer Treatment Group. *Ann Oncol* 2006; 17:652.

218. Kim JG, Sohn SK, Kim DH, et al. Phase II study of docetaxel and capecitabine in patients with metastatic or recurrent gastric cancer. *Oncology* 2005; 68:190.

219. Chun JH, Kim HK, Lee JS, et al. Weekly docetaxel in combination with capecitabine in patients with metastatic gastric cancer. *Am J Clin Oncol* 2005; 28:188.

220. Lorenzen S, Duyster J, Lersch C, et al. Capecitabine plus docetaxel every 3 weeks in first- and second-line metastatic oesophageal cancer: final results of a phase II trial. *Br J Cancer* 2005; 92:2129.

221. 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; 26:1435.

222. Bouché O, Raoul JL, Bonnetain F, et al. Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: a Federation Francophone de Cancerologie Digestive Group Study--FFCD 9803. *J Clin Oncol* 2004; 22:4319.

223. Lee J, Kang WK, Kwon JM, et al. Phase II trial of irinotecan plus oxaliplatin and 5-fluorouracil/leucovorin in patients with untreated metastatic gastric adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2007; 18:88.

224. Enzinger PC, Ryan DP, Clark JW, et al. Weekly docetaxel, cisplatin, and irinotecan (TPC): results of a multicenter phase II trial in patients with metastatic esophagogastric cancer. *Ann Oncol* 2009; 20:475.
225. Park YS, Hwang HS, Park HJ, et al. Comprehensive analysis of HER2 expression and gene amplification in gastric cancers using immunohistochemistry and in situ hybridization: which scoring system should we use? *Hum Pathol* 2012; 43:413.
226. Kim KC, Koh YW, Chang HM, et al. Evaluation of HER2 protein expression in gastric carcinomas: comparative analysis of 1,414 cases of whole-tissue sections and 595 cases of tissue microarrays. *Ann Surg Oncol* 2011; 18:2833.
227. Bang Y, Chung H, Xu J, et al. Pathological features of advanced gastric cancer (GC): Relationship to human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positivity in the global screening programme of the ToGA trial (abstract). *J Clin Oncol* 2009; 27:215s.
228. 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; 376:687.
229. Kang JH, Lee SI, Lim do H, et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol* 2012; 30:1513.

230. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer* 2011; 47:2306.
231. Cook N, Marshall A, Blazeby JM, et al. COUGAR-02: a randomized phase III study of docetaxel versus active symptom control in patients with relapsed esophago-gastric adenocarcinoma (abstract). *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 4023). <http://meetinglibrary.asco.org/content/112834-132> (Accessed on June 12, 2013).
232. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 383:31.
233. Wilke H, Van Cutsem E, Oh SC, et al. RAINBOW: A global phase III, randomized, double-blind study of ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in the treatment of metastatic gastroesophageal junction (GEJ) and gastric adenocarcinoma following disease progression on first-line platinum- and fluoropyrimidine-containing combination therapy rainbow IMCL CP12-0922 (14T-IE-JVBE) (abstract). *J Clin Oncol* 32, 2014 (suppl 3; abstr LBA7). <http://meetinglibrary.asco.org/content/123363-143> (Accessed on April 24, 2014).

234. Shah MA, Ramanathan RK, Ilson DH, et al. Multicenter phase II study of irinotecan, cisplatin, and bevacizumab in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24:5201.
235. Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2011; 29:3968.
236. Johanna B, Harry H. Y, Panos F, Richard M. G, Systemic therapy for locally advanced unresectable and metastatic esophageal and gastric cancer. *The UpToDate*; Nov 17, 2014
237. Kopp R, Ruge M, Rothbauer E, et al. Impact of epidermal growth factor (EGF) radioreceptor analysis on long-term survival of gastric cancer patients. *Anticancer Res* 2002; 22:1161.
238. Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ, et al. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg*. 1998;228:449–461
239. Kikuchi S, Sato M, Katada N, et al. Surgical outcome of node-positive early gastric cancer with particular reference to nodal status. *Anticancer Res*. 2000;20:3695–3700.
240. Medina-Franco H, Heslin MJ, Cortes-Gonzalez R. Clinicopathological characteristics of gastric carcinoma in young and elderly patients: a comparative study. *Ann Surg Oncol*. 2000;7:515–519.
241. Yokota T, Kunii Y, Teshima S, et al. Significant prognostic factors in patients with early gastric cancer. *Int Surg*. 2000;85:286–290

242. Kim TH, Han SU, Cho YK, et al. Perigastric lymph node status can be a simple prognostic parameter in patients with gastric cancer. *Hepatogastroenterology*. 2000;47:1475–1478.
243. Borch K, Jonsson B, Tarpila E, et al. Changing patterns of histological type, location, stage, and outcome of surgical treatment of gastric carcinoma. *Br J Surg*. 2000;87:618–626.
244. Msika S, Benhamiche A, Jouve J-L, et al. Prognostic factors after curative resection of gastric cancer. A population-based study. *Eur J Cancer*. 2000;36:390–396
245. Gore R. Gastrointestinal cancer. *Radiol Clin North Am*. 1997;35:295 – 310
246. Pinto-de-sousa J, David L, Seixas M, et al. Clinicopathologic profiles and prognosis of gastric carcinoma from the cardia, fundus/body and antrum. *Dig Surg*. 2001;18:102–110.
247. Kajiyama Y, Tsurumaru M, Udagawa H. Prognostic factors in adenocarcinoma of the gastric cardia: Pathologic stage analysis and multivariate regression analysis. *J Clin oncol*; 1997;15 :20 15-2021.
248. Msika S, Benhamiche A, Jouve J-L, et al. Prognostic factors after curative resection of gastric cancer. A population-based study. *Eur J Cancer*. 2000;36:390–396
249. Yokota T, Kunii Y, Teshima S, et al. Significant prognostic factors in patients with early gastric cancer. *Int Surg*. 2000;85:286–290. [PubMed]

250. Adachi Y, Shiraishi N, Suematsu T, et al. Most important lymph node information in gastric cancer: multivariate prognostic study. *Ann Surg Oncol*. 2000;7:503–507.
251. Maehara Y, Kakeji Y, Koga T, et al. Therapeutic value of lymph node dissection and the clinical outcome for patients with gastric cancer. *Surgery*. 2002;131(suppl):S85–91
252. Hyung WJ, Lee JH, Choi SH, et al. Prognostic impact of lymphatic and/or blood vessel invasion in patients with node-negative advanced gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2002;9:562–567. [PubMed]
253. Kooby DA, Suriawinata A, Klimstra DS, et al. Biologic predictors of survival in node-negative gastric cancer. *Ann Surg*. 2003;237:828–835; discussion 835–837.
254. Scartozzi M, Galizia E, Verdecchia L, et al. Lymphatic, blood vessel and perineural invasion identifies early-stage high-risk radically resected gastric cancer patients. *Br J Cancer*. 2006 Aug 21;95(4):445-9.
255. Woo LS, Kim DY, Kim YJ, et al. Clinicopathologic features of mucinous gastric carcinoma. *Dig Surg*. 2002; 19:286-90
256. Panzini I, Gianni L, Fattori PP, et al. Adjuvant Chemotherapy in gastric cancer: a meta-analysis of randomised trials and a comparison with previous meta-analysis. *Tumori* 2002;88:21-7
257. Hu JK, Chen ZX, Zhou ZG, et al. Intravenous chemotherapy for resected gastric cancer: metaanalysis of randomized controlled trials. *World J Gastroenterol* 2002; 8:1023-8.

258. Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC, et al. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol*.1993;11(8):144-7.