

**T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**MİDE KANSERLİ HASTALARIN
KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ VE
SAĞKALIM İLE KORELASYONU**

Dr. DURMUŞ ALİ SERT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2013

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MİDE KANSERLİ HASTALARIN
KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ VE
SAĞKALIM İLE KORELASYONU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. DURMUŞ ALİ SERT

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Aziz KARAOĞLU

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TABLO DİZİNİ	IV
ŞEKİL DİZİNİ	V
KISALTMALAR	VI
TEŞEKKÜR.....	VII
ÖZET	VIII
ABSTRACT.....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. EPİDEMİYOLOJİ	3
2.1.1. Coğrafi Varyasyon	3
2.1.2. Patolojik Varyasyon	4
2.2. ETYOPATOGENEZ	4
2.2.2. İntestinal Tip ve Diffüz Tip	5
2.2.2.1. İntestinal Tip Kanserlerin Patolojisi	6
2.2.2.1.1. Hp ve Preneoplastik Kaskat	6
2.2.2.1.1.1. Non- Atrofik Gastrit.....	6
2.2.2.1.1.2. Atrofik Gastrit.....	6
2.2.2.1.1.3. İntestinal Metaplazi.....	7
2.2.2.1.1.4. Displazi.....	7
2.2.2.1.1.5. İnvaziv Karsinoma	8
2.2.2.1.2. Moleküler Patogenez Modelleri	9
2.2.2.1.2.1. Genetik Anormalliklerin Sıralı Olarak Birikimi	10
2.2.2.1.2.2. Beta-Katenin / WNT sinyali	11
2.2.2.1.2.3. Kemik İliği Kaynaklı Hücrelerin Göçü.....	11
2.2.2.2. Diffüz Tip Kanserlerin Patolojisi	11
2.2.2.2.1. Moleküler Patogenez	12
2.2.2.2.2. Preneoplastik Lezyonlar.....	12
2.2.3. Çevresel Risk Faktörleri	12
2.2.3.1. Diyet	12
2.2.3.2. Obezite	13
2.2.3.3. Sigara	13

2.2.3.4. Helikobakter Piloni	13
2.2.3.5. Epstein-Barr Virüs.....	14
2.2.3.6. Alkol	14
2.2.3.7. Sosyoekonomik Durum	14
2.2.3.8. Geçirilmiş Mide Cerrahisi	14
2.2.3.9. Üreme Hormonları	14
2.2.4. Hasta İlişkili Risk Faktörleri.....	14
2.2.4.1. Kan Grubu.....	14
2.2.4.2. Ailesel Predispozisyon	15
2.2.4.3. Genetik Polimorfizm	15
2.2.4.4. Mide Polipleri	15
2.2.4.5. Mide Ülseri	15
2.2.4.6. Pernisiyöz Anemi	16
2.3. KLİNİK BULGULAR	16
2.4. TANI YÖNTEMLERİ	18
2.4.1. Endoskopi	18
2.4.2. Bilgisayarlı Tomografi	19
2.4.3. Peritoneal Sitoloji.....	19
2.4.4. Laparoskopi ve Laparoskopik Ultrason	19
2.4.5. Lenfatik Haritalama	19
2.4.6. PET BT	19
2.4.7. CEA.....	20
2.5. PROGNOSTİK FAKTÖRLER	20
2.5.1. Hasta İle İlişkili Faktörler.....	20
2.5.2. Tümör İle İlişkili Faktörler	21
2.5.3. Tedavi İle İlişkili Faktörler.....	22
2.6. HİSTOPATOLOJİK SINIFLANDIRMA	22
2.6.1. Lauren Sınıflaması	23
2.6.2. WHO Sınıflaması (2000).....	23
2.6.2.1. Müsinöz Adenokarsinom.....	23
2.6.2.2. Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom	23
2.6.2.3. Tübüler Adenokarsinom	24
2.6.2.4. Papiller Adenokarsinom	24
2.7. MİDE KANSERLERİNİN YAYILIM ŞEKİLLERİ.....	24

2.7.1. Lenfatik Yayılım.....	24
2.7.2. Hematojen Yayılım	24
2.7.3. Direkt Yayılım	24
2.7.4. Peritoneal Yayılım	25
2.8. MİDE KANSERİNDE EVRELEME	26
2.9. MİDE KANSERİNDE TEDAVİ.....	27
2.9.1. Cerrahi Tedavi	27
2.9.1.1. Cerrahi Tedavide Prensipler	27
2.9.1.2. Lenf Nodu Diseksiyonu	28
2.9.1.3. Cerrahi Tipi.....	28
2.9.2. Endoskopik Tedaviler	28
2.9.3. Radyoterapi.....	29
2.9.4. Kemoterapi	29
2.9.5. Hedefe Yönelik Tedaviler	30
3. GEREÇ YÖNTEM.....	32
3.1. ÇALIŞMA DÜZENİ.....	32
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	32
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇ.....	54
7. KAYNAKLAR.....	56
8. EKLER.....	68
EK 1	68
EK 2	69
EK 3	70

TABLO DİZİNİ

Tablo 1 WHO Mide Tümörlerinin Histolojik Sınıflaması	9
Tablo 2 Mide Kanseri İlişkili Genetik Değişiklikler	10
Tablo 3 Mide Kanserinde Risk Faktörleri	16
Tablo 4 Mide Kanseri Başvuru Semptomları	18
Tablo 5 TNM Evreleme Sistemi	26
Tablo 6 Olguların Cinsiyete Göre Dağılımı.....	33
Tablo 7 Olguların Tanı Anındaki Yaşlarına Göre Dağılımı	33
Tablo 8 Olguların Kan Gruplarına Göre Dağılımı	33
Tablo 9 Olguların Tümörün Yerleşim Yerine Göre Dağılımı	34
Tablo 10 Olguların Tümör Boyutuna Göre Dağılımı.....	34
Tablo 11 Olguların Tümörün Histopatolojisine Göre Dağılımı.....	34
Tablo 12 Olguların Lauren Sınıflamasına Göre Dağılımı	35
Tablo 13 Tümörlerin Lenfatik, Vasküler ve Perinöral İnvazyon Durumları	35
Tablo 14 Tümörlerin Histolojik Farklılaşma Derecelerine Göre Dağılımları	36
Tablo 15 Tümörlerin HER-2 Ekspresyonuna Göre Dağılımı	36
Tablo 16 Olguların TNM Durumlarına Göre Dağılımı	37
Tablo 17 Olguların Evrelerine Göre Dağılımı	37
Tablo 18 Olguların İlk Metastaz Yaptığı Bölgeler.....	38
Tablo 19 Olgulara Uygulanan Tedavi Yaklaşımları	38
Tablo 20 Olguların Uygulanan Cerrahi Yaklaşımına Göre Dağılımı	39
Tablo 21 Cerrahi Yapılan Olgularda Adjuvan Tedavi Oranları	39
Tablo 22 Metastatik Hastalarda Verilen Kemoterapi Rejimleri	39
Tablo 23 Non-Metastatik Olgularda Kemoterapi Rejimleri	40
Tablo 24 Nüks/Progresyon Lokalizasyonları.....	40
Tablo 25 İkinci Sıra KT Alan Olguların KT Rejimine Göre Dağılımı	41
Tablo 26 Prognostik Faktörlerin Sağkalım ile İlişkisi.....	42
Tablo 27 Cinsiyete Göre Sağkalım Süresi.....	44
Tablo 28 Evreye Göre Sağkalım Süresi.....	44
Tablo 29 Prognostik Faktörlerin Sağkalım Süresi İle İlişkisi	46

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1 Kaplan-Meier Genel Sağkalım Eğrisi.....	43
Şekil 2 Cinsiyete Göre Kaplan-Meier Genel Sağkalım Eğrisi.....	44
Şekil 3 Evreye Göre Kaplan-Meier Genel Sağkalım Eğrisi	45

KISALTMALAR

5-FU:5-fluorourasil

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

BKİ: Beden Kitle İndeksi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CEA: Karsinoembriyojenik Antijen

EBV: Epstein Barr Virüs

EMR: Endoskopik Mukozal Rezeksiyon

ErbB-2/B-3 : Epidermal Büyüme Faktörleri

ESD: Endoskopik Submukozal Diseksiyon

EUS : Endoskopik Ultrason

Hp :Helikobakter Piloni

İPK : İntraperitoneal Kemoterapi

JGCA : Japanese Gastric Cancer Academy

KRT : Kemoradyoterapi

KT : Kemoterapi

LN : Lenf Nodu

MALT : Mucosa associated lymphoid tissue

MEN 1 : Multiple endocrine neoplasia type 1

NCCN : National Comprehensive Cancer Network

NSAID : Nonsteroid antiinflamatuvar drug

PET : Pozitron Emisyon Tomografisi

RT : Radyoterapi

TGF-beta : Transforming growth factor-beta

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi, birikim, deneyimlerinden faydalanma imkânı bulduğum, örnek aldığım, hekimlik mesleğini büyük bir onur ve zevkle gerçekleştiren başta Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Fatoş ÖNEN olmak üzere tüm saygıdeğer öğretim üyelerimize,

Uzun yıllar Anabilim Dalı Başkanlığını yapmış, bizlere desteklerini esirgemeyen, değerli öğretim üyemiz Prof. Dr. İlkay ŞİMŞEK' e,

Tezimin her aşamasında bilgi ve tecrübeleri ile yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Aziz KARAOĞLU' na,

Tezimin veri toplama sürecinde değerli arşivlerini kullanmama izin veren başta Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. İlhan ÖZTOP olmak üzere Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı öğretim üyelerine ve tüm personeline,

Çalışma verilerinin istatistiksel çözümlene ve işlenmesinde yardımlarından dolayı Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hülya ELLİDOKUZ' a,

İç hastalıkları tıpta uzmanlık eğitimim süresince destekleriyle her zaman yanımda olan, iyi ve kötü anlarımı paylaştığım, kendilerinden çok şey öğrendiğim çok değerli arkadaşlarım, Dr. Muhammet Ali KIYAK, Dr. Özge DOKUZLAR, Uzm. Dr. İbrahim ÇAM, Uzm. Dr. Sinan ÜNAL, Uzm. Dr. Cengiz KARAHANLI ve Uzm. Dr. Ayten ERAYDIN' a ve tüm saygıdeğer doktor arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum ve eğitimimde emekleri olan İç hastalıkları Anabilim dalındaki değerli uzman doktorlarına ve başta Mustafa YARICI olmak üzere iç hastalıkları personeline,

Her zaman yanımda olan, eğitimim için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan ailelerim'e

Hayatımın her alanında desteğini ve sevgisini hep hissettiğim eşim Hilal PARLAK SERT'e, hayatıma varlığıyla anlam katan kızım Melis'e,

sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Durmuş Ali SERT

İZMİR 2013

ÖZET

Sert Durmuş Ali, Mide kanserli hastaların klinikopatolojik özelliklerinin retrospektif değerlendirilmesi ve sağkalım ile korelasyonu, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, İzmir, 2013.

Amaç: Mide kanserli hastaların klinik verilerinin retrospektif olarak değerlendirilerek prognostik faktörlerin sağkalım ile ilişkisinin saptanması

Gereç ve Yöntem: Ocak 2006 ile Aralık 2012 yılları arasında mide adenokarsinomu tanısı alan 311 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Yaş, cinsiyet, kan grubu, tümör yeri, invazyon derinliği, histolojik diferansiyasyon derecesi (grade), cerrahi tipleri, kemoterapi ve radyoterapi alma durumlarının sağkalım süresine etkisine bakıldı.

Bulgular: Çalışmamıza mide adenokarsinomu tanısı almış 311 olgu dahil edildi. Olgularımızın % 68, 8' i erkek, % 31, 2'si kadındı. Erkek cinsiyette yaş ortalaması $58,6 \pm 10,5$, kadın cinsiyette yaş ortalaması $58,1 \pm 14,5$ iken grubun yaş ortalaması $58,8 \pm 11,9$ idi. Olguların % 95,6' sı histopatolojik olarak adenokanser türünde saptandı. TNM evrelemesine göre olgularımızın %11' i evre 1 % 21,1' i evre 2, % 27'si evre 3, % 40,7'si evre 4 olarak saptandı. Olguların % 40,7' si tanı anında metastatik idi. En sık metastazın peritona olduğu görüldü. 170 olguya (% 83,3) cerrahi uygulandığı en sık total gastrektomi yapıldığı görüldü. 148 olgu (% 72,5) kemoterapi, 103 olgu (% 50,5) adjuvan kemoradyoterapi aldı. Olgularımız izlem süresi ve genel sağkalım süresi açısından değerlendirildiğinde; izlem süresi için *interquartil* aralık ortanca 14 ay (7-29 ay) genel sağkalım süresi ortanca değeri: 20,3 ay (18,6-22,1 ay) 5-yıllık sağkalım ise % 30,1 olarak hesaplandı. Olguların T evresi ve N evresi arttıkça yaşam süresinin azaldığı saptandı. Sağkalım ile anlamlı ilişkili diğer prognostik faktörler, tümörün yerleşim yeri, Lauren sınıflaması, lenfovasküler ve perinöral invazyon durumu, histolojik diferansiyasyon durumu olarak saptandı. Sağkalım ile hastanın yaşı, cinsiyeti, kan grubu, histopatolojisi arasında ilişki saptanmadı.

Sonuç: Mide kanserinin her evresinde tanımlanan birçok faktörün prognozla ilişkisi olduğu görüldü. Ancak tanımlanan prognostik faktörlere rağmen mide kanserinin özellikle ileri evre hastalarda mortal seyrettiği saptandı. Hastalığın etkin tedavi edilmesi için yeni tedavi yaklaşımlarına ve yeni tedavi ajanlarına ihtiyaç vardır ve hedefe yönelik tedavilerdeki gelişmeler takip edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: mide kanseri, prognostik faktörler, tedavi, sağkalım

ABSTRACT

Sert Durmuş Ali, Evaluation of Clinicopathological Features of Patients with Gastric Cancer Retrospectively and Correlations Between Survival. Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine Thesis, İzmir, 2013.

Aim: Determining the prognostic factors via evaluation of clinical data of patients with gastric cancer retrospectively and determining the correlations of prognostic factors between survival.

Material and method: Records of 311 patients who were diagnosed as gastric adenocarcinoma between January 2006 and December 2012 were evaluated retrospectively. The associations of age, sexuality, blood group, localization of the tumor, grade of indifferentiation, type of surgery, chemotherapy and radiotherapy with the survival time is evaluated.

Results: A total of 311 cases with gastric adenocarcinoma were included in the study. Among the cases, 68,8 % were male and 31,2 % were female. The mean ages were 58.6 ± 10.5 for males, 58.1 ± 14.5 for females and 58.8 ± 11.9 for all. According to the TNM staging system; 11 % of our cases were stage I, 21,1 % were stage II, 27 % were stage III, 40,7 % were stage IV. At the diagnosis 40,7 % of were in metastatic stage. The most common metastatic organ was peritoneum. One hundred and seventy cases had surgical therapy. The most common surgical type was total gastrectomy. One hundred and forty eight cases (72.5 %) had chemotherapy and one hundred and three cases (50,5 %) had adjuvant chemoradiotherapy. The median values were 14 months (7 - 29 months, interquartile rate) for general following time, 20,3 months (18,6 - 22,1 months) for overall survival and five year survival rate was 30.1%. Increasing T stage and N stage of cases resulted in a decrease in survival. Other prognostic factors related significantly with survival were the location of tumor, Lauren classification, lymphovascular invasion, perineural invasion, grade of differentiation. No prognostic significance of the patient's age, sex, blood group or tumor histopathology was detected.

Conclusion: It is established that most of the defined factors are associated with prognosis in every stage of gastric cancer. Although the defined prognostic factors, gastric cancer remains mortal especially patients in late stage. The new therapeutic agents or approaches are required to treat the disease more effectively and the developments in targeted therapy must be followed up.

Key words: gastric carcinoma; prognostic factors; treatment; survival

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mide kanseri dünya genelinde yaklaşık yılda 989,600 yeni vaka ve 738,000 ölüm ile kanserlerin yaklaşık % 8' ini oluşturan en sık kanserlerden biridir (1). ABD'de yıllık 21.320 hasta tanı almakta ve bunların 10.540'ının kanser nedeniyle öldüğü bildirilmektedir (2). Mide kanseri tüm dünyada akciğer kanserleri liderliği alana kadar 1980'lerin ortalarına dek kansere bağlı ölümlerin en sık nedeniydi (3,4).

Dünya genelinde mide kanseri insidansı son birkaç dekatta giderek azalmaktadır. Ayrıca tanı yöntemlerinde gelişmeler, cerrahi tekniklerde ve tıbbi onkoloji tedavi modalitelerindeki gelişmelere paralel olarak dünyada mide kanserine bağlı ölüm oranlarında azalma gözlenmiştir. 1990 yılında mortalite hızı her 100000 kişide 8,86 iken 2005 yılında 5,24'e gerilemiştir (5). Her yüz bin kişide kansere bağlı ölüm sıklığı açısından kıyaslandığında 78/100000 ile Japonya ilk sırayı almaktadır. İngiltere'de bu oran 22/100000, ABD'de ise 13/100000, Türkiye de 11,9/ 100000 dur (1).

Mide adenokanserlerinin Lauren tarafından tanımlanmış intestinal (iyi differansiye) ve diffüz (andiferansiye) olmak üzere morfolojisi, epidemiyolojisi, patogenezi ve genetik profilleri birbirinden farklı 2 tipi vardır (6). Mide kanseri önemli bir risk faktörü olarak mikrobiyal ajanların tanımlandığı birkaç malign hastalıktan biridir (7). 1994 yılında dünya sağlık örgütünün alt çalışma grubu olan uluslararası kanser araştırma ajansı (IARC) Helikobakter Piloni (Hp) enfeksiyonunu mide adenokanserinin primer nedeni olarak tanımlamıştır (8). Mide kanserinin evrelemede ise AJCC tarafından oluşturulan 2010 da güncellenen TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır (9).

Mide kanserlerinde prognoz üzerine etkili olduğu düşünülen birçok faktör araştırma konusu olmuştur. Cinsiyet, yaş, kan grubu ve kan transfüzyonu, vücut kitle indeksi, tümör lokalizasyonu, tümörün çapı, makroskopik tipi, histolojik farklılaşma derecesi, evresi, metastatik lenf nodu, tümör belirteçleri (CEA, Ca 19-9), ameliyat öncesi hemoglobin ve albümin düzeyi, uygulanan ameliyat tipi, lenf diseksiyonu, kemoterapi modaliteleri, radyoterapi, mide kanseri hastalarında prognostik faktörler olarak birçok farklı çalışmada araştırılmıştır (10).

Mide kanseri tedavisinde, üç tedavi modalitesi olan cerrahi, radyoterapi ve kemoterapiden biri ya da birkaçı kombine kullanılabilir. Mide kanserinde tek potansiyel küratif tedavi yöntemi cerrahidir. Tedavi yaklaşımında hastalık evresi göz önünde tutulmalıdır. Evre I'de tek basına cerrahi tedavi küratif olabilmekle birlikte, evre II ve III'de sadece cerrahi tedavi yeterli olmamaktadır (11). Ancak bu hastalar, cerrahiden bir süre sonra

lokorejyonel nüksler ya da uzak organ metastazları ortaya çıktığı için kaybedilmektedir. Bu nedenle bu hasta grupları cerrahiye ilave olarak kemoradyoterapi açısından değerlendirilmelidir. Lokorejyonel rezeke edilemeyen tümörler ve uzak organ metastazı bulunan olgularda, öncelikli tedavi seçeneği kemoterapidir. Kemoterapiye, radyoterapi ve gerekirse palyatif cerrahi girişimler eklenebilir (12).

Bu retrospektif araştırmada Ocak 2006 ile Aralık 2012 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji polikliniğine başvuran, mide kanseri tanısı alan 311 hastanın cinsiyet, yaş, meslek, kan grubu, Hp ile ilişkisi, tümörün lokalizasyonu, makroskopik tipi, histolojik farklılaşma derecesi ve evresi, metastatik lenf nodu, uygulanan ameliyat tipi, kemoterapi, radyoterapi uygulanma durumları, prognostik faktörlerin sağkalım sürelerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİDEMİYOLOJİ

Mide kanserine ilk olarak M.Ö. 3000'lerde eski Mısır hiyeroglif ve papiruslarında rastlanılmıştır. Kanser sıklığı ve mortalitesi hakkındaki ilk çalışmalarda mide kanserinin en sık ve ölümcül kanser olduğu bildirilmektedir. Mide kanseri, dağılımında anlamlı coğrafi, etnik, sosyoekonomik farklılıkların olduğu en önemli malign hastalıklardan biri olmuştur.

Mide kanseri dünya genelinde yaklaşık yılda 989,600 yeni vaka ve 738,000 ölüm ile tüm kanserlerin % 8'ini oluşturan sık kanserlerden biridir (1). ABD'de yıllık 21,320 hasta tanı almakta ve bunların 10,540'nın bu nedenle kaybedildiği bildirilmektedir (2). Mide kanseri 1980'lerin ortalarında akciğer kanserleri 1. sıraya yerleşinceye kadar, kansere bağlı ölümlerin en sık nedeniydi (3,4).

Dünya genelinde mide kanseri insidansı son birkaç dekatta giderek azalmaktadır. Dünyada mide kanserine bağlı ölüm oranları da giderek azalmaktadır. 1990 yılında bu oran her 100.000 kişide 8,86 iken 2005 yılında 5,24'e gerilemiştir (5). Her 100.000 kişide kansere bağlı ölüm sıklığı açısından kıyaslandığında 78/100.000 ile Japonya ilk sırayı almaktadır. İngiltere'de bu oran 22/100.000, ABD'de ise 13/100.000, Türkiye de 11,9/100.000'dur (1). Mungan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ülkemizde 1978'den 1998'e kadar olan dönemde mide kanseri görülme sıklığında azalma tespit edilmiştir (7). Türkiye'deki kanser kayıtları sağlıklı olmamakla birlikte sağlık bakanlığının 1996 verilerine göre yeni mide kanseri sayısı 2455 ve sıklığı % 8,52'dir.

Sıklığın azalmasında; Hp, diyet faktörleri ve diğer çevresel faktörler gibi kesin risk faktörlerinin tanımlanmasının etkin olduğu düşünülse de aslında azalma daha önceden başlamıştır. Bu konuda ilginç olan bir hipoteze göre buzdolabı kullanımının yaygınlaşması ile diyet ilişkili risk faktörlerinin kısmen ortadan kaldırıldığı öne sürülmektedir (8,9).

2.1.1. Coğrafi Varyasyon

Mide kanseri insidansı farklı coğrafi bölgelerde değişkenlik göstermektedir. Doğu Asya, Doğu Avrupa ve Güney Amerika da oranlar yüksek iken; Kuzey Amerika ve Afrika'nın bazı bölümlerinde en düşüktür. Mide kanserlerinin % 70' ten fazlası gelişmekte olan ülkelerde saptanmaktadır (1,6). Mide kanseri bütün ülkelerde, erkeklerde kadınlardan daha sık görülür. Uluslararası göç özellikle ikinci, üçüncü nesil göçmenlerde yaşam tarzı değişikliklerine bağlı olarak risk değişiklikleri yapabilir. Yüksek riskli bölgeden düşük riskli bölgeye göç edenlerde mide kanseri riski yıllar içinde yavaşça değişir. Havai'de yaşayan Japonlarda insidans oranları erkeklerde 24,3 , kadınlarda 11,1 iken bu oranlar Japonya'da yaşayanlarda 3 kat daha fazladır (10,11). ABD' ye göç eden Japonlarda yapılan çalışmalarda çevresel faktörlere maruziyetin

genetik faktörlerden daha büyük bir etkiyle insidans ve mortalite oranlarını değiştirdiği gözlenmiştir. ABD’de doğan sonraki kuşaklarda mortalite oranının ABD’nin düşük seviyelerine ulaştığı görülmüştür (12,13).

2.1.2. Patolojik Varyasyon

Lauren tarafından epidemiyolojisi, etyolojisi, patogenezi ve karakteri farklı olan mide kanseri alt tipi olarak diffüz ve intestinal tip mide kanseri tanımlanmıştır (14). İntestinal mide kanseri; erkeklerde ve yaşlılarda daha sık ve yüksek riskli bölgelerde daha yaygın ve çevresel faktörlerle daha çok ilişkilidir.

Diffüz veya infiltratif tipler her iki cinsiyette eşit sıklıkta görülür. Genç hastalarda diffüz tip daha sık görülmektedir ve prognozu intestinal tipe göre daha kötüdür. Dünya genelinde son birkaç dekatta mide kanseri sıklığında azalmaya paralel olarak, intestinal tip mide kanserinde de azalma söz konusudur. Diffüz tipte bu azalma çok daha yavaş olmuştur. Sonuç olarak bazı serilerde diffüz tip mide kanserlerinin sıklığı % 30’u oluşturmaktadır (15).

Mide kanseri sıklığında azalma olmasına rağmen mide kardiya kanserlerinde fazlasıyla bir artış söz konusudur. Bunun nedeni distal bölge kanserlerinin azalması olabilir ancak bu kardiya kanserlerinin diğer bölgelerden farklı bir antite olabileceğini gösterebilir (16,18). Proksimal mide kanserleri, özefagus alt 1/3 ünde görülen Barret ilişkili adenokarsinomlar ile demografik ve patolojik olarak aynı özellikleri paylaşırlar. Proksimal tümörler ayrıca atrofi ve/veya intestinal metaplazi ile karakterize ciddi gastrit formları ile ilişkili değildir. Bunun yanında distal tümörlere göre daha agresiftirler ve çevresel faktörler veya kimyasal karsinojenlerle (sigara, alkol vb) daha kuvvetli ilişki göstermektedirler (19).

2.2. ETYOPATOGENEZ

Mide kanseri önemli bir risk faktörü olarak mikrobiyal ajanların tanımlandığı birkaç malign hastalıktan biridir (20). 1994 yılında Dünya Sağlık Örgütü’nün alt çalışma grubu olan uluslararası kanser araştırma ajansı (IARC) Hp enfeksiyonunu mide adenokanserinin primer nedeni olarak tanımladı (21). Tedavisiz bırakılan Hp enfeksiyonunun intestinal ve diffüz mide adenokanserlerinin ikisinin de tanımlanmış risk faktörü olan; yaşam boyu devam eden kronik aktif gastrite neden olmaktadır (22). Ancak Hp ilişkili mide kanseri için prekürsör lezyonlar diffüz tipten çok intestinal tip kanserlerin bir özelliğidir. Diffüz tip kanserlerin primer genetik etyolojiye sahip olma olasılığı daha fazladır, muhtemelen Hp ise sporadik vakaların bir altkümesi kadar sınırlı olarak etkindir (23). Her şeye rağmen mide kanserinin gelişiminde Hp tek neden olarak kabul edilemez çünkü dünya genelinde bütün coğrafik bölgelerde Hp enfeksiyonu benzer sıklıkta görülmesine rağmen mide kanseri insidansı aynı bölgeler arasında

büyük farklılıklar gösterebilmektedir. Hp ile enfekte olan insanların yalnızca küçük bir kısmında Hp karsinogenezde rol oynamaktadır (24).

Epstein-Barr virüsü de (EBV) mide proksimal ve orta kısmında daha çok olmak üzere mide kanserlerinde % 2-16 oranında saptanmıştır. Mide kanserinde eksprese olan birçok EBV ilişkili gen tanımlanmış olmasına rağmen Hp'nin aksine mide karsinogenezindeki rolleri açıklığa kavuşturulamamıştır (25).

2.2.2. İntestinal Tip ve Diffüz Tip

Mide adenokanserinin intestinal (iyi differansiye) ve diffüz (andiferansiye) olmak üzere morfolojisi, epidemiyolojisi, patogenezi ve genetik profilleri birbirinden farklı 2 tipi vardır (14). Morfolojik farklılıklar, intestinal tipte iyi korunan ve diffüz tipte ise defektif olan hücreler arası adezyon molekülleri nedeniyle. İntestinal tipte hücreler diğer gastrointestinal sistem tümörlerinde olduğu gibi birlikte kalarak tübül ve gland yapıları oluşturma eğilimindeyken, diffüz tipte dağınık halde bulunan tümör hücreleri tübül veya gland yapısı oluşturmadan komşu yapılara yayılma ve büyüme eğilimindedir.

Bu iki tip arasındaki farkın moleküler temeli açığa çıkarılmıştır. Diffüz kanserlerdeki ana karsinogenik olay *E-cadherin* ekspresyonunun azalmasıdır. *E-cadherin*; hücreler arası bağlantıların kurulması ve epitelyal dokuların organizasyonunu korumak için önemli bir hücre yüzey proteindir. *E-cadherin*'i kodlayan CDH1 geninin biallelik inaktivasyonu; germline veya somatik mutasyonlar, allel düzeyinde dengesizlik yaratacak olaylar (heterozigosite kaybı gibi) ve *cdh1* promoter bölgesinin anormal metilasyonu sonucu transkripsiyonun yanlış olması gibi nedenlerle ortaya çıkmaktadır (26).

Gen ekspresyon çalışmaları ile mide kanserleri intestinal (G-INT), diffüz (G-DIF) şeklinde moleküler olarak 2 farklı tipi tanımlandı. Bu tanımlanan 2 alt grup büyük oranda Lauren'in histopatolojik olarak tanımlamış olduğu klasik intestinal ve diffüz morfolojik tiplerle korelasyon göstermekteydi (27). Ancak bu genomik ve histopatolojik sınıflar arasındaki korelasyon sadece % 64 idi. Genomik sınıflandırma, prognostik sınıflandırma açısından histopatolojik sınıflandırmaya göre daha üstün görünmektedir. G-INT tipler, G-DIF'lere göre daha iyi prognoz göstermektedir. Ayrıca moleküler-genomik sınıflama tümörleri histolojik olarak yapılan "sınıflandırılmayan" ve "miks tip" gibi adlandırmaları da ortadan kaldırmaktadır. Genomik sınıflandırmanın terapötik olarak da etkileri mevcuttur. G-INT tümörler 5-FU ve oksaliplatine daha duyarlı iken G-DIF tümörler sisplatine daha duyarlıdır.

Bazı tümörlerde intestinal ve diffüz fenotip içeren alanlar birlikte görülebilir. Bu vakalarda CDH1 mutasyonu ve azalmış *E-cadherin* ekspresyonu sadece diffüz komponenti

içeren alanlarda görülür. Bu durum muhtemelen diffüz tipin moleküler temel olarak intestinal tipten ayrıştığını göstermektedir (28).

2.2.2.1. İntestinal Tip Kanserlerin Patolojisi

İntestinal tip mide kanserleri yüksek riskli popülasyonlarda daha yaygındır. Kalıtsal olmaktan ziyade sporadik olmaya ve çevresel faktörlerle daha kuvvetli ilişkili olmaya yatkındır. Ayrıca son birkaç dekat boyunca bariz bir azalma gösteren tiptir (29). Düşük riskli toplumlarda diffüz tip ile intestinal tip kanserler arasındaki sıklık farkı daha azdır.

2.2.2.1.1. Hp ve Preneoplastik Kaskat

İntestinal tip kanserler nedensel olarak Hp ile ilişkilidir. Enfeksiyon genellikle çocukluk hatta infantlık döneminde başlarken, uzun bir latent dönem sonrası 5. - 6. dekatlarda klinik olarak tanı konulabilir. Bu dönem süresince kaskat şeklinde iyi karakterize edilmiş sıralı histopatolojik aşamalardan oluşan uzunca bir prekanseröz süreç tanımlanmıştır. Bu aşamalar: kronik aktif non-atrofik gastrit, multifokal atrofik gastrit, intestinal metaplazi, displazi ve invaziv karsinomdur (30).

Enfeksiyondan invaziv kansere doğru istikrarlı bir ilerleme olsa da daha düşük evrelere geçici olarak regrese olan dönemlerde görülebilir. Çevresel faktörlerin hangi şekilde Hp ilişkili karsinogenez ile etkileştiği net değildir.

2.2.2.1.1.1. Non- Atrofik Gastrit

İlk basamak olan non-atrofik gastrit; gastrik antrumda daha sık olmakla beraber lenfosit, nadiren lenfoid foliküller de oluşur. Makrofaj ve plazma hücrelerinin intersitisyel infiltrasyonu ile karakterizedir. Aktivite terimi kronik gastrit zemininde fokal akut inflamasyon (stroma ve epitelyal tabakada polimorfonükleer hücre infiltrasyonu olması) odağının varlığını belirtmek amacıyla kullanılır. Bilinmeyen bir nedenle nötrofiller epitelyal replikasyonun olduğu glandların boyun kısmında bol miktarda bulunurlar. Nadiren de gland lümeninde görülürler. Polimorfonükleer nötrofillerin bulunması mide lümeninin Hp ile aktif kolonize olmasıyla ilişkili olduğu görülmüştür.

2.2.2.1.1.2. Atrofik Gastrit

Atrofik gastrit glanduler epitelin pariyetal ve ana hücre kaybıyla progresif atrofisidir. Gastrik mukozanın normal ekzokrin glandlarının kaybı; lümen içinde hipokloridiye sonuç olarakta lümeninde hidroklorikasid azalmasıyla gastrik pH'nın artmasına neden olur. Anormal olarak yüksek pH değeri; bazıları ortamı nitratlama özelliğine de sahip olan nitrat redüktaz enzimi de içeren mikrobiyal kolonizasyona sebep olur. Ayrıca epidermal ve transforming büyüme faktörleri salgılayarak hasarlı dokunun rejenerasyonuna katkıda bulunan endokrin

hücrelerde de kayıp söz konusudur. Atrofik gastritin yüksek prevalans gösterdiği toplumlarda mide kanseri prevalansı da artmıştır (31).

2.2.2.1.1.3. İntestinal Metaplazi

İntestinal fenotipte glandların görüldüğü mide mukoza alanları içeren multifokal atrofi alanlarına intestinal metaplazi adı verilir. Bu glandlar önce, özellikle antrum ve korpusun kesişim noktası olan *incisura angularis* bölgesine denk gelen bölgede görülmeye başlar. Metaplazi odakları boyut ve sayı olarak daha da artarak, antrumdan korpus mukozasına kadar yayılım gösterir. Tutulan bölgenin büyümesi kanser riskini daha da artırır. Atrofik ve metaplastik glandlar normal glandların yerini aldıkça normal sekresyon miktarı da giderek azalır. Bu durum hipokloridiye ve pepsinojen ve gastrin seviyelerinin azalmasına sebep olur. Bu ürünlerin serum seviyesi ölçülerek gastrik atrofi ve kanser riskinin bir göstergesi olarak kullanılabilir (32).

Metaplastik glandların ilk görüldüğü mide mukozası fenotipik olarak, mukus üreten goblet hücrelerine dönüşen ince bağırsaktaki fırçamsı yüzeyi ile enterositlere benzemektedir. Buna Tip 1, komplet veya ince bağırsak metaplazisi denir. Daha ileri evrelerde fenotipik değişiklikler goblet hücreleri yanına dizilen glandlarla daha çok kolonik mukozaya benzemeye başlar (Tip 3, *incomplete* veya kolonik metaplazi). Kolonik metaplazi küçük erken dönemdeki mide karsinomları çevresinde sık olarak saptanırlar. Bazı uzmanlar kolonik metaplaziyi displazinin erken evresi olarak kabul ederek endoskopik olarak daha sık ve yakın taramayı düşünürler (33).

2.2.2.1.1.4. Displazi

İntraepitelyal neoplazi olarak da adlandırılan displazi prekanseröz süreçte bir sonraki basamaktır. Displastik hücreler neoplastik fenotipte olsalar da glandüler yapılarla sınırlıdır ve başta membrana penetre olmazlar. Displaziler nükleer ve mimari atipi ve dezorganizasyona göre düşük dereceli ve yüksek dereceli olarak sınıflandırılırlar. İnvaziv karsinoma ilerleme oranları düşük derecelide % 0-23 iken yüksek derecelide % 60-80'dir (34).

Asya ve Batı Literatüründe Adlandırma: İlerlemiş premalign lezyonların adlandırılmasında Japonya ve Batı literatüründe farklılıklar vardır. Batıda mide kanseri stromal invazyon ile tanımlanırken, Japonya'da ciddi derecede nükleer ve mimari anormallikler varsa glandüler yapılara sınırlı olsa bile karsinom olarak sınıflandırmak için yeterli görülmektedir. Japon patologlar batıda düşük dereceli displazi olarak adlandırılan lezyonları adlandırmak için adenoma terimini kullanmaktadır. Padova sınıflaması bu 2 farklı sınıflamayı uzlaştırmaya çalışmıştır (35). Japonya'da adenoma ve erken evre karsinom olarak adlandırılan lezyonlar,

takip edilmekten ziyade, batıda daha az kullanılan bir teknik olan endoskopik rezeksiyon tekniği ile rezeke edilmektedir. (36)

2.2.2.1.1.5. İnvaziv Karsinoma

İntestinal tip karsinomlar genel olarak *incisura angularis* ve çevresinde bulunan antrum ve korpus mukozasında sınırlandırılmış ülsere kitleler şeklindedir. Kardiyada sınırlı olan karsinomlar birçok noktada distal tümörlerden farklılık gösterir:

- Dünya genelinde son birkaç dekatta mide kanseri sıklığında azalmayla beraber hemen tamamen distal kaynaklı tümörlerin azaldığı görülmektedir. Aksine Proksimal ve gastroözefageal bölge tümörlerinin sıklığında bir artış söz konusudur (15).
- Ayrıca kardiya sınırlı kanserler distal kanserlere göre biyolojik olarak daha agresif ve daha kötü prognozludur. Proksimal tümörler; lenf nodu metastazı lenfatik damar invazyonu ve tam kat mide duvarı penetrasyonuna çok fazla eğilimlidir.
- Bazı klinisyenler kardiya kanserlerinde görülen genetik değişikliklerin distal mide kanserlerinde çok özefageal kanserler ile daha benzer olduğunu belirtmekle beraber bu durum her zaman tutarlı bir bulgu değildir (37-39).
- Bütün bu gözlemler neticesinde proksimal kanserlerin distal kanserlerden tamamen farklı bir alt grubu temsil ettiği düşünülmüştür (40).

Proksimal ve distal kanserlerde eksprese olan bazı spesifik müsin fenotiplerinin beklenen biyolojik davranışı sağladığı düşünülmektedir (41). Ancak prekanseröz süreç esnasında müsin ekspresyonu değişkenlik gösterebilir. Komplet metaplazide MUC2 (intestinal bir müsin) baskın iken, daha sonraları ortaya çıkan inkomplet metaplazide MUC5 AC (gastrik müsin) ve kolonik tipte müsinlerde eksprese olurlar (42).

Histolojik görünüm: Dünya Sağlık Örgütü histolojik olarak intestinal tip kanserleri tübüler, papiller, müsinöz olarak sınıflamıştır (Tablo 1). Nadiren adenoskuamöz histoloji gözlenmiştir. Bazı intestinal tümörler tübül yapıları oluşturmazlar ve hücresel yapıları solid agregatları oluşturur. Bu herhangi bir polarite ve gland yapısı oluşturmayan hücre tabakalarına neden olan multipl hücre adezyonlarına solid tümörler denir (34).

Tablo 1 WHO Mide Tümörlerinin Histolojik Sınıflaması

EPİTELYAL TÜMÖRLER	NON-EPİTELYAL TÜMÖRLER
1-İntraepitelyal neoplazi-adenoma 2-Karsinoma -Adenokarsinoma -İntestinal Tip -Diffüz Tip -Papiller Adenokarsinom -Tübüler Adenokarsinom -Müsinöz Adenokarsinom -Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom -Adenoskuamöz Karsinom -Skvamöz Hücreli Karsinom -Küçük Hücreli Karsinom -Andiferansiye Karsinom 3-Karsinoid (İyi Diferansiye Endokrin Karsinom)	-Leiyomyoma -Schwannoma -Granüler hücreli tümör -Glomus tümörü -Leiyomyosarkoma -Gastrointestinal Stromal Tümör -Kaposi Sarkomu -Malign Lenfomalar ·Malt lenfoma ·Mantlehücreli lenfoma ·Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma

2.2.2.1.2. Moleküler Patogenez Modelleri

Helikobakter pilori'nin kronik aktif gastritten adenokarsinoma kadar uzanan olayları başlattığına dair birçok ikna edici delil vardır. Hp enfeksiyonu ve mide karsinogenezi arasındaki ilişkiyi gösteren pek çok gözlem mevcuttur.

- Epidemiyolojik çalışmalar ve birçok metaanaliz Hp seropozitifliği ve mide kanseri insidansı arasında çok güçlü korelasyon olduğunu göstermiştir (43).
- Hp kanser veya prekanseröz değişiklikler içermeyen mide mukozasında da histolojik olarak tanımlanmıştır (44).
- Premalign lezyonların, Hp eradikasyonu ile regrese olduğu saptanmıştır (45). Ancak invaziv kansere gidişin engellenebildiği net değildir. Sadece bir randomize kontrollü çalışma ile atrofi ve metaplazi gibi gastrik prekürsör lezyonların oluşmasından önce eradikasyon tedavisinin verilmesinin invaziv kanserden koruduğu gösterilmiştir. (46)

Kesin mekanizması tam olarak bilinmese de, Hp'nin mide kanserini başlatmadaki rolünü açıklamak için bazı hipotezler öne sürülmüştür. Karsinogenezin başlangıcı, Hp enfeksiyonuna karşı inflamatuvar hücrelerden salınan indüklenbilir nitrik oksit sentaz (iNOS) tarafından oluşturulan oksidatif strese bağlanmıştır (47-49). Hp'nin zincirleri arasındaki farkın da virülans ve doku hasarı ile ilişkisinin olabileceği öne sürülmektedir (50-51). Zincir farklılıkları göz önünde tutularak 7 farklı Hp prototipi tanımlanmıştır. Afrika'dan elde edilen suşlar Asya ve Avrupa suşlarına göre çok daha az ciddi histopatolojik lezyonlara neden

olurlar ve DNA hasarına neden olabilecek proteinleri daha az eksprese ederler, bu mekanizmayla Afrika'daki Hp enfeksiyonu sıklığının yüksek olmasına rağmen mide kanseri sıklığının daha az olması açıklanabilir (52).

2.2.2.1.2.1. Genetik Anormalliklerin Sıralı Olarak Birikimi

Preneoplastik kaskatın değişik evrelerinde birçok gen değişiklikleri tanımlanmış olmakla beraber bu değişiklikler belirli bir sıralamayı takip etmezler. Bazı değişiklikler erken preneoplastik lezyonlarda görülürken ilerlemiş lezyonlarda görülmezler. Genetik anomaliler şu şekilde gruplanabilirler: Onkogenler, tümör supresör genlerde mutasyon, hücre siklüs düzenleyici proteinlerde mutasyonlar, epigenetik değişiklikler (Tablo 2).

Tablo 2 Mide Kanseri İlişkili Genetik Değişiklikler

Onkogenler	K-RAS, C-MET,
Tümör Baskılayıcı Genler	TP53, TP73, APC (Adenomatous polyposis coli), TFF (trefoil factor family), DCC, FHIT (fragile histidine triad)
Hücre Siklüs Düzenleyiciler	Siklin E ve Siklin bağımlı kinaz inhibitörü-1b (SDCI-1B)
Epigenetik Değişiklikler	DNA Gen Metilasyonu

Onkogenler: Birçok onkogen karsinogenezin farklı evrelerinde gösterilmiştir. Örneğin K-Ras mutasyonunun her evrede (invaziv kanser, metaplazi, displazi) görülebilmesi karsinogeneze erken safhada katıldığını düşündürür. C-met onkogeni ise sürecin ileri evrelerinde prezante olan vakalarda gösterilmiştir. İn vitro olarak Hp kaynaklı *cag-A*'nın bu genle ilişkili olduğu gösterilmiştir (53).

Tümör baskılayıcı genler: intestinal tip kanserlerin % 50' si bu genlerde değişiklikler içerir. p53 gen anomalileri mekanizması net olmamakla birlikte Hp ilişkili kronik gastrit intestinal metaplazi ve displazide gösterilmiştir (53). p73 tümör baskılayıcı geninde metilasyon, EBV ilişkili mide kanserlerinde gösterilmiştir (54). APC (*Adenomatöz poliposis koli*) geninde mutasyonlar intestinal tip kanserlerde diffüz tipe göre yaklaşık 3 kat daha fazla görülür (% 33-13) bu genetik değişiklik Hp ilişkili displazi ve intestinal metaplazide gösterilmiştir (55).

Hücre siklüs düzenleyici proteinler: Siklin E aşırı ekspresyonu mide kanserinde sık saptanır ve tümör agresifliği ve displaziden dönüşümde rol oynadığı düşünülür. Siklin bağımlı kinaz inhibitörü-1B'nin azalmış ekspresyonu da mide kanseri ilişkilidir (56).

Epigenetik olaylar: DNA metilasyonu gibi epigenetik olaylar genlerin hatalı ya da eksik ekspresyon yapmalarına neden olarak karsinogeneze neden olabilmektedir.

Metilasyonun miktarı önemlidir ve Hp enfeksiyonuyla metilasyon seviyesinin arttığı enfeksiyon kontrol altına alınca da, metilasyonun da ortadan kalktığı gösterilmiştir (57).

2.2.2.1.2.2. Beta-Katenin / WNT sinyali

Malign hücrelerde normal hücrelerden farklı bazı moleküler anormallikler saptanmıştır. En büyük anormallik *beta-katenin* ekspresyonundadır. Beta-katenin, embriyogenez sırasında morfogenezi düzenleyen Wnt sinyal yolağının kritik öneme sahip bir bileşenidir. *Beta-katenin* normal mukoza ve iyi diferansiye tümörlerde hücre membranına bağlı halde bulunarak hücreler arası bağlantı komplekslerinin bir bileşenini oluşturur. Bu kompleksler; hücreler arası adezyonu ve hücre polaritesini sağlayarak normal tubuloglandüler formasyonun devamını sağlar. Beta-katenin mutasyonu mide kanserinde wnt sinyal yolağının aktivasyonunun çok sık saptanan nedenidir. Bu yolağın mutajenik beta-katenin ile uygunsuz aktivasyonu sitoplazmik ve nükleer süreçleri tetikleyerek sonuç olarak proliferasyon, anjiogenez, tümör invazyonu ve metastaza yakınlık yaratır (58).

2.2.2.1.2.3. Kemik İliği Kaynaklı Hücrelerin Göçü

Gastrik prekanseröz kaskatta epitelyal hücrelerin anormal fenotip göstererek intestinal epitele benzediği açıklanır. Bu anormal hücrelerin kaynağı olarak da normal mide mukozasında replikasyon yeteneğine sahip tek bölge olan glandın isthmus bölgesindeki gastrik kök hücre gösterilir. Ancak önemli bir gözleme göre bu anormal hücreler midenin kendisinden değil mideye affinitesi olan kemik iliği kökenli kök hücrelerden kaynak aldığı belirtilir. Bu hücrelerin Hp varlığında gastrik epitelyal hücrelere diferansiye olduğu öne sürülmüştür (59).

2.2.2.2. Diffüz Tip Kanserlerin Patolojisi

İntestinal tip kanserler gibi diffüz tip kanserler de Hp enfeksiyonu ile tetiklenebilir ancak bu iki varyant arasında önemli farklar mevcuttur. İntestinal tip kanserde görülen preneoplastik kaskat diffüz tip kanserde görülmez. Diffüz tip kanserler karakteristik olarak yüksek derecede metastatik, hızlı hastalık progresyonu ile kötü prognozlu olma eğilimlidirler. Diffüz tip kanserler bazen özefagus alt ucu ve duodenumu bile kapsayacak şekilde mide duvarını invaze etmeye yakınlığı vardır (60). Bazen linitis plastika adı verilen; mide duvarının tamamını veya büyük kısmını yaygın olarak infiltre ederek sertleşmiş ve kalınlaşmış mide duvarına yol açar.

Histolojik olarak tümör hücresi aşırı miktarda müsin yüklü bir sitoplazmaya sahipse çekirdeği kenara iterek, taşlı yüzük hücreli karsinom adı verilen görüntüyü oluştururlar. Uzun süre taşlı yüzük hücreli histolojinin diğer histolojilerden farklı olarak tek başına kötü prognostik faktör olduğu düşünüldü (61). Şu an ise bazı çalışmalar gösterdi ki taşlı yüzük

hücreli karsinom ileri evre hastalık ile prezentasyonla ilişkilidir. Hastalığın evresiyle düzeltme yapılırsa taşlı yüzük hücreli karsinomun daha kötü prognoz getirmediği belirtilmektedir. (62)

2.2.2.2.1. Moleküler Patogenez

İntestinal tip mide kanserinin altında yatan kompleks ve az anlaşılmiş karsinogenez sürecinin aksine diffüz tip kanserde defektif hücrelerarası adezyonlar şeklinde kesin bir moleküler anormallik gösterirler. Çoğu zaman bu anormalliğin nedeni hücre adezyon proteini olan *e-cadherin*'in azalmış ekspresyonudur (63). Bu proteini kodlayan *CDH 1* genini inaktive eden durumlar çeşitlilik göstermekle birlikte; promoter bölge hipermetilasyonu, mutasyonlar ve heterozigosite kaybı olarak örneklendirilebilir (64). *Cdh1* geninde mutasyonla otozomal dominant olarak ortaya çıkan herediter diffüz mide kanseri sendromu da multifokal kötü prognozlu diffüz tipte kanser olarak mutasyondan etkilene her bireyde % 80 kesinlikle ortaya çıkar. Bu vakalarda profilaktik gastrektomi önerilmektedir. Ayrıca etkilenen kadın hastalarda artmış meme kanseri riski de söz konusudur (65).

2.2.2.2.2. Preneoplastik Lezyonlar

İntestinal tip kanserlerin aksine diffüz tip kanserlerde Hp ilişkili olmalarına rağmen net olarak tanımlanmış prekanseröz lezyonlar yoktur. Herediter diffüz mide kanseri vakalarının profilaktik olarak çıkarılan spesimenlerinde glandların bazalinde in situ karsinom olarak adlandırılan taşlı yüzük hücrelerine rastlanmıştır. Hp'nin bu ailesel sendromla herhangi bir ilişkisi yoktur ancak sporadik vakalarda etkin olduğu düşünülmektedir (66).

2.2.3. Çevresel Risk Faktörleri

Mide kanseri insidansında coğrafi ve etnik farklılıklar olmakla beraber yüksek insidans saptanan bölgeden düşük insidans saptanan bölgeye göç edenlerde zaman içinde insidansın göçmenlerde düşük insidans seviyelerine gerilediği saptanmıştır. Sonuç olarak birtakım çevresel faktörlerin sanıldığından daha fazla rol oynadığı düşünülmüş ve bu yönde birçok çalışma yapılmıştır (12,13).

2.2.3.1. Diyet

Birçok vaka kontrol ve kohort çalışmaları; çok miktarda tuz alan ve geleneksel olarak tuz ile saklanan et, balık, sebze tüketen toplumlarda mide kanseri sıklığının fazla olduğu göstermektedir. 2007'den itibaren de tuz ve tuzda saklanan besinler mide kanserinin muhtemel risk faktörleri arasına alınmıştır (67). Fazla miktarda tuz tüketiminin mide mukozasına zarar vererek karsinogeneze duyarlılığı arttırdığı hayvan deneylerinde de gösterilmiştir (68). Karsinogenezde Hp ve fazla tuz tüketimi arasında potansiyel olarak sinerjistik bir etkileşme olduğu saptanmıştır. (69)

Nitrit ve nitratların da mide kanseri oluşumuna etkili oldukları düşünülmektedir. Nitritler amin ve amidler ile birleşerek nitrozamin ve nitrozamidleri meydana getirirler. Bu maddelerin artışının hipoklorhidri ve artmış mide pH'sı ile birlikte olduğu bildirilmiştir. Bu maddelerin hayvanlarda kanserojen olduğu gösterilmiştir. Nitratlar kurutulmuş tahıllarda ve gıda koruyucularında bulunmaktadır. Nitritler bu gıdalar ile alınmakla birlikte genellikle nitratlardan oluşmaktadır (70).

Özellikle meyve, sebze tüketimini mide kanserine karşı koruyucu etkisi olduğu kabul edilmektedir. Yapılan birçok vaka kontrollü çalışmalarda çok tüketenlerde aza tüketenlere oranla % 30-40'lara varan risk azalması olduğu gösterilmiştir. Özellikle narenciye az tüketilmesi mide kanseriyle güçlü ilişkili olduğu görülmüştür (71). Meyve, sebzelerin sağladığı koruyucu etkinin özellikle sahip oldukları C vitamini sayesinde nitrat bileşenlerinin oluşumunu azaltmasına bağlanmaktadır. Bu etkiyi çiğ sebzelerin sağladığı gösterirken pişmiş sebzelerin benzer koruyucu etkiyi sağlamadığı görülmektedir (72). Tahıl liflerinin ise özellikle diffüz tip kanserlerde güçlü bir koruyucu etkiye sahip olduğu prospektif bir çalışmayla gösterilmiştir (73).

2.2.3.2. Obezite

Aşırı vücut ağırlığı artmış mide kanseri riskiyle ilişkilidir. 9492 mide kanseri vakasının incelendiği bir metaanalizde beden kitle indeksinin 25'ten büyük olması ile tanımlanan artmış vücut ağırlığının mide kanseri riskinde artmayla ilişkili olduğu ve artan BMI değeri ile birlikteliğin daha da kuvvetlendiği belirtilmiştir (74).

2.2.3.3. Sigara

Mide kanseri ile sigara arasındaki bağlantı çok belirgin değildir. Sigara içiminin mide kanserinin arttırdığını ve bunun tütün yüküne bağlı olduğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır. 42 çalışmayı içeren bir metaanaliz sonucunda erkeklerde daha fazla olmak üzere riskin 1.53 kat arttığı gösterilmiştir (75).

2.2.3.4. Helikobakter Piloni

Helikobakter pilori, Dünya Sağlık Örgütü tarafından kesin karsinojen olarak kabul edilmiştir. İntestinal tip kanserler atrofiden, başlayıp metaplazi, displazi ve karsinom şeklinde ilerleyen kaskadın son halkası olarak kabul edilmiştir. Bu tipin en sık nedeni Hp'dir. Aşırı tuz tüketimi mukozal hasar yaparak inatçı Hp enfeksiyonlarına zemin hazırladığı ve bu 2 faktörün sinerjistik etkisiyle kansere gidişin hızlandığı bildirilmektedir (76). Düzenli non-steroid antiinflamatuvar ilaç kullanan ve Hp ile enfekte hastalarda distal mide kanseri sıklığının daha az olduğu retrospektif bir çalışmada bildirilmektedir (77).

2.2.3.5. Epstein-Barr Virüs

Epstein-Barr virus enfeksiyonu nazofaringeal karsinom başta olmak üzere birçok malignensi ile ilişkili bulunmuştur. Kore’de yapılan bir çalışmada mide kanseri hastalarının % 13’ünün tümör hücrelerinde EBV varlığına rastlanmıştır. Tam mekanizması kesin olmamakla beraber EBV’nin DNA metilasyonu ile mutajen etki göstererek kanserogeneze yol açtığı düşünülmektedir. Klinikopatolojik olarak EBV ilişkili mide kanserleri daha iyi seyirlidir ve daha az metastaz eğilimi göstermektedir (78).

2.2.3.6. Alkol

Alkol tüketimi ile mide kanseri riski arasında tutarlı bir ilişki saptanmamıştır. Hatta Avrupa’da yapılan bir çalışmada günde bir bardak şarap tüketiminin mide kanserlerinden koruyucu olduğu bildirilmektedir (79).

2.2.3.7. Sosyoekonomik Durum

Distal bölgeyi tutan mide kanseri riski düşük sosyoekonomik durumdaki popülasyonlarda 2 kata kadar artarken, proksimal mide kanserleri yüksek sosyoekonomik durumdaki popülasyonda daha sık görülür (80).

2.2.3.8. Geçirilmiş Mide Cerrahisi

Mide cerrahisinden sonra mide kanseri riskinde yıllar içinde artan özellikle 15-20 yıllar civarında ortaya çıkan risk artışı söz konusudur. Tersmette ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada riskin 1,5-3,0 kat arttığı rapor edilmiştir. Yapılan cerrahi tekniğin tipi ve takip süresinin önemlidir. *Billroth1* (gastrojejunostomi) prosedürünün, *Billroth 2* (gastro-duodenostomi) prosedürüne göre daha fazla risk taşıdığı görülmüştür. Kesin nedeni bilinmemekle beraber alkalen safra reflüsünün patolojide rol oynadığı düşünülmektedir (81).

2.2.3.9. Üreme Hormonları

Mide kanseri dünya genelinde kadın cinsiyette daha az sıklıkta görülmektedir. Menopoz yaşının geç olması ve fertil olan çağın uzunluğu (en az 30 yıl) gibi faktörlerin azalmış mide kanseri riskine eşlik ettiğini gösteren çalışmalar üreme hormonlarının koruyuculuğu olduğunu düşündürmektedir (82).

2.2.4. Hasta İlişkili Risk Faktörleri

2.2.4.1. Kan Grubu

Genetik faktörlerin rolü ilk olarak kan grupları ve kronik gastrit ile yapılan çalışmalarla ortaya çıkmıştır. A kan grubuna sahip bireylerde diğer major kan gruplarına göre % 20 daha fazla mide kanseri olduğu gösterilmiştir. Benzer oranda pernisiyöz anemi sıklığı da bu bireylerde daha fazladır. Bu ilişkinin kan grubu antijeninin direkt kendisi ile değil o antijenlerle ilişkili genler aracılığıyla olduğu düşünülmektedir (83).

2.2.4.2. Ailesel Predispozisyon

Mide kanserinin genetik yatkınlığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Bazı ailelerde altta yatan genetik temel açıklanamamakla beraber, kesin risk faktörleri tanımlanmış aileler vardır. Bazı çalışmalar aile bireyleri arasında Hp sıklığının artmış olmasının bu durumu yarattığını gösterse de vaka kontrollü bir çalışmada aile öyküsünü Hp'den bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (84). Başka bir vaka kontrollü çalışmada Hp ve diğer risk faktörleri kontrol altındayken ailede birinci derece akrabada mide kanseri olması kadınlarda anlamlı şekilde artan riskle beraber iken erkeklerde riskin artmadığı gösterilmiştir (85). Ayrıca mide kanserinin herediter nonpoliposis kanser sendromu, *Li fraumeni* sendromu, *Peutz-Jeghers* sendromu, herediter diffüz gastrik kanser sendromu gibi çeşitli kalıtsal kanser sendromlarında görülen varyasyonları olduğu da bilinmektedir. Ancak bu sendromlar çok nadir görülmektedir (39).

2.2.4.3. Genetik Polimorfizm

Mide kanseri ile ilişkili değişik genetik polimorfizmler tanımlanmıştır. İnterlökün 1 beta, Hp enfeksiyonuna yanıtta proinflamatuvar bir belirteç olarak çok önemlidir ve onu kodlayan gendeki tanımlanmış çeşitli polimorfizmler mide kanseri riskinde artışa sebep olur. Metilen tetrahidofolat reduktaz ve interferon gama reseptör geninde de aynı şekilde tanımlanmış polimorfizmler mevcuttur (86).

2.2.4.4. Mide Polipleri

Mide polipleri farklı bir endikasyonla yapılan mide endoskopisi esnasında rastlantısal olarak saptanan herhangi bir klinik semptomaya yol açmayan poliplerdir. Yine de saptanmış olmaları bazı türlerinin kansere yakın olması sebebiyle önemlidir. Mide polipleri genel olarak hiperplastik ve adenomatöz polip olarak ikiye ayrılır. Genel olarak hiperplastik poliplerden kanser gelişmeyeceği kabul edilse de 1,5 cm'den büyük hiperplastik poliplerde karsinom riski artmaktadır. Mide adenomlarının 2 cm'den büyük olması durumunda karsinom riski taşır. Gastrik adenomlardaki malignite riski çeşitli çalışmalarda farklı olarak bildirilmiştir. Bildirilen en yüksek risk % 11'dir (87). Hipertrofik gastropati (menetrier hastalığı) ile mide kanseri sıklığında artış olduğu bu hastaların % 10'unun mide kanserine ilerlediği saptanmıştır (88).

2.2.4.5. Mide Ülseri

Benign mide ülserleri ve mide kanseri arasındaki ilişki muhtemelen Hp gibi ana risk faktörleri ile ilişkilidir. Japonya da peptik ülserli Hp eradikasyon tedavisi almış 1120 hastayla yapılan bir çalışmada ortalama 3,4 yıllık izlem sonunda mide kanserinin sadece mide ülserli hastalarda geliştiği ancak duodenal ülserli hastalarda gelişmediği saptanmıştır. Mide kanseri

gelişen hastaların ise çoğunlukla persistan Hp enfeksiyonu geçiren hastalar olduğu görülmüştür (89).

2.2.4.6. Pernisiyöz Anemi

Pernisiyöz anemi pariyetal hücrelere karşı gelişen otoantikörlerle karakterize otoimmün atrofik gastritin bir sekeli olarak kabul edilir. Özellikle intestinal tip kanserlerde artmış risk ile birlikte. Çeşitli araştırmalarda 2- 6 kat artan riskten bahsedilir (90).

Tablo 3 Mide Kanserinde Risk Faktörleri

Genetik ve Moleküler Biyoloji	Hereditör mide kanseri
	Hereditör non-polipozis kolorektal kanser birlikteliği
	Familiyal adenomatöz polipozis koli ve mide kanseri birlikteliği
	Li- Fraumeni sendromu
	A kan grubu
	Genetik anormallikler ve moleküler biyoloji
Çevresel Faktörler	Hp enfeksiyonu
	Diyet: Aşırı tuz alımı (tuzlu, turşulu yiyecekler), nitrat/nitrit, N-nitrozo bileşikleri, heterosiklik aminler, diyetle taze meyve, sebze, A ve C vitamin eksikliği, dondurulmuş gıdalar
	Yaşanılan fiziksel çevre
	Düşük sosyoekonomik durum
	Sigara içimi
	Meslek
	Epstein-Barr virüs enfeksiyonu
	Radyasyona maruz kalma
Predispozan Durumlar	Kronik gastrit, özellikle atrofik gastrit (intestinal metaplazi esliğinde veya olmaksızın)
	Pernisiyöz anemi
	İntestinal metaplazi
	Gastrik adenomatöz polip (>2 cm)
	Post-gastrektomi remnant mide
	Gastrik epitelyal displazi
	Menetrier hastalığı (hipertrofik gastropati)
	Kronik gastrik ülser
Barrett özefagusu (kardiya ve gastroözofageal bileşke kanserleri)	

2.3. KLİNİK BULGULAR

Mide kanserli hastaların çoğu tanı anında semptomatik ve tedavi edilemez evrededir. Hastaların yarısı lokorejyonel sınırların dışına taşmıştır ve bunların da ancak yarısı cerrahi olarak çıkarılabilecek düzeydedir. Cerrahi olarak tedavi edilebilir erken evre kanserler ise asemptomatiktir ve sıklıkla tarama esnasında saptanırlar.

Kilo kaybı ve karın ağrısı ilk olarak en sık saptanan semptomlardır (Tablo 4). Kilo kaybı artan katabolizmadan ziyade bulantı, kusma, disfaji ve karın ağrısına bağlı yetersiz kalori alımına bağlıdır. Erken evre hastalarda karın ağrısı epigastrik bölgede daha hafif ve belirsiz iken ilerleyen evrelerde daha belirgin hale gelir. Proksimal mide kısımlarını ve gastroözofageal bileşkeyi tutan kanserlerde ise disfaji daha sık görülmektedir. Bulantı ve

erken doyma ise tümör kitlesine ve diffüz tip karsinomlarda linitis plastikayla giden hastalarda mide esnekliğinin azalmasına bağlı sıklıkla görülen semptomlardır. Distal bölge tümörleri de mide çıkışında darlığa yol açarak benzer semptomlarla başvururlar. Demir eksikliği olan veya olmayan gizli gastrointestinal kanama hastalar da sık görülür. Epigastrik bölgede ele gelen kitle olması en sık fizik muayene bulgusudur ve ileri evre hastalığın habercisidir (91). Psödoakalazy sendromu, *Auerbach pleksusuna* doğru lokal yayılım veya kitle basısına bağlı olarak gastroözefageal bölge tümörlerinde görülebilir. Bu nedenle akalazy semptomlarıyla gelen yaşlı hastalarda ayırıcı tanıda mide kanseri göz önünde bulundurulmalıdır (92). Hastaların yaklaşık % 25'i mide ülseri öyküsüne sahiptir. Bu nedenle mide ülserli hastalara ülser tamamen iyileşene kadar izlenmeli iyileşme olmazsa rezeke edilmelidir (91).

Bu tanımlanan semptomlar dışında tümörün direkt yayılımı ile ilgili nadir görülebilecek semptomlar mevcuttur. Örneğin duvarı tam kat aşarak kolona invaze olan tümörlerde gastrokolik fistül nedeniyle fekaloid tarzda kusma ve sindirilmemiş besin içeren dışkılama görülebilir. Aynı şekilde kolonik tıkkama bulguları da görülebilir.

Hastalar uzak metastaza bağlı semptomlarla da başvurabilir. En sık metastatik yayılım karaciğer peritoneal yüzey ve lenf nodları iken daha az sıklıkta over, merkezi sinir sistemi, kemik ve yumuşak doku olarak bilinir.

Mide kanseri lenfatik yolla yayılabildiği için fizik muayenede bazı özel durumlarda saptanır; sol supraklavikular lenf nodu (*Virchow* nodülü) metastatik hastalığın en sık fizik muayene bulgusudur. Aynı şekilde periumblikal nodül (*Sister-Mary* nodül) ve sol aksiller nodül (*İrish* nodül) özellikli fizik muayene bulgularıdır.

Peritoneal yayılım ise overde büyüme ile (*Krukenberg* tümörü) veya rektal muayenede *cul de sac*' da kitle ile başvurabilir. Assit peritoneal yayılımda sık rastlanır. Ele gelen karaciğer kitleleri saptanabilirken, metastatik karaciğer hastalığı diffüz veya multifokal olabilmesine rağmen her zaman serum transaminaz ve alkalen fosfatazda yükseklikle seyretmez ve sarılık, karaciğer yetmezliği gibi durumlar preterminal evreden önce çıkmaz (93).

İlk başvuruda paraneoplastik fenomenlere bağlı semptomlar nadiren görülür. Dermatolojik olarak aniden ortaya çıkan deri kıvrımları üzerinde lokalize siyah renkli kadifemsi döküntüler olarak tariflenebilecek; *diffüz seboraik keratoz* ve *acantosis nigricans* bunlara örnek verilebilir. Başka neoplastik anormalliklerde görülebilir; mikroanjyopatik hemolitik anemi, membranöz nefropati, hiperkoagulabilite durumları ve poliarteritis nodosa bunlar nadiren ilk başvuruda saptanabilecek durumlardır (94).

Tablo 4 Mide Kanseri Başvuru Semptomları

SEMPTOM	YÜZDE
Kilo Kaybı	62
Karın ağrısı	52
Bulantı	34
Disfaji	26
Melena	20
Erken doyma	18
Ülser tipi ağrı	17

2.4. TANI YÖNTEMLERİ

Geçmişte dispeptik şikâyetleri olan hastalara baryumlu üst gastrointestinal sistem çalışmaları kullanılmıştır. Fakat günümüzde endoskopik yöntemlerle hem lezyonun direkt görülebilmesi hem de biyopsi alınabilmesi ilk tercih edilen yöntemin endoskopi olmasına neden olmuştur. Tedaviye cevap vermeyen inatçı dispepsilerde, orta yaş üstünde, anemi belirgin kilo kaybı gibi durumlarda mutlaka endoskopi yapılmalıdır. Mide kanserinde biyokimyasal testler normal olabilir ancak gizli kanama nedenine bağlı kan kaybı nedeni ile demir eksikliği anemisi siktir. Karaciğer tutulumuna bağlı olarak karaciğer enzimlerinde yükselme, assit ve peritoneal tutulum da varsa albüminde düşme görülür. İleri derece karaciğer tutulumlarında üre ve karaciğer enzimleri de düşer (95).

Mide kanseri için bilinen bir serum tümör belirteci yoktur. CEA yaygın mide kanserinde ve tedavi sonrası hastalığın ilerleyişinde kullanılabilecek bir belirteç gibi gözükmektedir. İlerlemiş hastalığı olan olguların yaklaşık % 30'unda CEA serum seviyeleri yükselir. Mide kanserli olguların % 20-60'ında CEA, % 25-50'inde, CA19.9 ve % 35'inde CA 72. 4 yükselir. Byrne ve arkadaşları, mide kanserinde CA 72-4'ün, CEA ve CA19. 9'dan daha duyarlı olduğunu ve hastalık evresini ve aktivitesini daha iyi yansıttığını bildirmektedirler (96).

2.4.1. Endoskopi

Tümörün varlığı ve yerleşimi araştırılırken şüpheli lezyonlardan biyopsi alma olanağını vermektedir. Lazer ablasyon, stentleme, dilatasyon gibi palyatif işlemlerde kullanılabilir. Tümörün tipi, büyüklüğü, obstrüksiyona yol açıp açmadığını belirlemek için üst GİS endoskopisine ihtiyaç vardır.

Endosonografi ultrasonografi (EUS) ile 3 mm'den büyük perigastrik lenf gangliyonları saptanabilmektedir. EUS ile tümörün invazyon derinliği net olarak ortaya konabilir. Tümörün invazyon derinliği, evre ve prognozla direkt ilişkilidir. EUS'nin tümör ile fibrotik doku arasında ayrımı net yapamaması kısıtlılığını oluşturmaktadır (97).

2.4.2. Bilgisayarlı Tomografi

Gereksiz laparotomilerin engellenmesi amacıyla, yeni tanı almış tüm mide kanserlerinde abdominopelvik BT çekilmesi şarttır. Üst mide kanserlerinde toraks BT de önem kazanır. BT'nin uzak metastaz ve asit saptanmasında rolü tartışılmaz ancak BT'nin kısıtlı olduğu bazı durumlar vardır. Özellikle 5 mm'nin altındaki metastazları saptamada etkinliği azdır. Lenf nodu tutulumunu belirlemedeki oranı % 25-86 civarındadır. Erken evre mide kanseri tespitinde BT nin yeri yoktur (97).

2.4.3. Peritoneal Sitoloji

Periton sıvısının analizi ile gizli peritoneal karsinomatozis saptanabilir. Bu yüzden bazı ekoller preop dönemde periton sıvısını analiz edilmesini önermektedir. Yapılan pek çok çalışmada, pozitif peritoneal sitolojisi olan hastanın prognozunun büyük metastazları olan hastalarla eş olduğu (3-9 ay) saptanmıştır. Pozitif sitoloji varlığı genellikle inoperabilite kriteridir. Fakat bazı ekollere göre neoadjuvan tedavi sonrasında, peritoneal sitolojinin tekrar değerlendirmeye tabi tutulması gerektiği savunulmaktadır (97).

2.4.4. Laparoskopi ve Laparoskopik Ultrason

BT'nin etkisiz kaldığı durumlarda laparoskopi evrelemede tamamlayıcı rol oynar. Laparoskopi esnasında tüm peritoneal yüzey ve karaciğer gözlemlenir. Laparoskopinin diğer bir kullanım alanı ise irrezektabl görülen hastaları neoadjuvan tedavi sonrası operabilitenin saptanmasıdır. Amerikan Ulusal Kanser Birliği lokorejyonel mide kanserli hastalarda operasyon öncesinde laparoskopik evrelemeyi önermektedir. Laparoskopik ultrason ek teknik teçhizat ve cerrahi deneyim gerektirdiğinden ve henüz tek başına helikal BT ve laparoskopi üzerine etkinliği tespit edilmediğinden rutin uygulanmamaktadır (97).

2.4.5. Lenfatik Haritalama

Malign melanom ve meme kanserlerinin tersine, mide kanserlerinde atlayıcı (skip) metastazların % 15 oranına çıkması bekçi lenf nodu biyopsi çalışmalarını etkisiz kılmaktadır (97).

2.4.6. PET BT

Hücrelerin florodeoksiglukozu, farklı metabolik etkinlikleri nedeniyle değişen miktarlarda almasına dayalı çalışan PET çalışmaları mide kanserinde evreleme aracı olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu teknik ile BT' de saptanamayan özellikle abdomen dışı metastazlar ve neoadjuvan tedavinin etkinliği saptanabilir. PET'in en önemli dezavantajı pahalı bir yöntem olmasıdır. Ek olarak PET'in diğer evreleme araçlarına bir üstünlüğü tespit edilememiştir (97).

2.4.7. CEA

Erken evre mide kanserlerinde genelde CEA normal seviyelerde olduğundan bir tarama aracı olarak kullanılmamaktadır. Mide kanserli olguların sadece % 30'unda CEA yüksekliği izlenir. Ancak CEA' nın nüks tümörlerde ve tedaviye yanıtı değerlendirmede etkinliği ispatlanmıştır (97).

2.5. PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Mide kanserli olgularda tedavi sonrası yaşam süresi ile ilişkili çok sayıda faktör vardır. Yaşam süresinde belirgin bir düzelmeye olmamasının nedeni ise hastaların büyük çoğunluğunun geç dönemde (Evre III ve evre IV) teşhis edilmesidir (92,93). Mide kanserinde en önemli prognostik faktör R0 rezeksiyondur. Ayrıca tümörün anatomik yayılımı ve evresi diğer önemli faktörleri oluşturmaktadır (94).

2.5.1. Hasta İle İlişkili Faktörler

Yaş: Mide kanseri daha çok ileri yaş grubunda meydana gelmektedir, genellikle 60 yaşın üzerinde pik yapmaktadır (95). Yapılan çalışmalarda mide kanserli hastaların genç ve ileri yaş gruplarında makroskopik tip, evre, rezektabilite ve kürabilite yönünden anlamlı bir farklılık tespit edilmemiş, dolayısıyla prognostik faktör olarak yaşın önemli olmadığı sonucuna varılmıştır (96).

Cinsiyet: Mide kanseri erkeklerde kadınlara oranla 2 kat fazla görülmektedir. Mide kanseri için insidansın erkeklerde daha yüksek olduğu bilinmektedir (97). Ancak yapılan çalışmalarda cinsiyetin prognoza etkisi nadir olarak saptanmıştır (98).

Obezite: Obez kişilerdeki karsinojenik etkinin mekanizması açık değildir. Aşırı vücut ağırlığı artmış mide kanseri riskiyle ilişkilidir. 9492 mide kanseri vakasının incelendiği bir meta analizde beden kitle indeksinin 25' ten büyük olması ile tanımlanan artmış vücut ağırlığının mide kanseri riskinde artmayla ilişkili olduğu ve artan BKİ değeri ile birlikteliğin daha da kuvvetlendiği belirtilmiştir (74).

Kan grubu: O grubuna göre A kan grubu bireylerde mide kanserinin daha sık görüldüğü bilinmektedir. 5-yıllık yaşam süresi sırasıyla % 9'a karşı % 19 olarak A kan grubuna sahip olgularda O grubuna göre daha iyidir (83).

Laboratuvar parametreleri: Mide kanserli hastalarda preoperatif albumin ve hemoglobin seviyelerinin düşük olmasının prognozu olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Ayrıca hastanın genel durumunun ve ek morbiditelerin hasta ilişkili bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmektedir. Anemi, yaş, kilo kaybı, ağrı varlığı gibi diğer faktörlerin önemli olmadığı da vurgulanmıştır (98).

2.5.2. Tümör İle İlişkili Faktörler

Makroskopik Tip: Ülser lezyonların ağrı ve kanamaya neden olması nedeniyle erken teşhis edilmesi prognozun iyi olmasında etkili bir faktördür. Ülseratif kanserlerin prognozunun daha iyi, infiltratif tip kanserlerin prognozunun daha kötü olduğu bildirilmektedir (98).

Tümörün Büyüklüğü: Küçük olan tümörler daha iyi prognoza sahiptir. Bunun daha çok invazyon derinliği ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yokuta ve arkadaşları 697 hastayı içeren retrospektif çalışmada prognoz ile ilişkisini değerlendirmiş. Tek değişkenli analiz sonuçlarında tümör çapı prognostik bir faktör olmakla beraber, çok değişkenli analizde tümör çapı prognostik faktör olarak bulunmamıştır (99).

Tümör lokalizasyonu: Proksimal bölgeye yerleşen tümörlerin çoğu ileri evre tümörlerdir ve distal bölge tümörlerine göre prognozları daha kötüdür. Proksimal bölge tümörlerinin daha kötü diferansiye olması ve mediastinal ve periözofagiyal lenfatik yayılım yapma eğilimleri, tanının daha ileri evrede konulmasına bağlanmıştır. Proksimal mide kanserli hastaların rezeke edilmesi de anatomisinden dolayı aşırı derecede zor, tehlikeli ve standart cerrahi yöntemlerine sıklıkla uymamaktadır. Gerçekten yapılan çalışmalarda proksimal mide kanserli hastalardaki postoperatif morbidite ve mortalite oranı distal mide kanserleri ile kıyaslandığında önemli derecede yüksektir. Son yirmi yılda, kardiya ve mide 1/3 üst tümörlerinin insidansında artma gösterilmekle birlikte, antrum (% 50) halen en sık yerleşim bölgesidir. Antral bölge tümörlerinde, pilorik obstrüksiyona bağlı erken teşhis edilmesi, iyi prognoza etkilidir (99).

Evre: Evre, en önemli prognostik ölçüttür. İnvazyon derinliği arttıkça metastaz oranı artmaktadır. Tümörün invazyon yeteneği direk olarak gross görünümü ile ilişkilidir. Polipoid tümörler lümeneye doğru büyüme paterni gösterir, infiltratif tümörlere göre metastaz oranları daha düşüktür, daha iyi prognoza sahiptirler. Bununla beraber günümüzdeki hastaların çoğunun tanı konulduğunda III. ve IV. evrelerde olması prognozu kötü yönde etkilemektedir. Evre IV mide kanserinde 5-yıllık sağ kalım oranı ortalama % 20'nin altındadır. %60'ı tanı konulduğunda evre III ve IV olup radikal cerrahi sansını yitirmiştir. 5-yıllık sağkalım evre IA'da % 90, evre IB'de % 80, evre II'de % 65, evre IIIA'da % 50, evre IIIB'de % 30 ve evre IV de % 5'dir (98).

Histolojik tip ve diferansiyasyon derecesi: Histolojik tip ile prognoz arasındaki ilişki kullanılan sınıflamaların farklılığına bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir. Lauren sınıflamasına göre intestinal tip tümörler diffüz tipe oranla daha iyi prognozludurlar ve iyi diferansiye tümörlerin az diferansiye tümörlere kıyasla prognozları daha iyidir. Bunun yanında histopatolojik derecelenmenin yaşam süresini etkilemekten ziyade rezektabiliteyi etkilediği bildirilmektedir (98).

Lenf nodu tutulumu: Tutulan lenf bezinin bölgesi ve sayısı önemlidir. Lenf nodu (LN) tutulumu sağ kalımı oldukça belirgin şekilde etkilemektedir. 5-yıllık sağkalım LN (-) olgularda ortalama % 50 iken, LN (+) olgularda % 10' a düşer (98). Birçok araştırmada lenf nodu metastazının yanı sıra metastatik lenf nodu sayısının önemi vurgulanmaya başlanmıştır. LN tutulumuyla sağ kalım arasında uyumlu bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (98).

Perinöral invazyon: Tümör müsküler tabakada sınırlı olduğu zaman, perinöral invazyon varlığının prognozu olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir. Tanaka ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada seroza invazyonu olmayan vakalarda perinöral invazyon negatif olguların pozitif olgulara göre anlamlı derecede daha iyi prognoz gösterdiklerini bildirmişlerdir (100).

2.5.3. Tedavi İle İlişkili Faktörler

Cerrahi: Mide adenokanserinde hastaların çoğu ileri evrede yakalandığından küratif cerrahi oranı düşüktür. İlerlemiş kanserde palyatif cerrahi, bypass ameliyatları yapılabilmektedir. Erken mide kanserinin tedavisinde endoskopik mukozal rezeksiyon yöntemi de başarıyla uygulanmaya başlamıştır. R0 rezeksiyonun, yaşam süresini belirlemedeki etkinliğinde şüphe yoktur. Küratif rezeksiyon, en etkili prognostik faktörlerden biri olarak düşünülmektedir. Küratif rezeksiyon yapılan vakalarda ortalama yaşam süresi 35 ile 75 ay arasında değişirken, nonküratif rezeksiyonlarda (R1-R2) ortalama yaşam süresi 7-11 ay arasındadır. Palyatif gastroenterostomi yapılan hastalarda ise 3-5 aydır (101-102).

Lenfadenektomi: Ameliyatı yapan merkez ve cerrahın deneyiminin yaşam süresi üzerine olumlu etkisi olduğu saptanmıştır. D2 disseksiyonun yaşam süresi üzerine etkinliği halen tartışmalıdır (103).

2.6. HİSTOPATOLOJİK SINIFLANDIRMA

Mide kanserleri geçmişten günümüze kadar olan dönemde değişik biçimlerde sınıflandırılmışlardır. Bu sınıflamalar şöyledir;

1. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflaması 2000: Adenokarsinom (intestinal, diffüz), Papiller, Tübüler, Müsinöz, Taşlı Yüzük Hücreli, Adenoskuamöz karsinom, Skuamöz Hücreli Karsinom, Andifferansiye karsinom
- 2- Lauren sınıflaması 1965, (histolojik özelliklerine göre): İntestinal ve Diffüz tip.
- 3-Borrmann sınıflaması 1926, (makroskopik görünümüne göre): Tip I (polipoid), Tip II (fungiform-ülserovejetan), Tip III (ülser), Tip IV (infiltratif).
- 4-Ming sınıflaması 1977, (büyüme patternine göre): Ekspansif ve infiltratif.
- 5-Stout (Tümör Patolojisi Atlası) sınıflaması 1953, (makroskopik görünümüne göre):Ülserovejetan, Penetran yayılan, Yüzeysel yayılan, Linitis plastika, Özgü olmayan tip.

6-Tümör lokalizasyonuna göre: Proksimal ve Distal.

7-İnvazyon derinliğine göre: Erken mide kanseri, İlerlemiş mide kanseri.

8-Differansiasyon derecesine göre: İyi Differansiye, Orta Derecede Differansiye, Az Differansiye.

9-Gastrik Kanser için Japon topluluğu 1981: Papiller, Tübüler, Az Differansiye, Müsinöz, Taşlı Yüzük Hücreli.

2.6.1. Lauren Sınıflaması

1965 yılında ortaya atılan ve kabul gören bu sınıflamaya göre temel olarak tümörler intestinal ve diffüz olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Mide tümörlerinin % 70'i intestinal tiptir. Lauren sınıflamasına göre tümörlerin yaklaşık % 25'i hem intestinal hem diffüz tümör özellikleri içermekte olup bu tümörler diffüz gruba alınmaktadır. Geniş alanda intestinal tip, fokal alanda diffüz tip morfoloji içeren tümörlerde bu sınıflamanın tam anlamıyla uygulanması problem oluşturmaktadır. Üçüncü tip ise morfolojik olarak bu iki gruba alınamayan ve sınıflandırılmayan (*indeterminate*) tümörlerdir (14).

İntestinal tipte Erkek/Kadın oranı 2/1 olup, ortalama görülme yaşı 55'tir. Genellikle lümen içine doğru gelişen ve duvarı infiltre eden kitle oluştururlar. Tipik olarak intestinal metaplazi ve Hp gastriti zemininde gelişirler. Diyet ve çevresel faktörler intestinal tip kanserin etiolojisinde önemli rol alır. Diffüz tipte cinsiyet dağılımı eşit veya hafif kadın üstünlüğü görülmektedir. Hastalar intestinal tipe göre daha genç yaşta olup tanı aldıklarında ortalama yaş 48'dir. İntestinal tipe oranla Hp gastriti ve intestinal metaplazi ile birliktelik düşüktür. Muhtemelen çevresel faktörlerle desteklenmiş genetik etiolojik faktörler tümör oluşumundan sorumludur. Yaşam süresi intestinal tipe göre düşüktür (94,95).

2.6.2. WHO Sınıflaması (2000)

WHO sınıflamasına göre mide kanserleri dört temel gruba ayrılırlar:

2.6.2.1. Müsinöz Adenokarsinom

Tümör içeren alanın yarısından fazlasında ekstrasellüler müsin gölleri bulunur. Dağınık taşlı yüzük hücreleri bulunabilir, fakat bunlar hiçbir zaman baskın düzeyde olmazlar.

2.6.2.2. Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom

Tümör dokusunun yarısından fazlası, izole ya da gruplar oluşturan intrasitoplazmik müsin içeren tümör hücrelerinden meydana gelir. Ancak intrasitoplazmik müsin içermeyen tümör hücreleri de görülebilmektedir. Tümör hücreleri lamina propriayı genişleterek yayılım gösterir. Stromada desmoplazi genellikle belirgindir.

2.6.2.3. Tübüler Adenokarsinom

Tümör dilate, dallanan tübüler, asiniler ve solid yapılar seklindedir, aynı zamanda papiller yapılar da eşlik edebilir. Tümör stromasında belirgin lenfositik infiltrasyon olan az diferansiye ve poligonal tümör hücrelerinin bulunduğu durumlarda medüller karsinom (Lenfoepitelyoma benzeri karsinom) olarak adlandırılırlar.

2.6.2.4. Papiller Adenokarsinom

Tümör fibrovasküler bağ doku çevresinde dizilim gösteren silendirik küboidal hücrelerden oluşan parmaksı çıkıntılar seklindedir. Bazı tümörlerde ise tübüler yapılar eşlik edebilir, bunlar papillotubuler tümör olarak adlandırılır. Nadiren mikropapiller yapı bulunabilir (34).

2.7. MİDE KANSERLERİNİN YAYILIM ŞEKİLLERİ

Mide kanserleri direkt, lenfojen, hematojen, peritoneal yolla olmak üzere genel olarak 4 şekilde yayılım gösterirler;

2.7.1. Lenfatik Yayılım

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

2.7.2. Hematojen Yayılım

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

2.7.3. Direkt Yayılım

Tümörler vertikal olarak mide duvarı boyunca, horizontal olarak ise proksimalde özofagusu, distalde duodenuma doğru yayılım gösterebilirler. Genellikle diffüz tip tümörler duodenuma invazyon gösterirler. Mide kanserleri direkt olarak pankreas, dalak hilusu, transvers kolon, karaciğer hilusu, omentum, diyafram ve karın duvarına yayılım gösterebilir. Özofagusu yayılım gösteren olguların Barret özofagusundan gelişen adenokarsinomlardan ayırımı zor olabilir.

2.7.4. Peritoneal Yayılım

Peritoneal yayılım; assit, omental implant, pelvik *cul de sac* ve bilateral over tutulumu (*Krukenberg* tümörü) şeklinde karşımıza çıkabilir. Peritona yayılım gösteren tümörlerde, assit sıvısının sitolojik incelemesinde sıklıkla malign hücreler saptanır. Genç hastalarda, hem intestinal hem diffüz tip kanserlerde peritoneal yayılım daha sıktır. Tüm mide duvarı boyunca yayılıp serozaya ulaşan tümörler peritoneal yayılım gösterebilirler. Diffüz tip kanserlerde periton yayılımı, intestinal tip'e oranla daha sıktır (104).

2.8. MİDE KANSERİNDE EVRELEME

Mide kanseri evrelemesinde Amerikan Birleşik Kanser Komitesi'nin (AJCC) en son 2010' da güncellediği, TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır (Tablo 5).

Tablo 5 TNM Evreleme Sistemi

1-Primer Tümör: Birincil faktör kanserin mide duvarına penetrasyonunun derecesini gösterir.	
TX	Primer tümör değerlendirilemedi.
T0	Primer tümör mevcut değildir.
Tis	İnsitu Karsinom. Lamina propriaya invazyon göstermeyen intraepitelyal tümör
T1	Tümör lamina propria, muskularis mukoza veya submukozada sınırlıdır.
T1a	Tümör lamina propria veya muskularis mukozada sınırlıdır.
T1b	Tümör submukozada sınırlıdır.
T2	Tümör muskularis propriada sınırlıdır.
T3	Tümör subserozaya penetre olmuş (visseral periton ve komşu yapılara invazyon yok)
T4	Tümör serozayı aşmış. (visseral periton ve komsu yapılara invazyon mevcut.)
T4a	Visseral peritona invazyon mevcut.
T4b	Komsu yapılara invazyon mevcut.
2-Nodal Tutulum: (Bölgesel lenf nodları) Büyük ve küçük kurvatur boyunca bulunan perigastrik lenf nodları, çölyak, splenik, hepatik, sol gastrik arter boyunca uzanan lenf nodlarıdır. Diğer intraabdominal lenf nodları uzak metastaz olarak kabul edilmiştir.	
NX	Bölgesel lenf nodu tutulumu değerlendirilemedi.
N0	Bölgesel lenfnodu metastazı mevcut değildir.
N1	Metastazlı bölgesel lenf nodu sayısı 1-2 arasındadır.
N2	Metastazlı bölgesel lenf nodu sayısı 3-6 arasındadır.
N3	Metastazlı bölgesel lenf nodu sayısı 7 veya daha fazladır.
N3a	Metastazlı bölgesel lenf nodu sayısı 7-15 arasındadır.
N3b	Metastazlı bölgesel lenf nodu sayısı 16 veya daha fazladır.
3-Uzak Metastaz:	
MX	Uzak metastaz değerlendirilemedi.
M0	Uzak metastaz mevcut değildir.
M1	Uzak metastaz mevcuttur.
KLİNİK EVRE	
Evre 0	TisN0M0
Evre IA	T1N0M0
Evre IB	T2N0M0, T1N1M0
Evre IIA	T3N0M0, T2N1M0, T1N2M0
Evre IIB	T4aN0M0, T3N1M0, T2N2M0
Evre IIIA	T4aN1M0, T3N2M0, T2N3M0
Evre IIIB	T4bN0M0, T4bN1M0, T4aN2M0, T3N3M0
Evre IIIC	T4bN2M0, T4bN3M0, T4aN3M0
Evre IV:	Herhangi T, Herhangi N, M1

2.9. MİDE KANSERİNDE TEDAVİ

2.9.1. Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi, mide kanserinde tek potansiyel küratif tedavi yöntemidir. Tümörün komplet rezeksiyonu önerilmekte, ancak hangi operasyon tipinin (geniş lenfadenektomi ile birlikte subtotal veya total gastrektomi) uygulanacağı halen tartışma konusudur. Cerrahinin primer amacı; cerrahi sınırlarda tümör saptanmayacak şekilde, tümörün tamamen çıkarılmasıdır (R0 rezeksiyon). Ancak sadece % 50 hastada R0 rezeksiyon sağlanabilmektedir (105-106). Rezeksiyon sınıflamasının tanımı:

- R0: Hastalığın makroskopik ve mikroskopik olarak komplet rezeksiyonu
- R1: İnkomples rezeksiyon (mikroskopik olarak reziduel hastalık kalması)
- R2 : İnkomples rezeksiyon (uzak metastaz olmadan makroskopik olarak reziduel hastalık kalması) (107).

Non-küratif rezeksiyonlarda (R1-R2) ortalama yaşam süresi 7-11 ay arasındır. Palyatif gastroenterostomi veya laparotomi yapılan hastalarda ise 3-5 aydır. Bunun aksine küratif rezeksiyon yapılan vakalarda ortalama yaşam süresi 35 ile 75 ay arasında değişmektedir. Küratif rezeksiyon, en etkili prognostik faktörlerden biri olarak düşünülmektedir (101).

2.9.1.1. Cerrahi Tedavide Prensipler

Distal bölge mide kanserlerinde subtotal gastrektomi tercih edilir. Distal gastrektomi ile total gastrektominin benzer sonuçları olmasına rağmen distal gastrektomi sonrası daha az komplikasyon görülür (109). Proksimal gastrektomi ile total gastrektominin her ikisi de proksimal tip gastrik kanserlerde önerilen cerrahi prosedürdür. Operasyondan önce mutlaka BT (EUS ile birlikte veya değil) ile hastalığın yaygınlığını saptamak için mutlaka evreleme yapılmalıdır. Tümörün proksimal ve distalinden en az 4 cm rezeksiyonu önerilmektedir (110). Kılavuzlar, T1b-T3 tümörlerde distal, subtotal veya total gastrektomi önermektedirler. T4 tümörlerde ise bunlara ilaveten, en blok rezeksiyon önerilmektedir. Splenektomi mümkünse rutin veya profilaktik olarak yapılmamalıdır. Yapılan bir randomize çalışmada, total gastrektomi ile birlikte splenektomi yapılanlarda, postop mortalite ve morbidite oranlarını biraz daha yüksek ancak sağkalımlarının daha iyi olduğu saptanmış ancak her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışma sonuçları profilaktik splenektomi desteklememektedir (111).

Eğer peritoneal yayılım, uzak metastaz, lokal ileri hastalık (invazyon veya büyük damar tutulumu) varsa tümör anrezektabl kabul edilmektedir. Anrezektabl tümörlerde eğer kanama mevcutsa, kanamanın semptomatik palyasyonu amacıyla cerrahi sınır pozitif olmasına rağmen, sınırlı rezeksiyon önerilebilmektedir. Palyatif gastrik rezeksiyon hasta

semptomatikse yapılmalıdır. Palyatif rezeksiyon sırasında LN diseksiyonuna gerek yoktur. Obstrüktif semptomları olan hastalarda proksimal mideye gastrojejunostomi ile birlikte gastrik bypass uygulanması faydalı bir yaklaşımdır (112).

2.9.1.2. Lenf Nodu Diseksiyonu

Mide rezeksiyonu sırasında mutlaka bölgesel LN' larını içerecek şekilde diseksiyon yapılmalıdır. Yakın zamanda yayınlanan bir retrospektif çalışmaya göre lokal ileri mide kanserlerinde genişletilmiş LN rezeksiyonunun sağkalımı etkilediği gösterilmiştir. Uzak doğu ekolünde total gastrektomi ile birlikte D2 diseksiyon standart tedavidir (113-115).

2.9.1.3. Cerrahi Tipi

Temiz cerrahi sınır elde etmek şartıyla total veya subtotal gastrektomi yapılabilir. Subtotal gastrektomide midenin % 80' inin rezeksiyonu gerekir. Küçük kurvaturda rezeksiyon sınırı kardiyanın yaklaşık 2 cm altında olmalıdır ve kalan fundus, dalak hilusundan gelen kısa gastrik arterler ile kanlanır. Subtotal gastrektomi sadece midenin distal tümörlerine uygulandığından rezeksiyonun distal sınır pilorun mümkün olduğu kadar ötesinde olmalıdır (116-117).

2.9.2. Endoskopik Tedaviler :

1-Endoskopik Mukozal Rezeksiyon (EMR)

2-Endoskopik Submukozal Diseksiyon (ESD)

3-Endoskopik Palyatif Yaklaşımlar

Endoskopik Mukozal Rezeksiyon ve ESD erken evre mide kanseri, hastalarında cerrahi tedaviye alternatif olarak uygulanmaktadır. EMR ile ilgili deneyimlerin çoğu erken evre kanserlerin sık görüldüğü rutin tarama programlarına sahip uzak doğu ülkelerindedir (118).ESD ile en blok eksizyon yapılmasının erken mide kanserinde EMR'ye göre kür açısından daha efektif olduğu görülmektedir (119-121).

Endoskopik teknikler için uygun hastaların seçimi önemlidir. Erken evre mide kanserinde LN metastazı olasılığını artıran bazı durumlar tanımlanmıştır; tümör karakteri, tümörün büyüklüğü, submukozal invazyonun bulunması, kötü diferansiye tümör olması, lenfatik ve vasküler invazyonun bulunması (122). EMR'nin endikasyonları da şöyle sıralanır; karsinoma in situ (Tis), T1a olan iyi ve orta derece diferansiye olarak yorumlanan mukozaya sınırlı lezyonlar, ülserasyon olmaması, LN metastazı olmaması, lenfovasküler invazyon olmaması (123).

Endoskopik yöntemle mide kanseri hastalarında palyasyon amaçlı yaklaşımlarda mevcuttur. Tümöral ülsere bağlı kanamalarda endoskopik ablasyon tedavisi acil müdahale

için kullanılabilir. Tümöre bağlı obstruksiyon bulguları varlığına stent ile mide geçişinin açıklığı sağlanabilir. Yine iştahsızlık, disfaji ve malnutrisyonun uzun dönem palyasyonu için endoskopik olarak perkutan enterogastrotomi tüpleri yerleştirilebilir (124).

2.9.3. Radyoterapi

Radyoterapi, rezektabl mide kanseri olan hastaların tedavisinde post-operatif ve preoperatif şekillerde olmak üzere birçok randomize kontrollü çalışmada değerlendirilmiştir. Kemoradyoterapi uygulaması, cerrahiyle radyoterapinin lokal-rejyonel kontrolü daha iyi sağlanması, sistemik kemoterapi ile mikroskobik hastalığın baskılanması ve kemoterapinin radyasyonun etkilerini potansiyalize edeceği fikriyle geliştirilmiştir. Kemoterapi bir kaç mekanizma ile radyasyonun etkisini arttırabilmektedir. Radyasyonun hücredeki hedefi DNA yapısıdır. DNA hasarını, çift sarmallı yapıyı kırarak meydana getirmektedir. Tümör hücresi bu etkiyi DNA tamiri yaparak dengelemeye çalışmaktadır. DNA tamirini inhibe eden ilaçlar bu nedenle radyasyon etkisini potansiyalize edebilmektedirler. Hidroksiüre, fluorourasil, sisplatin ve irinotekan gibi kemoteropötikler DNA tamirini inhibe etmektedirler. Radyoterapi ile en sık kombine edilen sitotoksik ajan fluorourasildir. Yakın zamanda paklitakselin de radyoterapiyle kombinasyonunun efektif olduğu gösterilmiştir (125).

Gastrointestinal sistem çalışma grubu'nun (GITSG) anrezektabl mide adenokarsinomlu hastalarda yaptığı çalışmada, kombine tedavinin optimal RT veya KT den daha üstün olduğu gösterilmiştir (95). Zhang ve arkadaşlarının yaptığı bir randomize çalışmada preoperatif RT ile yüksek rezeksiyon oranları sağlanabildiği bildirilmektedir (% 79) (126). Preoperatif kemoradyoterapinin amacı tümör dokusunun küçültülerek R0 rezeksiyon yapılmasının kolaylaştırılması ve tümör hücrelerinin ekimi ve diğer alanlara implante olma ve büyüme yetilerini etkilemektir. Ayrıca tam rezeksiyon olasılığını arttırmaktadır (127). Rezektabl mide kanseri olan hastalarda preoperatif KRT'nin değerini araştıran randomize prospektif faz 3 çalışma yürütülmektedir (128).

2.9.4. Kemoterapi

İleri evre mide kanserlerinin tedavisinde prognozun iyileştirilmesinde, operasyondan sonra ise mikrometastazları önlemek için kemoterapiye ihtiyaç duyulmaktadır. Yapılan tedavilerde kemoterapi rejimine bakılmaksızın, kemoterapinin sağ kalım üzerine olumlu etkileri olduğu tespit edilmiştir. Mide kanseri tedavisinde tanımlanmış bir standart kemoterapi rejimi bulunmamaktadır. Kemoterapi rejimlerinde en sık kullanılan ajan 5-fluorourasil (5-FU)'dir. Tek ajan olarak da uygulanabildiği gibi, DCF (dosetaksel, sisplatin, fluorourasil) ve ECF (epirubisin, sisplatin ve sürekli infüzyonel fluorourasil) kombine rejimlerinin önemli bir

parçası olarak da kullanılabilir. Mide kanserinde objektif yanıt oranına sahip en yaygın KT ajanları, 5-FU, doksorubisin, sisplatin, metotreksat, mitomisin ve etoposidi içermektedir. Tek ajanlarla yapılan monoterapi ile % 15-20 civarında yanıt oranı elde edilmektedir. 5-FU en yaygın olarak çalışılmış ve % 20'lik bir yanıt oranı sağlamaktadır. Tek ajanlarla tam yanıtlar nadirdir ve parsiyel regresyonlar nispeten kısırdır (129).

İleri evre mide kanserinde kullanılan ana ilaç 5-FU dahil pek çok KT ajanının farmakolojisinin daha iyi anlaşılması kombinasyon rejimlerinin gelişmesine yol açmıştır. Kombinasyon tedavilerinin, ileri evre mide kanserli hastalarda yanıt oranını iyileştirdiği bildirilmiştir (% 30-60) Günümüzde ülkemizde en sık kullanılan kombinasyon rejimlerini 5-FU-sisplatin, ECF ve DCF oluşturmaktadır. İrinotekan, gemesitabin, oksoliplatin ve taksoterden oluşan yeni ajanlar umut vermektedir (130, 131).

Mide kanserlerinde nükslerin yaklaşık yarısı mide yatağında ya da çevresindeki LN' larından gelişmektedir. Bu nedenle mide kanserlerinde intraperitoneal kemoterapi (İPK) tedavi modalitesi araştırılmaktadır. İPK'nin amacı kemoterapötik ajanların etkinliğini artırılmasıdır. İntraperitoneal yolun, intravenöz yola üstünlüğü peritoneal boşlukta yüksek ilaç konsantrasyon sağlanmasıdır İPK ile ortalama yanıt oranı % 25-60 arasında bulunmuştur (105). Mide kanseri tedavisinde İPK uygulamalarında en sık kullanılan ajanlar mitomisin-C, sisplatin ve fluorourasildir (132).

Kombinasyon rejimlerinde 5-FU yerine kapesitabin (Xeloda®) kullanımı da randomize çalışmalarda değerlendirilmektedir (94).

2.9.5. Hedefe Yönelik Tedaviler

Human Epidermal Growth Factor Receptor geni (HER-2), Human Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) ailesinin bir üyesidir ve HER-2 geni aşırı ekspresyonu mide kanserlerinde % 9.5-12 arasında görülür. İntestinal tip mide kanserlerinde daha sık aşırı ekspresyon saptanmaktadır. Bazı çalışmalar HER-2 pozitifliğinin kötü prognozla ilişkili olduğunu gösterirken bazı çalışmalar bu ilişkiyi teyit etmemektedir. HER-2 aşırı ekspresyonu immunohistokimyasal (İHK) ve/veya flörosan insitu hibridizasyon (FISH) yöntemleri ile saptanmaktadır. İHK yöntemi ile +++ olan olgular, FISH ile incelemeye gerek duyulmadan HER-2 aşırı ekspresyonu için pozitif olarak kabul edilmektedir. Ama İHK +++ daha az olan olgularda HER-2 pozitivitesi şüphelidir ve bu olgular FISH yöntemi ile incelenmesi gerekmektedir. İHK +++ olan veya FISH pozitif olan olgularda tedaviye trastuzumab eklenmesi yararlıdır. İHK 0 veya + olan olgular HER-2 aşırı ekspresyonu açısından negatif kabul edilir ve trastuzumab tedavisinden yarar görmezler (133, 134).

HER-2 pozitif olan mide kanseri hastalarında trastuzumabın etkinliğini araştıran ilk çok merkezli prospektif, faz 3 alışma ToGA çalışmasıdır. Çalışmanın sonucunda, trastuzumab + KT, tek başına KT'ye göre daha üstün bulunmuştur. Ortanca sağkalımı tek başına KT grubuna göre 2,5 ay uzattığı görülmüş, toksisite ve yan etki açısından 2 grup arasında fark saptanmamıştır (135). Bevasizumab, erlotinib, sorafenib ve setuksimab ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

3. GEREÇ YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA DÜZENİ

Çalışma grubunu Ocak 2006 ile Aralık 2012 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniği'ne başvuran, hastanemizde veya başka bir merkezde mide adenokanseri tanısı almış olan 311 hasta oluşturdu. Hastalar ile ilgili bilgilere hastanemizde kullanılan bilgisayar otomasyon sistemi, hastalara ait hastane dosyaları ve onkoloji birimindeki hasta dosyaları retrospektif olarak incelenmesi ile ulaşıldı. 6 aydan uzun süredir kontrole gelmeyen hastalarla ilgili bilgiler evlerine telefon edilerek Mayıs 2013 tarihi itibari ile sağkalım bilgileri güncelleştirildi.

Çalışma protokolü Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi etik komitesi tarafından onaylandı. (09.05.2013 tarihli, 2013/17-18 sayılı onayı).

Hastaların tanı yaşı, cinsiyeti, kan grupları, Hp varlığı, tanı ve operasyon tarihleri, operasyonun tipi, tümörün lokalizasyonu, büyüklüğü, makroskopik görünümü, histopatolojik özellikleri ve evresi, hastalara uygulanmış olan tedavi şekilleri ve kemoterapi protokolleri, lokal nüks ve/veya metastaz yeri ve tarihi, metastaz saptanmış olan hastaların aldıkları tedavi şekilleri, polikliniğimize son başvuru tarihleri, güncelleştirilmiş olan son durumları, ölmüş olan hastaların ölüm tarihi ve yaşı, cinsiyet, kan grubu, tümör lokalizasyonu, tümörün evresi (AJCC; TNM sınıflaması, 2010 versiyon), histolojik tip (WHO sınıflaması) ve diferansiyasyon derecesi, vasküler invazyon, perinöral invazyon, lenf nodu tutulumu, postoperatif kemoterapi, postoperatif kemoradyoterapi alma durumunun sağkalım süresine etkileri araştırıldı. Genel izlem süresi; tanı tarihinden hastanın son başvurduğu tarihe kadar geçen süre, genel sağkalım süresi; tanı tarihinden ölüme veya yaşayan hastalar için hasta bilgilerinin güncelleştirildiği tarihe kadar geçen süre olarak ifade edildi.

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmanın analizinde SPSS 15.0 paket programı kullanıldı. Çalışmadaki ölçüm değişkenlerine ait temel istatistikler, ortalama, medyan, standart sapma, minimum ve maksimum değerleriyle birlikte verildi. Retrospektif bir çalışma olması nedeniyle; nominal ve ordinal değişkenler arasındaki farkların ortaya konması için X^2 testi, bağımsız değişkenler arasındaki farkların incelenmesi amacıyla *Mann-Whitney U* ve *Wilcoxon* testleri ve normal dağılım özelliği gösteren sayısal değişkenlerin değerlendirilmesi için *Student-t* testleri kullanıldı. Genel ve progresyonsuz sağkalım sonuçlarının değerlendirilmesi için *Kaplan-Meier* ve *Cox regresyon* testleri kullanıldı. Prognostik ve prediktif faktörler için *lojistik regresyon* testi kullanıldı. Çalışma için p değeri 0,05'in altında olan karşılaştırmalar anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya mide kanseri tanısı konan ve Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda takip ve tedavileri yapılan toplam 311 olgu alındı. Bunların 214'ü (% 68,8) erkek, 97'si (% 31,2) kadın hasta idi. Erkek kadın oranı 2,2/1'dir (Tablo 6). Olguların tanı anındaki ortalama yaşı 58 (25-85) yıl idi. Erkek olgularda ortalama yaş 58 (30-82), kadın olgularda 58 (25-85) idi (Tablo 7).

Tablo 6 Olguların Cinsiyete Göre Dağılımı

	SAYI	YÜZDE
ERKEK	214	68,8
KADIN	97	31,2
TOPLAM	311	100,0

Tablo 7 Olguların Tanı Anındaki Yaşlarına Göre Dağılımı

CİNS	SAYI (%)	ORTALAMA TANI YAŞI (yıl)	MİNİMUM (yıl)	MAKSİMUM (yıl)
ERKEK	214 (68.8)	58,68	30	82
KADIN	97 (31.2)	58,12	25	85
TOPLAM	311 (100)	58,51	25	85

Olguların kan gruplarına göre dağılımı incelendiğinde; olguların 71'inin (% 42,8) A kan grubu, 56'sının (% 33,7) O kan grubu, 24'ünün (% 14,5) B kan grubu, 15'inin (% 9,0) kan grubuna sahip olduğu saptandı. Mide kanserli olgularımızda en sık görülen iki kan grubunun A kan grubu (% 42,8) ve O kan grubu (% 33) olduğu belirlendi (Tablo 8).

Tablo 8 Olguların Kan Gruplarına Göre Dağılımı

	SAYI	YÜZDE
0	56	27,5
A	71	34,8
B	24	11,8
AB	15	7,4
BİLİNMIYOR	38	18,6
TOPLAM	204	100,0

Çalışmaya alınan olguların tümör yerleşim yerine göre dağılımı incelendiğinde, olguların 116'sının (% 56,9) distal yerleşimli (korus+ pilor), 56'sının (% 27,5) proksimal

yerleşimli olduğu saptandı. Olguların 29'unda (% 14) diffüz infiltratif tutulum (*linitis plastica*) olduğu ve 3'ünde (% 1,5) daha önce benign nedenlerle yapılan parsiyel gastrektomi anastomoz hattı üzerinde tümör geliştiği saptandı (Tablo 9).

Tablo 9 Olguların Tümörün Yerleşim Yerine Göre Dağılımı

	SAYI	YÜZDE
PROKSİMAL	56	27,5
DİSTAL	116	56,9
LİNİTİS PLASTİKA	29	14,2
ANASTOMOZ	3	1,5
TOPLAM	204	100,0

Çalışmaya alınan olguların 175' inde(% 69,5) tümör boyutu saptandı. Tüm grupta ortanca tümör boyutunun 5 (1-13) cm olduğu saptandı. Kadın ve erkek cinsiyet arasında tümör boyutu açısından farklılık saptanmadı (Tablo 10).

Tablo 10 Olguların Tümör Boyutuna Göre Dağılımı

CİNS	SAYI	ORT	STD. SAPMA	MEDİAN	MİNİMUM	MAXİMUM
ERKEK	124	5,13	2,564	5,00	1	13
KADIN	51	5,19	2,539	5,00	1	10
TOPLAM	175	5,15	2,550	5,00	1	13

Olgular tümörün histopatolojik alt türüne göre sınıflandırıldığında olguların; 153'ünde (% 75) adenokarsinom, 42'sinde (% 20,6) taşlı yüzük hücreli, 6'sında (% 2,9) müsinoz karsinom, 2'sinde (1,0) papiller karsinom, 1 olguda (%0,5) adenoskuamöz karsinom saptandı (Tablo 11).

Tablo 11 Olguların Tümörün Histopatolojisine Göre Dağılımı

	SAYI	YÜZDE
ADENOKARSİNOM	153	75,0
PAPİLLER KARSİNOM	2	1,0
MÜSİNÖZ KARSİNOM	6	2,9
TAŞLI YÜZÜK HÜCRELİ	42	20,6
ADENOSKUAMÖZ	1	,5
TOPLAM	204	100,0

204 olgunun 138'inde histopatolojik olarak Lauren sınıflamasıyla değerlendirildiği saptandı; 75(% 54,3) olguda diffüz tip saptanırken, 61(% 44,2) olguda intestinal tip saptandı. 2 (% 1,4) olgu ise mixt tip idi (Tablo 12).

Tablo 12 Olguların Lauren Sınıflamasına Göre Dağılımı

	SAYI (n=204)	YÜZDE
DİFFÜZ	75	36,8
İNTESTİNAL	61	29,9
MİKST	2	1,0
BİLİNMEYEN	66	32,4

204 olgunun 52'sinde lenfatik invazyon bilgisine ulaşılamadı. Lenfatik invazyon bilgisine ulaşılabilen 152 olgunun 113'ünde (% 74,3) lenfatik invazyon saptanırken 39 (% 25,7) olguda lenfatik invazyon saptanmadı (Tablo 13).

204 olgunun 52'sinde(% 25,5) vasküler invazyon bilgisine ulaşılamadı. Vasküler invazyon bilgisine ulaşılabilen 152 olgunun 54'ünde (% 35,5) vasküler invazyon saptanırken 98 (% 64,5) olguda vasküler invazyon saptanmadı (Tablo 13).

204 olgunun 53'ünde (% 26) perinöral invazyon bilgisine ulaşılamadı. Perinöral invazyon bilgisine ulaşılabilen 151 olgunun 104'ünde (% 68,9) perinöral invazyon saptanırken 47 (% 31,1) olguda perinöral invazyon saptanmadı (Tablo 13).

Tablo 13 Tümörlerin Lenfatik, Vasküler ve Perinöral İnvazyon Durumları (n=204)

	SAYI	YÜZDE
LENFATİK	113	55,4
PERİNÖRAL	104	51
VASKÜLER	54	26,5

Olgular tümörün diferansiyasyon derecesine göre sınıflandırıldığında 204 olgunun 42'sinde (% 20,6) diferansiyasyon derecelendirilmesinin yapılmadığı saptandı. Derecelendirilme yapılan 101 olgu (% 49,5) kötü diferansiye, 32 olgu (% 15,7) orta derece diferansiye, 29 olgu (% 14,2) iyi diferansiye saptandı (Tablo 14).

Tablo 14 Tümörlerin Histolojik Farklılaşma Derecelerine Göre Dağılımları

	SAYI	YÜZDE
İYİ	29	14,2
ORTA	32	15,7
KÖTÜ	101	49,5
DERECELENDİRME YAPILMAMIŞ	42	20,6
TOPLAM	204	100,0

Olgularımız HER-2 ekspresyon durumlarına göre değerlendirildiğinde olguların 46'sında (% 22,5) ekspresyon durumunun histopatolojik olarak incelendiği ve bunların 16'sında (% 34,8) HER -2 ekspresyonu olduğu saptanırken 30 tanesinde (% 65,2) HER-2 ekspresyonu saptanmadığı gösterilmiştir (Tablo 15).

Tablo 15 Tümörlerin HER-2 Ekspresyonuna Göre Dağılımı

	SAYI (n=204)	YÜZDE	UYARLANMIŞ YÜZDE
EKSPRESE ETMEYEN	30	14,7	65,2
EKSPRESE EDEN	16	7,9	34,8
TOPLAM	46	22,5	100,0
DURUMU BİLİNMEYEN	158	77,5	

Olguların evreleri değerlendirildiğinde elde edilen bulgular şu şekildeydi; tümörün invazyon derinliği (T) durumuna göre en sık T3; 70 (% 34,3) tümörler saptanırken lenf nodu durumuna göre en sık N3; 80 (% 39,2) tutulum olduğu görüldü. Olgular tanı anında metastaz durumlarına göre değerlendirildiğinde hastaların % 40,7' si olan 83 hastada metastaz olduğu görülmüştür (Tablo 16). Olgular evrelerine göre sınıflandırıldığında 23'ü (% 11,3) evre 1, 43' ü (% 21,1) evre 2, 55'i (% 27) evre 3, 83 'ü (% 40,6) evre 4 olarak belirlenmiştir (Tablo 17).

Tablo 16 Olguların TNM Durumlarına Göre Dağılımı

	SAYI	YÜZDE
T		
T1a	3	1,5
T1b	15	7,4
T2	28	13,7
T3	70	34,3
T4a	56	27,5
T4b	32	15,7
TOPLAM	204	100,0
N		
N0	33	16,2
N1	45	22,1
N2	46	22,5
N3	80	39,2
TOPLAM	204	100,0
M		
YOK	121	59,3
VAR	83	40,7
TOPLAM	204	100,0

Tablo 17 Olguların Evrelerine Göre Dağılımı

	SAYI	YÜZDE
EVRE 1	23	11,3
EVRE 2	43	21,1
EVRE 3	55	27,0
EVRE 4	83	40,7
TOPLAM	204	100,0

Tanı anında metastatik olan olgularda saptanan metastaz bölgeleri şöyleydi; periton 41 (% 49,1), karaciğer 34 (% 41), lenf nodu 24 (%28,9), akciğer 17 (% 20,5), duodenum 14 (% 16,9), pankreas 10 (% 12), özefagus 9 (10,8), kemik 8 (% 10,8). Buna göre en sık metastazın peritonda saptandığı, ikinci sıklıkta karaciğer, üçüncü sıklıkta LN metastazı olduğu görüldü (Tablo 18).

Tablo 18 Olguların İlk Metastaz Yaptığı Bölgeler

	SAYI	YÜZDE	METASTAZLAR İÇİNDE ORANI
PERİTON	41	20,1	49,4
KARACİĞER	34	16,7	41
LENF NODU	24	11,8	28,9
AKCİĞER	17	8,3	20,5
DUODENUM	14	6,9	16,9
PANKREAS	10	4,9	12,0
ÖZEFAGUS	9	4,4	10,8
KEMİK	8	3,9	9,6
OVER	4	1,9	4,8
KOLON	3	1,4	3,6
ADRENAL	3	1,4	3,6
DALAK	2	0,9	2,4
PLEVRA	1	0,5	1,2

Olgulara uygulanan tedavi modaliteleri değerlendirildiğinde; olguların 170'ine (% 83,3) cerrahi uygulandığı, 103'üne (% 50,5) adjuvan KRT verildiği, 148'ine (% 72,5) adjuvan KT verildiği, 33'üne (% 16,1) metastatik hastalık olarak KT verildiği, 6 hastanın ise tedavisiz izlendiği görüldü (Tablo 19).

Tablo 19 Olgulara Uygulanan Tedavi Yaklaşımları

	SAYI	YÜZDE
CERRAHİ(n=204)		
• VAR	170	83,3
• YOK	34	16,7
ADJUVAN KRT(n=204)		
• VAR	103	50,5
• YOK	101	49,5
ADJUVAN KT(n=204)	148	72,5
METASTATİK HASTALIK(n=204)	33	16,1
TEDAVİSİZ İZLEM*(n=204)	6	2,9

KT: Kemoterapi, KRT: Kemoradyoterapi

*Tedavisiz İzlem: Cerrahi veya Krt Veya Kt Almayan Olgular

Cerrahi yaklaşım uygulanan 170 olgunun 111'ine (%54,4) total gastrektomi, 52'sine (% 25,5) subtotal gastrektomi, 9(% 4,4) olguya palyatif cerrahi uygulandığı saptandı (Tablo 20).

Tablo 20 Olguların Uygulanan Cerrahi Yaklaşımına Göre Dağılımı(n=204)

	SAYI	YÜZDE
SUBTOTAL GASTREKTOMİ	52	25,5
TOTAL GASTREKTOMİ	111	54,4
İNERABLE	32	15,7
PALYATİF CERRAHİ	9	4,4

Cerrahi müdahalede bulunulan 170 olgunun 103'üne (% 60,6) adjuvan KRT verildiği, 101'ine (% 59,4) adjuvan KRT+KT verildiği, 15 hastaya ise cerrahi sonrası herhangi bir adjuvan tedavinin verilmediği saptandı (Tablo 21).

Tablo 21 Cerrahi Yapılan Olgularda Adjuvan Tedavi Oranları (n=170)

	SAYI	YÜZDE
ADJUVAN KRT	103	60,6
ADJUVAN KRT+ KT	101	59,4
SADECE ADJUVAN KT*	45	26,4
TEDAVİSİZ İZLEM**	15	8,8

KRT: Kemoradyoterapi, KT: Kemoterapi,

*Palyatif cerrahi olan olgular hariç tutulmuştur; palyatif olgular metastatik tedavi almışlardır.

**Cerrahi sonrası adjuvan tedavi almayan olgular

Tanı anında 204 olgunun 83'ünde (% 40,5) metastaz mevcuttu, 121'inde (% 59,5) metastaz mevcut değildi. Bu 2 grup verilen kemoterapi rejimine göre değerlendirildi. Metastatik grupta 40 olgunun (% 48,2) modifiye Dozetaksel+sisplatin+5-fluorourasil (mDCF), 10 olgunun (% 12) modifiye epirubisin+sisplatin+5-fluorourasil (mECF) , 8 olguya (% 9,6) modifiye De Gramont (mDG) kemoterapi rejimlerini aldığı belirlendi (Tablo 22).

Tablo 22 Metastatik Hastalarda Verilen Kemoterapi Rejimleri

	SAYI	YÜZDE
mDCF	40	48,2
mECF	10	12
mDG	8	9,6
SİSPLATİN+KAPESİTABİN	5	6
mDG+DOSETAXEL	5	6
mDG+ SİSPLATİN	3	3,6
KAPESİTABİN	1	0,5

mDCF: modifiye Dozetaksel+sisplatin+5-fluorourasil, mECF: modifiye epirubisin+sisplatin+5-fluorourasil, mDG:modifiye De Gramont

Non-metastatik grupta yer alan 121 olgunun aldığı kemoterapi rejimleriye şöyleydi; 79 olgu (% 65,3) mECF, 19 olgu (% 15,7) mDG, 7 olgu (% 5,8) mDG+sisplatin almıştı (Tablo 23).

Tablo 23 Non-Metastatik Olgularda Kemoterapi Rejimleri

	SAYI	YÜZDE
mECF	79	65,3
mDG	19	15,7
mDG+ SİSPLATİN	7	5,8
mDCF	3	2,5
mDG+DOSETAKSEL	1	0,8

mDCF: modifiye Doseetaksel+sisplatin+5-fluorourasil, mECF: modifiye epirubisin+sisplatin+5-fluorourasil, mDG: modifiye De Gramont

204 olgunun 43 tanesinde izlemde nüks veya progresyon geliştiği saptandı. En sık nüks veya progresyon gelişen organlar lenf nodu, akciğer, karaciğer ve periton olarak sıralandı (Tablo 24).

Tablo 24 Nüks/Progresyon Lokalizasyonları

	SAYI	YÜZDE
LENF NODU	19	44,1
AKCİĞER	14	32,5
KARACİĞER	9	20,9
PERİTON	9	20,9
ANASTOMOZ HATTI	4	9,3
KEMİK	3	6,9
KOLON	2	4,6
OVER	2	4,6
PANKREAS	1	2,3
ADRENAL	1	2,3

Nüks veya progresyon nedeniyle ikinci sıra kemoterapi verilen 29 olguya en sık verilen rejimlerin ise mDG+doseetaksel, mDCF, mFOLFIRI rejimleri olduğu görüldü (Tablo 25).

Tablo 25 İkinci Sıra KT Alan Olguların KT Rejimine Göre Dağılımı (n=29)

	SAYI	YÜZDE
mDCF	10	34,4
mDG+ DOSETAKSEL	9	31,0
mFOLFIRI	7	24,1
mDG+ MITOMİSİN	2	6,8
mDG+ ETOPOSİD	1	3,4

mDCF: modifiye Dozetaksel+sisplatin+5-fluorourasil, mECF: modifiye epirubisin+sisplatin+5-fluorourasil, mDG:modifiye De Gramont

45 yaş altında 41 olgu, 45-60 yaş arasında 130 olgu, 60 yaş üzerinde 140 olgu mevcuttu. Yaş gruplarının sağkalım ile ilişkisi analiz edildiğinde; yaş grupları arasında sağkalım oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,190).

Olgularımızın cinsiyete göre sağkalım ile ilişkileri değerlendirildiğinde; kadın ve erkek cinsiyet arasında sağkalım oranı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p= 0,521).

Olgularımızın kan gruplarına göre sağkalım ile ilişkileri değerlendirildiğinde; sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0,881).

Olgular tümörün yerleşim yerine göre sağkalım ile ilişkileri değerlendirildiğinde; proksimal ve distal bölge tümörleri arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,369). Ancak linitis plastikali olgularda sağkalımın anlamlı şekilde düşük olduğu saptandı (p=0,004).

Tümörün histopatolojik tipine göre adenokarsinom ve taşlı yüzük hücreli tümörler arasında sağkalım açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,480).

Olgular Lauren sınıflamasına göre değerlendirildiğinde intestinal tip tümörlerde sağkalımın daha iyi olduğu saptandı (p=0,026).

Lenfatik invazyon olan olgularda olmayanlara göre sağkalımın daha kötü olduğu saptandı (p=0,009). Vasküler invazyon olan olgular değerlendirildiğinde invazyon saptanan olgularda sağkalımın daha kötü olduğu görüldü. (p=0,001) Perinöral invazyona bakıldığında ise aynı şekilde invazyon olan olgularda sağkalımın daha kötü olduğu görüldü.(p=0,004) Olgular diferansiyasyon derecesine göre değerlendirildiğinde kötü diferansiye olgularda sağkalım oranlarının da kötü olduğu görüldü.(p=0,022)

Olguların evrelerine göre sağkalım ile ilişkileri değerlendirildiğinde evre 4 olgularda daha kötü sağkalım oranı varken evre küçüldükçe sağkalımın da iyileştiği görüldü (p<0,001)

Tedavi seçeneklerine göre değerlendirilen olgularda küratif cerrahi yapılabilen olgularda sağkalım oranının anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü.(p<0,001) Adjuvan KRT durumlarına bakılınca adjuvan KRT alan olguların sağkalım oranlarının istatistiksel anlamlı

olarak daha iyi olduğu saptandı (p<0,001).İncelenen prognostik faktörlerin sağkalım ile ilişkisi tablo 26’da gösterilmektedir.

Tablo 26 Prognostik Faktörlerin Sağkalım ile İlişkisi

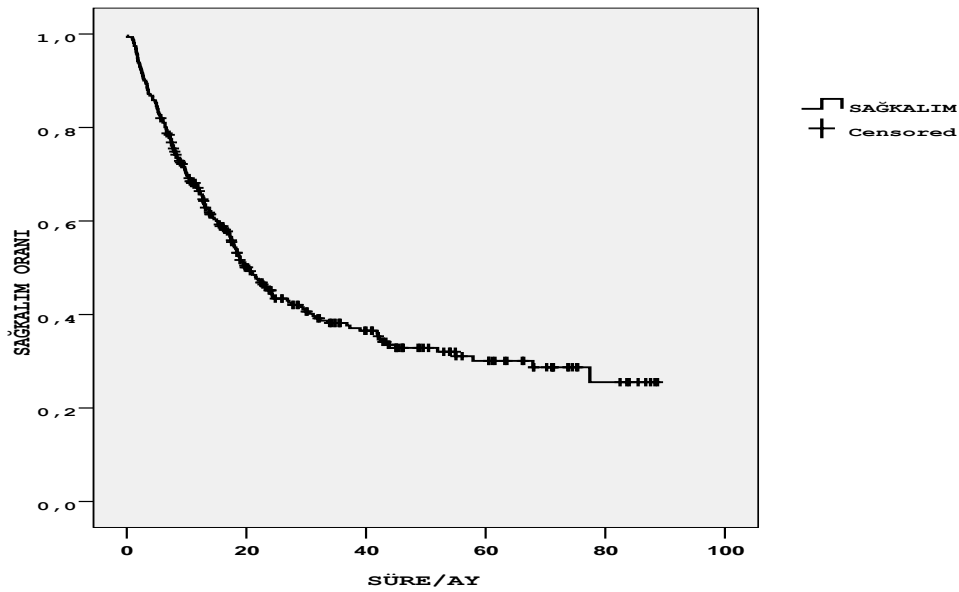
	YAŞAYAN (%)	ÖLEN (%)	p
YAŞ			
<45	47,4	52,6	0,586
46-60	55,2	44,8	
>60	48	52	
CİNSİYET			
ERKEK	52,4	47,6	0,521
KADIN	47,5	52,5	
KAN GRUBU			
0	51,8	48,2	0,881
A	57,7	42,3	
B	50,0	50,0	
AB	53,3	46,7	
YERLEŞİM YERİ			
PROKSİMAL	60,7	39,3	0,004
DİSTAL	53,4	46,6	
LİNİTİS PLASTİKA	20,7	79,3	
ANASTOMOZ	66,7	33,3	
PATOLOJİ			
ADENOKARSİNOM	51,6	48,4	0,480
TAŞLI YÜZÜK	45,2	54,8	
DİĞER	66,7	33,3	
LAUREN			
DİFFÜZ	49,3	50,7	0,007
İNTESTİNAL	72,1	27,9	
LENFATİK			
YOK	79,5	20,5	0,009
VAR	55,8	44,2	
VASKÜLER			
YOK	71,4	28,6	0,001
VAR	44,4	55,6	
PERİNÖRAL			
YOK	78,7	21,3	0,004
VAR	53,8	46,2	
GRADE			
İYİ	69,0	31,0	0,022
ORTA	68,8	31,3	
KÖTÜ	46,5	53,5	
T			
T1	72,2	27,8	<0,001
T2	71,4	28,6	
T3	57,1	42,9	
T4	35,2	64,8	

Tablo 26 Devamı

	YAŞAYAN (%)	ÖLEN (%)	p
N			
N1	78,8	21,2	
N2	64,4	35,6	<0,001
N3	63,0	37,0	
M			
M0	70,2	29,8	
M1	22,9	77,1	<0,001
EVRE			
EVRE 1	78,3	21,7	
EVRE 2	81,4	18,6	
EVRE 3	58,2	41,8	<0,001
EVRE 4	22,9	77,1	
CERRAHİ			
OLMAYAN	16,7	83,3	
OLAN	58,3	41,7	<0,001
ADJUVAN KRT			
YOK	31,3	68,7	
VAR	69,5	30,5	<0,001

Olgularımız izlem süresi ve genel sağkalım süresi açısından değerlendirildiğinde; izlem süresi için *interquartil* aralık ortanca 14 ay (7-29 ay) genel sağkalım süresi ortanca değeri: 20,3 ay (18,6-22,1 ay) 5-yıllık sağkalım ise % 30,1 olarak hesaplanmıştır (Şekil 1).

Şekil 1 Kaplan-Meier Genel Sağkalım Eğrisi

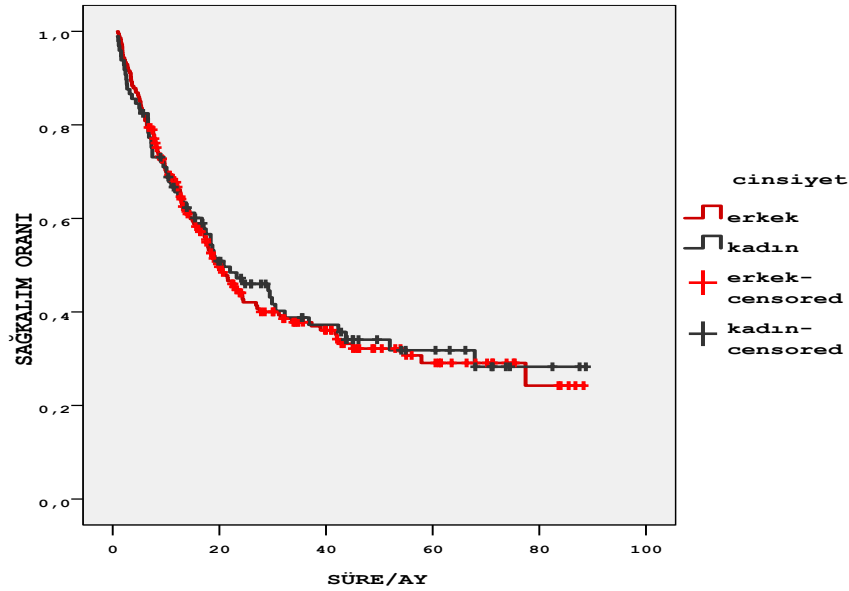


Üç yüz onbir olgu cinsiyetlerine göre sağkalım süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı.(p=0,877) Kadınlarda sağkalım süresi ortanca değeri:19,7 ($\pm 2,6$) ay iken erkeklerde 20,8($\pm 3,8$) ay olarak hesaplandı (Tablo 27).

Tablo 27 Cinsiyete Göre Sağkalım Süresi

	ORTANCA	MİN-MAX	p
CİNSİYET			
KADIN	19,7	1,2-88,7	0,877
ERKEK	20,8	1-88,3	

Şekil 2 Cinsiyete Göre Kaplan-Meier Genel Sağkalım Eğrisi

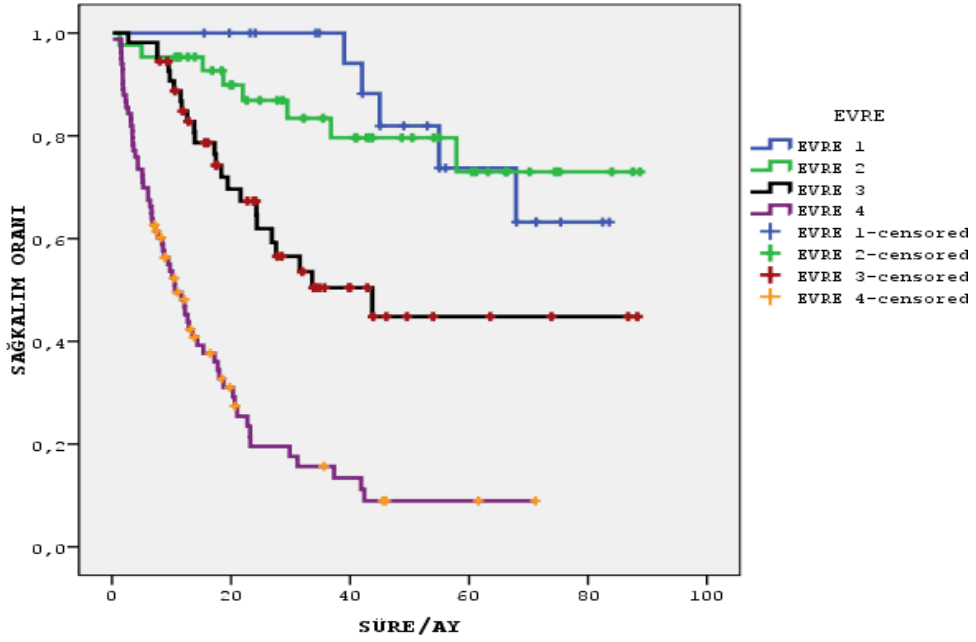


Olguların evrelerine göre sağkalım süreleri Kaplan-Meier metoduyla değerlendirildiğinde evre 1 olarak saptanan 23 olgunun ortalama sağkalım süresi 72,09 ay ($\pm 4,3$), evre 2 olarak saptanan 43 olgunun ortalama sağkalım süresi 72,7 ay ($\pm 4,9$) evre 3 olarak saptanan 55 olgunun ortalama sağkalım süresi 51,1 ay ($\pm 5,5$) evre 4 olarak saptanan 83 olgunun ortanca sağkalım süresi 10,05 ay ($\pm 1,7$) olarak hesaplanmıştır (Tablo 28).

Tablo 28 Evreye Göre Sağkalım Süresi

	ORTALAMA (AY)	MİN-MAX (AY)	p
EVRE 1	72,2	39-83,6	<0,001
EVRE 2	72,7	1,2-88,7	
EVRE 3	51,1	2,7-88,3	
EVRE 4	10,5(medyan)	1-71,1	

Şekil 3 Evreye Göre Kaplan-Meier Genel Sağkalım Eğrisi



Olguların yaş gruplarına göre Kaplan-Meier yöntemiyle ortalama sağkalım süreleri hesaplandığında 45 yaş altı 29,4 ay (1,8-88 ay), 46-60 yaş arası 39 ay (1,5-86 ay), 60 yaş üstü 37,3 ay(1-88) olarak saptandı (p=0,770).

Olguların kan gruplarına göre Kaplan-Meier yöntemiyle ortalama sağkalım süreleri hesaplandığında 0 kan grubu 31 ay (1-88,3), A kan grubunda 42 ay (1,5-87,5), B kan grubunda 57,9 ay (1,2-71,3), AB kan grubunda 20,3 ay(3,4-88,7) olarak hesaplandı (p=0,590).

Olguların tümörün yerleşim yerine göre Kaplan-Meier yöntemiyle ortalama sağkalım süreleri hesaplandığında proksimal tümörler 67,9 ay (1,5-88,3) distal tümörler 42,4 ay (1,2-86,7), linitis plastikalı olgular 36,8ay (1-88,7)) olarak hesaplandı (p=0,001).

Olguların tümörün histopatolojisine göre Kaplan-Meier yöntemiyle ortalama sağkalım süreleri hesaplandığında adenokarsinomda 36,8 ay (1,5- 88,3), taşlı yüzük hücrelide 23,2 ay (1-88,7) olarak hesaplandı (p=0,451).

Olguların Lauren sınıflamasına göre Kaplan-Meier yöntemiyle ortalama sağkalım süreleri hesaplandığında diffüz tipte 26,8 ay (1,2- 88,7), intestinal tipte 57,9 ay (1,5-84) olarak hesaplandı (p=0,007).

Olguların lenfatik invazyon durumuna göre Kaplan-Meier yöntemiyle ortalama sağkalım süreleri hesaplandığında invazyon saptananlarda 51,3 ay (1,5-88,7), saptanmayanlarda 70,1 ay (7,6- 87,5) olarak hesaplandı (p=0,005).

Olguların vasküler invazyon durumuna göre Kaplan-Meier yöntemiyle ortalama sağkalım süreleri hesaplandığında invazyon saptananlarda 22,7 ay (1,5-86,7), saptanmayanlarda 32 ay (2,7-88,7) olarak hesaplandı (p=0,005).

Olguların perinöral invazyon durumuna göre Kaplan-Meier yöntemiyle ortalama sağkalım süreleri hesaplandığında invazyon saptananlarda 48 ay (1,5-88,3), saptanmayanlarda 70 ay (1,8-88,7) olarak hesaplandı (p=0,002).

Olguların tümörün diferansiyasyon derecesi (grade) göre Kaplan-Meier yöntemiyle ortalama sağkalım süreleri hesaplandığında grade 1 olgularda 48 ay (2,7-67,9), grade 2 olgularda 57 ay (5,2- 84), grade 3 olgularda 44 ay (1,5-88,7) olarak hesaplandı (p=0,062).

Olguların tümörün HER-2 ekspresyon durumuna göre Kaplan-Meier yöntemiyle ortalama sağkalım süreleri hesaplandığında ekspresyon olmayan olgularda 50,6 ay (2,7-73,8) ekspresyon olanlarda 54 ay (1,5-71,1) olarak hesaplandı (p=0,940).

Olguların Hp enfeksiyonu durumuna göre Kaplan-Meier yöntemiyle ortalama sağkalım süreleri hesaplandığında Hp saptananlarda 57,2 ay (1,2-71,2) saptanmayanlarda 27,3 ay (1,6-88) olarak hesaplandı (p=0,384).

Olguların bahsi geçen prognostik faktörlerle sağkalım sürelerinin Kaplan-Meier yöntemiyle hesaplanan ortalama sağkalım süreleri Tablo 29' da verilmiştir.

Tablo 29 Prognostik Faktörlerin Sağkalım Süresi İle İlişkisi

	ORTANCA (AY)	MİN-MAX	p
YAŞ			
<45	29,4	1,8-88	0,770
46-60	39	1,5-86	
>60	37,3	1-88	
CİNSİYET			
KADIN	29	1,2-88,7	0,710
ERKEK	39	1-88,3	
KAN GRUBU			
0	31	1-88,3	0,590
A	42	1,5-87,5	
B	57,9	1,2-71,3	
AB	20,3	3,4-88,7	
YERLEŞİM YERİ			
PROKSİMAL	67,9	1,5-88,3	0,001
DİSTAL	42,4	1,2-86,7	
LİNİTİS PLASTİKA	36,8	1-88,7	

Tablo 29 Devamı

	ORTANCA (AY)	MİN-MAX	p
HİSTOPATOLOJİ			
ADENOKARSİNOM	36,8	1,5- 88,3	0,451
TAŞLI YÜZÜK	23,2	1-88,7	
LAUREN SINIFLAMASI			
DİFFÜZ	26,8	1,2- 88,7	0,007
İNTESTİNAL	57,9	1,5-84	
LENFATİK İNVAZYON			
YOK	70,1	7,6- 87,5	0,005
VAR	51,3	1,5-88,7	
VASKÜLER İNVAZYON			
YOK	32	2,7- 88,7	<0,001
VAR	22,7	1,5- 86,7	
PERİNÖRAL İNVAZYON			
YOK	70	1,8-88,7	0,002
VAR	48	1,5-88,3	
GRADE			
İYİ	48	2,7-67,9	0,062
ORTA	57	5,2- 84	
KÖTÜ	44	1,5-88,7	
C-ERB-B2			
YOK	50,6	2,7-73,8	0,940
VAR	54,0	1,5-71,1	
H. PİLORİ			
YOK	27,3	1,6-88	0,384
VAR	57,2	1,2-71,2	
EVRE			
EVRE 1	72,2	39-83,6	<0,001
EVRE 2	72,7	1,2-88,7	
EVRE 3	51,1	2,7-88,3	
EVRE 4	18,05	1-71,1	
CERRAHİ			
YOK	6,4	1-73,2	<0,001
VAR	54,9	1,2-88,7	
KRT			
YOK	29,9	1-88,3	<0,001
VAR	61,7	2,7-88,7	
ADJUVAN KT			
YOK	26,8	1,2-71,2	<0,001
VAR	54,9	1,5-88,7	
NÜKS			
YOK	52,9	1-88,7	0,004
VAR	30	3,2-75,2	

5.TARTIŞMA

Mide kanseri dünya genelinde yaklaşık yılda 989,600 yeni vaka ve 738,000 ölüm ile yeni tanı kanserlerin yaklaşık % 8'ini oluşturan en sık kanserlerden biridir (1). ABD'de yıllık 21,320 hasta tanı almakta ve bunların 10,540'ının bu nedenle kaybedildiği bildirilmektedir (2). Mide kanseri tüm dünyada akciğer kanserleri liderliği alana kadar 1980'lerin ortalarına dek kanserden ölümlerin en sık nedeniydi (3,4).

Dünya genelinde mide kanseri insidansı son birkaç dekatta giderek azalmaktadır (5). Dünyada mide kanserine bağlı ölüm oranları giderek azalmaktadır. 1990 yılında bu oran her 100000 kişide 8,86 iken 2005 yılında 5,24'e gerilemiştir (5). Mungan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ülkemizde 1978'den 1998'e kadar olan dönemde mide kanseri görülme sıklığında azalma tespit edilmiştir (7).

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemiz için de mide kanserleri önemli bir sağlık problemi olma durumunu korumaktadır. Bu çalışmada Ocak 2006 ile Aralık 2012 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji polikliniğine başvuran, mide adenokanseri tanısı alan 311 hastanın verilerini inceledik. Prognostik faktör olarak bilinen cinsiyet, yaş, kan grubu, Hp varlığı, tümörün HER-2 ekspresyon durumu, tümörün lokalizasyonu, histolojik derece ve evresi, metastatik lenf nodu durumu, uygulanan ameliyat tipi, kemoterapi, radyoterapi uygulanma durumları, takip süresi ve nüksün sağkalım sürelerine etkilerini değerlendirilmeyi amaçladık.

Mide kanserleri daha çok ileri yaş gruplarını etkilemektedir. Ancak son yıllarda bu kanserin insidansı özellikle 40 yaşından genç hastalarda dramatik olarak artmıştır. Görülme sıklığı 50 yaşından sonra artmakta ve 60-70 yaşları arasında en yüksek seviyeye ulaşmaktadır. Ortalama tanı yaşı Amerika'da 50 iken ülkemizde 56'dır. Erkeklerde görülme sıklığı kadınlardan daha fazladır (2/1). Memik ve arkadaşları mide kanseri sıklığı yönünden yurdumuzun doğu ile batı bölgeleri arasında önemli farklılıkların bulunduğunu ve mide kanseri sıklığının tüm kanserler içinde % 9,4 olduğunu saptamışlardır (136). Tuncer ve arkadaşlarının Van gölü havzasında 2003 yılında yaptıkları 1002 olguluk bir çalışmada; mide kanseri tüm gastrointestinal maligniteler içinde en sık rastlanan kanser olup, gastrointestinal kanserlerin % 47'sini oluşturduğu bildirilmiştir. Çalışmada erkek/kadın oranının 2/1, yaş ortalamasının kadınlarda 55, erkeklerde 58 olarak tespit edildiği rapor edilmiştir (137). Selçukbiricik ve arkadaşları çalışmasında, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi verilerinde ortanca tanı yaşı 58 iken, erkek kadın oranı 2/1 olarak yayınlandı (138). Bizim çalışmamızdaki olgu grubunun ortanca yaş 58 ve erkek/kadın oranı 2,2/1 olarak (% 68,8 erkek, % 31,2 kadın) saptanmıştır. Sonuçlarımız Türkiye verileri ile benzerlik gösteriyordu.

Machara ve arkadaşları'nın 1992'de yapmış oldukları çalışmada genç yaş kötü prognostik faktör olarak belirtilmiştir (139). Aynı şekilde Persiani ve arkadaşları 2005'te yayınlamış oldukları çalışmada genç yaşın kötü prognozla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (140). Birçok çalışmada genç olguların daha ileri evrelerde başvurduğu, proksimal tümörlerin ve diffüz tip oranının daha fazla olduğu belirtilmiştir. Yine genç olgularda tümör biyolojisinin daha agresif bir karakter taşıdığı düşünülmektedir (139,141). Bizim çalışmamızda 45 yaş altı vakalar tüm hastaların % 13,2'sini kapsamaktadır ve yaş gruplarına göre prognozda anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,586). Genç hastalarda ileri evre tümörlerin görülmesinin en muhtemel sebebinin tümör davranışının agresif olmasından çok bu yaş grubunda kanser tanısının ön planda düşünülmemesi olduğu ileri sürülmektedir.

Son yıllarda mide kanseri insidansındaki düşme eğilimine rağmen, proksimal lokalizasyonlu mide kanserlerinde artış olduğu bildirilmektedir. Proksimal tümörler daha büyük boyutlarda olması, giderek sıklığının artması, daha derin invazyon yapması ve lenf nodu metastazının daha sık olması nedeniyle distal tümörlere göre daha kötü prognozludur (16-18). Bizim çalışmamızda olgularımızın % 27,5'sinde proksimal mide kanseri saptanırken distal mide kanseri sıklığı % 56,9 olarak saptandı, linitis plastikali olgular ise % 14,2'sini oluşturuyordu. Bizde de distal kanserlerin sık olması literatür ile uyumlu olarak yorumlandı. Ayrıca proksimal tip ile distal tip kanserler arasında sağkalım açısından anlamlı fark yokken diffüz tutulum gösteren linitis plastikali olgular istatistiksel anlamlı olarak daha mortal seyretmişti (p=0,004).

Helikobakter pilori ve mide kanseri birlikteliği birçok araştırmacı tarafından araştırılmış ve aralarındaki kuvvetli ilişki artık tartışılmaz bir gerçek olarak kabul edilir hale gelmiştir. Bizim çalışmamız da sadece 57 olguda Hp durumuna ulaşılabildi. Hp sonuçlarımızın literatürle uyumsuz olması elde edilen Hp verilerinin yetersiz olmasına bağlı olabilir.

A kan grubuna sahip olan kişilerde diğer kan gruplarına sahip kişilere göre mide kanser riski daha yüksektir (83). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak olgularımızın en sık A kan grubu (% 42,8) taşıdığı belirlenmiştir. İkinci sıklıkta 0 kan grubu (% 33,7) saptandı. Ancak kan grupları ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Malkoç ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da kan grupları ve sağkalım arasında bir ilişki saptanmadığı bildirilmiştir (142).

Tuncer ve arkadaşlarının Van gölü havzasında yaptıkları çalışmada mide kanserlerinin 451'i (%97) adenokarsinom, 7 (% 1,5)'si epidermoid karsinom, 6 (% 1,2)'sı lenfoma, biri karsinoid tümör, biri küçük hücreli karsinom olarak tespit etmişlerdir (137). Selçukbiricik ve

arkadaşlarının çalışmasında % 61,9 adenokarsinom, % 31,9 taşlı yüzük hücreli karsinom, % 3 nöroendokrin tümör saptanmış (138). Bizim çalışmamızda da Türkiye verileri ile uyumlu olarak; % 75 adenokarsinom % 20,6 taşlı yüzük hücreli karsinom % 4,4 diğer patolojik tipler saptandı. Ancak histopatolojik alttıpler arasında sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0,480).

Taşçı ve arkadaşlarının yaptıkları 549 olguluk çalışmada tümörlerin % 17,30'u iyi derecede farklılaşmış, % 27,14'ü orta derecede farklılaşmış, % 47,54'ü az farklılaşmış olduğu görülmüştür (143). Bizim çalışmamızda % 14,2 iyi derece farklılaşmış, % 15,7'si orta derecede farklılaşmış, % 49,5'i az farklılaşmış olduğu görülmüştür. Sonuç olarak bizim bulgularımız literatür ile benzerdir. Yine çalışmamızda iyi diferansiye olgularda prognozun da iyi olduğu görülmüştür.

Mide kanserlerinde ilk metastaz yeri olarak birçok araştırmada karaciğer metastazlarının 1. sırada olduğu rapor edilmiştir. Ülkemizde Van bölgesindeki olgularda Tuncer ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, en sık metastaz yerinin karaciğer olduğu rapor edilmiştir (137). Fakat ilginç olarak hem Selçukbiricik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki Cerrahpaşa Tıp Fakültesi sonuçları hem de bizim çalışmamızda en sık metastaz lokalizasyonu olarak 1. sırada periton (% 49,4), 2. sırada karaciğer (% 41) olarak saptanmıştır (138). Ülkemizin batı bölgelerinde elde edilen bu farklı metastaz bölgesi verilerinin açıklığa kavuşturulması için ek çalışmalara gerek vardır.

Metastaz lokalizasyonunun sağkalım ile ilişkisi değerlendirildiğinde periton metastazı olan olgularda sağkalım oranının istatistiksel olarak anlamlı derecede kötü olduğu dikkati çekti (p<0,001). Bu hastalarda diğer kötü prognostik faktörlerin de sıklıkla eşlik etmesi bu durumu açıklayan sebep olarak düşünülebilir.

TNM evrelendirme sistemi mide kanserinin evrelendirilmesi, prognoz tayini ve tedavinin şekillendirilmesinde son derece önemli ve yol gösterici bir evreleme sistemidir. Selçukbiricik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 796 olgunun % 3,6 sı evre 1, % 5,4'ü evre 2, % 24,5' i evre 3, ve % 49,3'ü evre 4 olarak rapor edilmiştir (138). Malkoç ve arkadaşlarının yaptığı 334 hastayı kapsayan çalışmada ilk tanı anında olguların % 11, 2'sinin evre 1, % 16,6'sının evre 2, % 41,4'ünün evre 3, % 28'inin evre 4 tümöre sahip olduğu rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda olguların % 11,3 evre 1, % 21,1 evre 2, % 27 evre 3, % 40,7 evre 4 olarak saptanmıştır. Sonuçlarımızın literatür geneliyle uyumlu gözükmektedir.

Mide kanserinde cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi tedavi seçeneklerinden bir veya birkaçı kombine olarak uygulanabilir. Mide kanserinde tek potansiyel kür şansı olan tedavi yöntemi cerrahidir. Siewert ve arkadaşlarının yayınladığı mide kanseri nedeniyle cerrahi

yapılan 1654 hastayla ilgili Alman çalışmasında hastaların % 23,1'ine subtotal gastrektomi, % 71,1'ine total gastrektomi, % 5,8 ise palyatif yaklaşımlar olarak rapor edilmiş (144). Selçukbiricik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olgulara uygulanan cerrahi tipi: % 33,2 total gastrektomi, % 21,8 subtotal gastrektomi, % 42,8 inoperabl idi (138). Bizim çalışmamızda olguların % 26'sı subtotal gastrektomi % 53,9' u total gastrektomi, % 20,1'i inop/palyatif olarak saptanmıştır. Siewert ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada inoperabl hastaların çalışmaya katılmaması sebebiyle bizim çalışmamızla veri olarak mukayese edilmesi tam olarak doğru olmasa da, en sık uygulanan cerrahi prosedürün total gastrektomi olduğu bahsi geçen çalışmalarda bizim çalışmamızda olduğu gibi saptanan ortak bulgudur.

Harrison ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada invazyon derinliği, LN metastazı ve uzak metastaz bulunması ana prognostik faktör olarak saptanmıştır (145). Ding ve arkadaşları yaptıkları çalışmada LN metastazının en önemli prognostik faktör olduğunu saptamışlardır (146). Siewert ve arkadaşlarının yaptığı küratif cerrahi sonrası 1654 hastanın verilerinin derlendiği çalışmada tümör boyutu, invazyon derinliği, LN tutulumu ve uzak metastaz varlığının prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır (144). Maruyama ve arkadaşlarının yaptığı 4734 hastanın verilerinin derlendiği çalışmada invazyon derinliği, LN metastazı, makroskopik tip, lokalizasyon ve histopatolojik tipin en önemli prognostik faktörler olduğu saptanmıştır (147).

Bizim çalışmamızda ise tümörün yerleşim yeri, Lauren sınıflamasına göre tipi, lenfovasküler invazyon durumu, perinöral invazyon durumu, tümörün invazyon derinliği, LN tutulumu ve hastalık evresinin prognozla ilişkili istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Linitis plastikalı olgularda sağkalım daha kötüydü. Diffüz tip tümörlerde intestinal tip tümörlere göre sağkalım istatistiksel anlamlı olacak şekilde daha kötüydü. Lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde kötü prognozla ilişkilidiler. Tümörün invazyon derinliği arttıkça sağkalım oranlarının daha kötüye gittiği görüldü. LN tutulumu N1 den N3'e gittikçe sağkalım oranının kötüleştiği saptandı. Evre 1 ve evre 2 olgular arasında sağkalım açısından çok fark olmamakla birlikte, evre 4'de en kötü olmak üzere evre 3 ve evre 4 olgularda sağkalımın istatistiksel olarak anlamlı şekilde kötü olduğu saptandı. Aynı şekilde metastatik olgularda sağkalım istatistiksel olarak anlamlı şekilde kötü olduğu saptandı.

Mide kanseri tedavisinde hedefe yönelik tedavi olarak ToGA çalışmasıyla kanıt değeri artan trastuzumab (EGFR antikor) kullanılmaya başlanmış, NCCN 2013 kılavuzunda da yer almıştır (135). Bizim çalışmamızda, sadece 46 hastaya HER2 reseptör durumuna bakıldığı bunlardan da sadece 5 tanesinde anlamlı pozitiflik saptandığı görüldü. Ülkemizde Her2

durumunun saptanması ve trastuzumab kullanımının sağlık otoritelerince yakın zamanlarda onaylanması nedeniyle olgu sayısı oldukça düşüktür. Mevcut verilerin sayısal azlığı sebebiyle istatistiksel anlamlı sağkalım oranı vermek imkânsızdır. Trastuzumabın mide kanserli olgularımızda değerinin saptanabilmesi için daha fazla olgu içeren çalışmalara gereksinim vardır.

Randomize faz 3 çalışması olan İntergroup (INT 0116) çalışmasında KRT alan ve sadece cerrahi yapılan olgular karşılaştırılmıştı. Bu çalışmada adjuvan KRT alan grupta istatistiksel anlamlı olacak şekilde ortanca sağkalımın daha iyi olduğu gösterildi (148). Bizim çalışmamızda da adjuvan KRT alan olgularda istatistiksel olarak anlamlı şekilde sağkalımın daha iyi olduğu saptanmıştır.

Kuzey Kanser Tedavi Grubu'nun (NCCTG), 5-FU, doksorubisin ve semustin (metil-CCNU) (FAME) veya 5-FU, doksorubisin ve sisplatin (FAP) ya da yalnız 5-FU kemoterapi rejimi uygulanan 252 hasta arasında yaptıkları çalışmada genel sağkalımda hiçbir fark gözlenmemiştir. Onbir randomize kontrollü çalışmanın 1993'de yapılan bir meta-analizi, postoperatif kemoterapinin, küratif rezeksiyonla elde edilenin ötesinde sağkalıma anlamlı katkı sağlamadığını göstermiştir (149). Bizim çalışmamızda da farklı kemoterapi rejimleri arasında sağkalıma katkı açısından istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır. Ancak retrospektif bir çalışma olduğu için kemoterapinin sağkalıma etkisi yok gibi bir anlam çıkartılamaz, zira öyle bir kanıya varmak için olguların bir kısmına sadece cerrahi bir kısmına cerrahi+ KT verilen vaka kontrol çalışması yapmak gerekmektedir.

Bizim çalışmamızda metastatik hastalara en sık uygulanan KT rejimi mDCF olarak belirlenmiştir. NCCN 2013 sistemik tedavi önerilerinde sınıf 1 öneri olarak mDCF protokolü önerilmektedir. Birçok çalışmada mDCF'nin diğer rejimlere üstünlüğü saptanmıştır (150,151). Bu durumda Dokuz Eylül Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniğinde tercih edilen KT rejimi literatürle paralellik göstermektedir. Çalışmamızda non-metastatik olgulara en sık verilen adjuvan KT rejiminin mECF olduğu görülmüştür. Bu rejim NCCN tarafından sınıf 1 öneri olarak 2013 kılavuzunda bulunmaktadır. Birçok faz 3 çalışmada mECF rejimi ve türevleri diğer rejimlere ve tek ajan tedavilere üstün bulunmuştur (152,153).

Çalışmamızda metastatik olgularda sağkalım süresi ortanca 10,5 ay, evre 1 olgularda ortalama 72 ay, evre 2 olgularda 72,7 ay, evre 3 olgularda ortalama 51,1 ay olarak hesaplandı. Olgularımızın evrelerine göre 1 yıllık, 3 yıllık ve 5 yıllık genel sağkalımlarını 1988-2005 tarihleri arasında tanı konan opere mide kanserli 10601 hastanın verilerinin araştırıldığı SEER çalışmasıyla karşılaştırdık (154). Bizim çalışmamızda evre arttıkça 1 yıllık, 3 yıllık ve 5 yıllık

sağkalım oranlarının kötüleştiğini gördük. SEER çalışması verileriyle karşılaştırdığımızda evre ile sağkalım arasında benzerlik vardı. Ancak genel sağkalım medyan değeri 11,2 ay iken bizim çalışmamızda 20,3 ay olarak hesaplandı, bunun sebebi olgu sayımızın daha az ve içerik itibarıyla erken evre olguların daha fazla olması olabilir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda Ocak 2006 ile Aralık 2012 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji polikliniğine başvuran, mide adenokanseri tanısı alan 311 hastanın verilerini inceledik ve prognostik faktörlerin sağkalım süresi ile ilişkisini araştırdık. Sonuç olarak saptadığımız bulgular şu şekilde özetlenebilir.

1. En sık erkek cinsiyet saptanırken; yaş ve cinsiyet durumlarının sağkalım süresi ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi.
2. En sık A kan grubuna sahip olgular olduğu görüldü ancak kan grupları arasında sağkalım süresi açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0,590$).
3. Tümör yerleşim yerine göre 116 olguda (% 56,9) distal bölge tümörleri vardı proksimal bölge tümörleri 56 (% 27,5) olguda saptandı. Olgular arasında sağkalım süresi açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0,423$).Ancak linitis plastikalı olgularda sağkalım süresi diğer yerleşim yerlerine göre daha kısaydı ($p=0,004$).
4. Olguların histopatolojik tanılarına bakıldığında adenokarsinom ve taşlı yüzük hücreli tümörler arasında sağkalım süresi açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0,451$).
5. Olgular Lauren sınıflamasıyla değerlendirildiğinde, 204 olgunun 138'inde histopatolojik olarak Lauren sınıflamasıyla değerlendirildiği saptandı; 75 (% 54,3) olguda diffüz tip saptanırken, 61(% 44,2) olguda intestinal tip saptandı. 2 (% 1,4) olgu ise mixt tip idi. Lauren sınıflamasına göre olgular arasında sağkalım süresi açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı, buna göre diffüz tip olgularda sağkalım daha kötüydü ($p=0,007$).
6. Olguların tümörün histopatolojik invazyon durumuna göre değerlendirildiğinde lenfatik, vasküler ve perinöral invazyona sahip olguların her bir durum için istatistiksel olarak anlamlı derecede sağkalım süresinin daha az olduğu saptandı ($p<0,001$).Tümörün histolojik diferansiyasyon derecesine göre sağkalımına bakıldığında kötü diferansiye olgularda sağkalımında kötü olduğu saptandı ($p=0,022$).
7. Helikobakter pilori ve HER-2 durumlarının sağkalım ile istatistiksel anlamlı ilişkisi olmadığı görüldü ($p=0,384$) ($p=0,940$).
8. Olgular evrelerine göre sınıflandırıldığında 23'ü (% 11,3) evre 1, 43'ü (% 21,1) evre 2, 55'i (% 27) evre 3, 83'ü (% 40,6) evre 4 olarak belirlenmiştir. Olguların evrelerine göre sağkalım süreleri değerlendirildiğinde evre 4 olgularda sağkalımın kötü olduğu saptandı.
9. Olgularımız genel izlem süresi, genel sağkalım süresi ve açısından değerlendirildiğinde; genel izlem süresi için medyan değer 14 ay (1-84), genel

sağkalım süresi için medyan değer 20,3 ay (1-88), Medyan sağkalım süresi bizim çalışmamızda literatürden daha fazla (20,3 ay (1-88)) belirlenmiştir. Bunun nedeni bizim çalışmamızda toplam hasta sayısı genel literatüre göre daha az iken erken evre hasta sayısının daha fazla olması olabilir.

10. Olgular tedavi modalitelerine göre değerlendirildiğinde cerrahi uygulanabilen olgularda sağkalımın istatistiksel anlamlı olarak daha iyi olduğu görüldü ($p<0,001$). KRT alan olgularda, almayan olgulara göre istatistiksel anlamlı olarak sağkalımın daha iyi olduğu saptandı ($p<0,001$). Olgular kemoterapi alma durumlarına göre, kemoterapi alanlarla destek tedavi alanlar karşılaştırıldığında kemoterapi alanlarda sağkalımın daha iyi olduğu saptandı.
11. Tüm bu veriler ışığında varılan sonuç şudur: Mide kanseri tüm çabalara rağmen sağkalımın çok düşük olduğu, oldukça ölümcül seyreden malign bir hastalıktır. Hastalık ile ilgili birçok prognostik faktör ortaya konulmakla beraber karsinogeneze gidişi öngörecekt faktörler hala açık değildir. Hastalığın etkin tedavi edilmesi için yeni tedavi yaklaşımlarına ve yeni tedavi ajanlarına ihtiyaç vardır. Bu konuda yeni çalışmalar yapılması gerekmektedir.

7.KAYNAKLAR

1. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69.
2. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin* 2011;61:2-12
3. Parkin DM. Epidemiology of cancer: global patterns and trends. *Toxicol Lett* 1998;227:102-103.
4. 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: 891-903.
5. Zhu AL, Sonnenberg A. Is gastric cancer again rising? *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 1162-71.
6. WHO, Globocan 2008 project.
7. Mungan Z, Durakoglu Z ve ark. Peptik ülser, reflü özefajit ve özefagogastrik kanserlerin degisen sıklığı. *Turk J Gastroenterol*. 10(supp2) 1999:4:25-32.
8. Coggon D, Barker DJ, Cole RB, Nelson M. Stomach cancer and food storage. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81:1178.
9. La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, Franceschi S. Electric refrigerator use and gastric cancer risk. *Br J Cancer* 1990; 62:136.
10. Hirayama T. Epidemiology of cancer of the stomach with special reference to its recent decrease in Japan. *Cancer Res* 1975; 35:34-60.
11. 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.
12. Haenszel W, Kurihara M. Studies of Japanese migrants. I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1968; 40:42-43.
13. Haenszel W, Kurihara M, Segi M, Lee RK. Stomach cancer among Japanese in Hawaii. *J Natl Cancer Inst* 1972; 49:969- 71.
14. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta pathol microbiol scand* 1965; 64:31

15. Ikeda Y, Mori M, Kamakura T, et al. Improvements in diagnosis have changed the incidence of histological types in advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 1995; 72:424.
16. Dupont JB Jr, Lee JR, Burton GR, Cohn I Jr. Adenocarcinoma of the stomach: review of 1,497 cases. *Cancer* 1978; 41:941.
17. Kampschöer GH, Nakajima T, van de Velde CJ. Changing patterns in gastric adenocarcinoma. *Br J Surg* 1989; 76:914.
18. Powell J, McConkey CC. Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastric cardia and adjacent sites. *Br J Cancer* 1990; 62:440.
19. 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.
20. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 2006; 118:3030.
21. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. Lyon: IARC 1994; 61:177.
22. Solcia E, Fiocca R, Luinetti O, et al. Intestinal and diffuse gastric cancers arise in a different background of *Helicobacter pylori* gastritis through different gene involvement. *Am J Surg Pathol* 1996; 20 Suppl 1:S8.
23. Carneiro F, Huntsman DG, Smyrk TC, et al. Model of the early development of diffuse gastric cancer in E-cadherin mutation carriers and its implications for patient screening. *J Pathol* 2004; 203:681.
24. Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1995; 333:32
25. 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
26. Kumar: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, Professional Edition, 8th ed. Chapter 17 part: gastric adenocarcinoma
27. Tan IB, Ivanova T, Lim KH, et al. Intrinsic subtypes of gastric cancer, based on gene expression pattern, predict survival and respond differently to chemotherapy. *Gastroenterology* 2011; 141:476-85.
28. Machado JC, Soares P, Carneiro F, et al. E-cadherin gene mutations provide a genetic basis for the phenotypic divergence of mixed gastric carcinomas. *Lab Invest* 1999; 79:459-65.

29. 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; 128:765-70.
30. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992; 52:6735-40.
31. Genta RM. Acid suppression and gastric atrophy: sifting fact from fiction. *Gut* 1998; 43 Suppl 1:S35-38.
32. Sipponen P, Graham DY. Importance of atrophic gastritis in diagnostics and prevention of gastric cancer: application of plasma biomarkers. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42:2-10.
33. Filipe MI, Potet F, Bogomoletz WV, et al. Incomplete sulphomucin-secreting intestinal metaplasia for gastric cancer. Preliminary data from a prospective study from three centres. *Gut* 1985; 26:1319-25.
34. 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
35. Rugge M, Correa P, Dixon MF, et al. Gastric dysplasia: the Padova international classification. *Am J Surg Pathol* 2000; 24:167-75.
36. De Vries AC, Haringsma J, Kuipers EJ. The detection, surveillance and treatment of premalignant gastric lesions related to *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2007; 12:1-15.
37. El-Rifai W, Frierson HF Jr, Moskaluk CA, et al. Genetic differences between adenocarcinomas arising in Barrett's esophagus and gastric mucosa. *Gastroenterology* 2001; 121:592-98.
38. Stocks SC, Pratt N, Sales M, et al. Chromosomal imbalances in gastric and esophageal adenocarcinoma: specific comparative genomic hybridization-detected abnormalities segregate with junctional adenocarcinomas. *Genes Chromosomes Cancer* 2001; 32:50-58.
39. Yanagi M, Keller G, Mueller J, et al. Comparison of loss of heterozygosity and microsatellite instability in adenocarcinomas of the distal esophagus and proximal stomach. *Virchows Arch* 2000; 437:605-10.

40. Hansen S, Vollset SE, Derakhshan MH, et al. Two distinct aetiologies of cardia cancer; evidence from premorbid serological markers of gastric atrophy and *Helicobacter pylori* status. *Gut* 2007; 56:918-25.
41. Tajima Y, Yamazaki K, Makino R, et al. Differences in the histological findings, phenotypic marker expressions and genetic alterations between adenocarcinoma of the gastric cardia and distal stomach. *Br J Cancer* 2007; 96:631-38.
42. Piazzuelo MB, Haque S, Delgado A, et al. Phenotypic differences between esophageal and gastric intestinal metaplasia. *Mod Pathol* 2004; 17:62-64.
43. Eslick GD, Lim LL, Byles JE, et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:2373-79.
44. Parsonnet J, Vandersteen D, Goates J, et al. *Helicobacter pylori* infection in intestinal- and diffuse-type gastric adenocarcinomas. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83:640-43.
45. Mera R, Fontham ET, Bravo LE, et al. Long term follow up of patients treated for *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 2005; 54:1536-40
46. Wong BC, Lam SK, Wong WM, et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:187-94.
47. 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; 56:3238-43.
48. Pignatelli B, Bancel B, Estève J, et al. Inducible nitric oxide synthase, anti-oxidant enzymes and *Helicobacter pylori* infection in gastritis and gastric precancerous lesions in humans. *Eur J Cancer Prev* 1998; 7:439-47.
49. Asim A, Chaturvedi R, Piazzuelo MB, et al. *Helicobacter pylori* strains from regions at high gastric cancer risk exhibit increased ability to activate iNOS and SMO. *Gastroenterology* 2008; 134(suppl 1):A78-85.
50. Mobley HL. Defining *Helicobacter pylori* as a pathogen: strain heterogeneity and virulence. *Am J Med* 1996; 100:2S-9S
51. Tombola F, Morbiato L, Del Giudice G, et al. The *Helicobacter pylori* VacA toxin is a urea permease that promotes urea diffusion across epithelia. *J Clin Invest* 2001; 108:929-37.
52. De Sablet T, Piazzuelo MB, Shaffer CL, et al. Phylogeographic origin of *Helicobacter pylori* is a determinant of gastric cancer risk. *Gut* 2011; 60:1189-95.

53. Smith MG, Hold GL, Tahara E, El-Omar EM. Cellular and molecular aspects of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12:2979-90.
54. Ushiku T, Chong JM, Uozaki H, et al. p73 gene promoter methylation in Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. *Int J Cancer* 2007; 120:60-66.
55. Nakatsuru S, Yanagisawa A, Furukawa Y, et al. Somatic mutations of the APC gene in precancerous lesion of the stomach. *Hum Mol Genet* 1993; 2:1463-65.
56. Sun Y, Li JY, He JS, et al. Tissue microarray analysis of multiple gene expression in intestinal metaplasia, dysplasia and carcinoma of the stomach. *Histopathology* 2005; 46:505-14.
57. Nakajima T, Maekita T, Oda I, et al. Higher methylation levels in gastric mucosae significantly correlate with higher risk of gastric cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15:2317-24.
58. 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; 62:3503-15.
59. Houghton J, Stoicov C, Nomura S, et al. Gastric cancer originating from bone marrow-derived cells. *Science* 2004; 306:1568-71.
60. Kunz PL, Gubens M, Fisher GA, et al. Long-term survivors of gastric cancer: a California population-based study. *J Clin Oncol* 2012; 30:3507.
61. Piessen G, Messager 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
62. Taghavi S, Jayarajan SN, Davey A, Willis AI. Prognostic significance of signet ring gastric cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30:3493-98.
63. 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; 14:1705-17.
64. Oliveira C, Sousa S, Pinheiro H, et al. Quantification of epigenetic and genetic 2nd hits in CDH1 during hereditary diffuse gastric cancer syndrome progression. *J. Of Gastroenterology* 2009; 136:2137-45.
65. 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; 47:436-44.
66. Oliveira C, Seruca R, Carneiro F. Genetics, pathology, and clinics of familial gastric cancer. *Int J Surg Pathol* 2006; 14:21-27.

67. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. 2008 Aug;67(3):253-6.
68. Takahashi M, Kokubo T, Furukawa F, et al. Effects of sodium chloride, saccharin, phenobarbital and aspirin on gastric carcinogenesis in rats after initiation with N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Gann* 1984; 75:494-99.
69. 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 Jan 4;104(1):198-207
70. You WC, Zhang L, Yang CS, et al. Nitrite, N-nitroso compounds, and other analytes in physiological fluids in relation to precancerous gastric lesions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5:47-54.
71. 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; 16:312-25.
72. Lunet N, Lacerda-Vieira A, Barros H. Fruit and vegetables consumption and gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Nutr Cancer* 2005; 53:1-10.
73. Mendez MA, Pera G, Agudo A, et al. Cereal fiber intake may reduce risk of gastric adenocarcinomas: the EPIC-EURGAST study. *Int J Cancer* 2007; 121:1618-23.
74. 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; 45:2867-73.
75. 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; 19:689-701.
76. Fox JG, Dangler CA, Taylor NS, et al. High-salt diet induces gastric epithelial hyperplasia and parietal cell loss, and enhances Helicobacter pylori colonization in C57BL/6 mice. *Cancer Res* 1999;59:4823-28.
77. 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 Jun 20;28(18):2952-57.
78. 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(7):1467-79.

79. Tramacere I, Negri E, Pelucchi C, et al. A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk. *Ann Oncol*. 2012 Jan;23(1):28-36.
80. Powell J, McConkey CC. Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastric cardia and adjacent sites. *Br J Cancer* 1990 Sep;62(3):440-43.
81. Tersmette AC, Offerhaus GJ, Tersmette KW, et al. Meta-analysis of the risk of gastric stump cancer: detection of high risk patient subsets for stomach cancer after remote partial gastrectomy for benign conditions. *Cancer Res* 1990; 15:6486-89.
82. 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 ;56:1671-77.
83. 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 2010; 172:1280-85.
84. 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; 15:274-79.
85. Yatsuya H, Toyoshima H, Tamakoshi A, et al. Individual and joint impact of family history and Helicobacter pylori infection on the risk of stomach cancer: a nested case-control study *Br J Cancer*. 2004; 91:929-34.
86. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 2000 ;404:398-402.
87. Carmack SW, Genta RM, Schuler CM, Saboorian MH. The current spectrum of gastric polyps: a 1-year national study of over 120,000 patients. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1524-32.
88. Tersmette AC, Offerhaus GJ, Tersmette KW, et al. Meta-analysis of the risk of gastric stump cancer: detection of high risk patient subsets for stomach cancer after remote partial gastrectomy for benign conditions. *Cancer Res* 1990 ;50:6486-89.
89. Take S, Mizuno M, Ishiki K, et al. The effect of eradicating helicobacter pylori on the development of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(5):1037-42.
90. Vannella L, Lahner E, Osborn J, Annibale B. Systematic review: gastric cancer incidence in pernicious anaemia. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37(4):375-82.
91. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, et al. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1993Nov;218(5):583-92.
92. Kahrilas PJ, Kishk SM, Helm JF, et al. Comparison of pseudoachalasia and achalasia. *Am J Med* 1987; 82(3):439-46.

93. Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1995;333(1):32-41.
94. Abeloff: Abeloff's Clinical Oncology, 4th ed. - 2008 - Churchill Livingstone, An Imprint of Elsevier
95. Abraham J, Allegra CJ, Gulley J. Bethesda handbook of clinical oncology. Second edition, 2009
96. Takekazu Y, Shunkichi K, Akira K, et al. Tumor Markers CEA, CA19-9 and CA125 in Monitoring of Response to Systemic Chemotherapy in Patients with Advanced Gastric Cancer. *Jap J. of Clinical Oncology* Volume 29, Issue 11
97. Feig Barry W, Berger David H, Fuhrman George M, editors. The M. D. Anderson Surgical Oncology Handbook. 4th Ed. Texas: Lippincott Williams & Wilkins, 2006 pp: 205-36.
98. Roder JD, Böttcher K, Siewert JR, et al. Prognostic factors in gastric carcinoma. *Cancer*, 1993;72: 2089-97.
99. Adachi Y, Oshiro T, Mori M et al. Tumor Size as a Simple Prognostic Indicator for Gastric Carcinoma. *Ann Surg Oncol*, 1997; 4:137-40.
100. Tanaka A, Watanabe T, Okuno K, Yasutomi M. Perineural invasion and predictor of recurrence of gastric cancer. *Cancer*, 1994; 73(3):550-55.
101. Allgayer H, Heiss M, Schildberg W, Prognostic Factors in Gastric Cancer. *Br J Surg*, 84: 1997; 84(12):1651-64.
102. Bozetti F. Principles of Surgery Radicality in the Treatment of Gastric Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*, 2003; 10:833-54.
103. Cuschieri A, Fayers P, Fielding J, et al. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomized trial. *Lancet*, 1996;347(9007): 995-99.
104. Feldman: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 9th ed. - 2010 - Saunders, An Imprint of Elsevier
105. Leichman L, Silberman H, Leichman CG, et al. Preoperative systemic chemotherapy followed by adjuvant postoperative intraperitoneal therapy for gastric cancer: University of Southern California pilot program. *J Clin Oncol*, 1992 ;10(12):1933-42.
106. Ajani JA, Mayer RJ, Ota DM et al. Preoperative and postoperative combination chemotherapy for potentially resectable gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst*, 1993; 85(22): 1839-44.
107. Hermanek P, Wittekind C. Residual tumor (R) classification and prognosis. *Semin Surg Oncol*. 1994 Jan-Feb;10(1):12-20

108. Townsend: Sabiston Textbook of Surgery, 19th ed. 2012 - Saunders, An Imprint of Elsevier p:1204-1218.
109. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, et al. Subtotal versus gastrectomy for gastric cancer: five year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. *Ann Surg*, 1999; 230:170-178.
110. Ito H, Clancy TE, Osteen RT, et al. What is the optimal surgical approach? *J Am Coll Surg*, 2004; 199: 880-86.
111. Yu W, Choi GS, Chung HY. Randomized clinical trial of splenectomy versus splenic preservation in patients with proximal gastric cancer. *Br J Surg*, 2006; 93: 559-563.
112. Lim S, Muhs BE, Marcus SG, et al. Results following resection for stage IV gastric cancer; are better outcomes observed in selected patient groups? *J. Surg. Oncol* 2007; 95: 118-22.
113. Schwarz RE, Smith DD. Clinical impact of lymphadenectomy extent in resectable gastric cancer of advanced stage. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 317-28.
114. Beahrs OH, Henderson DE, Hutter RVP, et al. American Joint J Committee on Cancer manual for staging of cancer, 4th ed. Philadelphia: Lippincott, 1992.
115. Katijani T. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. Part I. Clinical classification. *Jpn J Surg*, 1981; 11 :127-139.
116. Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, et al. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet*, 1995; 345:745-748.
117. Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ. Operative Strategies. In: Wanebo HJ(ed): Surgery for gastrointestinal cancer. *Lippincott-Raven, Philadelphia*, 1997; p:310-11.
118. Bonenkamp JJ, van de Velde CJ. Comparisons of Factors Influencing the Prognosis Of Japanese German, and Dutch gastric cancer patients: *World J surg*. 1993;17: 25-35.
119. Yahagi N, Fujishiro M et al. Endoscopic Submucosal Dissection For Early Gastric Cancer. *Digestive Endoscopy* 2004; 16: 15-25.
120. Oda Ito, Saito D, Tada M et al. A multicenter retrospective study of endoscopic resection for early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2006; 9:262-270.
121. Nakamoto S, Sakai Y et al. Indications For The Use Of Endoscopic Mucosal Resection For Early Gastric Cancer in Japan; A Comparative Study With Endoscopic Submucosal Dissection. *Endoscopy* 2009;41: 45-55.
122. Hyung MA, Cheong JH et al. Application of minimally invasive treatment for gastric cancer. *J Surg Oncol*.2004;85: 25-33.

123. Ono H, Kondo H et al. Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer. *Gut* 2001 ;48:225-229.
124. Shike M, Lathany L et al. Direct percutaneous endoscopic jejunostomies for enteral feeding. *Gastrointestinal Endoscopy*:1996; 44:128-141.
125. Safran H, Wanebo HJ, Hesketh PJ, et al. Paclitaxel and concurrent radiation for gastric cancer. *Int J Radiation Oncology Bio Phys*, 2000; 46:889-94.
126. Zhan ZX, Gu XZ, Huang GJ, et al. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC)-- report on 370 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998; 42:929-934.
127. Mansfield PF, Lowy AM, Feig BW, et al. Preoperative chemoradiation for potentially resectable gastric cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2000; 19: 246-251.
128. Leong T, Smithers M et al. TOPGEAR : An international randomised phase 3 trial of preoperative chemoradiotherapy versus preoperative chemotherapy. *J. Clinical Oncol.* 2012;30:25-33.
129. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, *NCCN Guidelines Version 1.2013*.
130. Thuss-Patience PC, Kretschmar 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;47:2306-2314.
131. Ueda S, Hironaka S, Yasui H, et al. Randomized phase III study of irinotecan (CPT-11) versus weekly paclitaxel (wPTX) for advanced gastric cancer (AGC) refractory to combination chemotherapy (CT) of fluoropyrimidine plus platinum (FP): WJOG4007 trial. *ASCO Meeting Abstracts* 2012; 30:4002-15.
132. Los G, MeVie JG. Experimental and clinical. status of intraperitoneal chemotherapy *Eur J Cancer*, 1990; 26: 55-62.
133. Wagner AD, Moehler M. Development of targeted therapies in advanced gastric cancer: promising exploratory steps in a new era. *Curr Opin Oncol* 2009;21:381-85.
134. Gravalos C, Jimeno A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann Oncol* 2008;19: 1523-29.
135. 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;376:687-97.

136. Memik F, Gulden M, Nak SG, et al. The epidemiology of gastrointestinal cancer in Turkey: a review of our accumulated experience. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1996;15:209-17.
137. Tuncer İ , Uygan İ ve ark. Van ve Çevresinde Görülen Üst Gastrointestinal Sistem Kanserlerinin Demografik ve Histopatolojik Özellikleri. *Van Tıp Dergisi*, Cilt: 8, Sayı: 1, Ocak/2001.
138. Selcukbiricik F, Buyukunal E et al. Clinicopathological features and outcomes of patients with gastric cancer: A single-center experience. *World J Gastroenterol* 2013 April 14; 19(14): 2154-61.
139. Machara Y, Watarabe A, Kakeji Y, et al. Prognosis for surgically treated gastric cancer patients is poorer for women than man in all patients under age 50. *Br J Cancer* 1992; 65: 417-20.
140. Persiani R, D'Ugo D, Rausei S, et al. Prognostic indicators in locally advanced gastric cancer (LAGC) treated with preoperative chemotherapy and D2-gastrectomy. *J Surg Oncol* 2005; 89: 227-36.
141. Santiago JMR, Muroz E, Marti M, et al. Metastatic lymph node ratio as a prognostic factor in gastric cancer. *EJSO*, 2005; 31: 59-66.
142. Malkoç D, Engin H. Mide kanserli hastaların klinik verilerinin retrospektif değerlendirilmesi, Tıpta uzmanlık tezi Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı. 2011.
143. Taşçı İ, Şirin F. Kliniğimizde tedavi edilen 10 yıllık mide kanserlerinin klinikopatolojik değerlendirilmesi. *Endoskopi dergisi* 2000, 11: 91-95.
144. Siewert R J, Bottcher K, et al. Relevant Prognostic Factors in Gastric Cancer Ten-Year Results of the German Gastric Cancer Study *Annals Of Surgery* 1998; 228: 449-61.
145. Harrison JD, Fielding JW. Prognostic factors for gastric cancer influencing clinical practice. *World J Surg* 1995; 19: 496-500.
146. Ding YB, Chen GY, Xia JG, et al. Correlation of tumor-positive ratio and number of perigastric lymph nodes with prognosis of patients with surgically-removed gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 182-185.
147. Maruyama K, Okuyama M, Ogawa J. The most important prognostic factors cancer patients: a study using univariate and multivariate analyses. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 63-68.
148. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus

- observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 1;30(19):2327-33.
149. Hermans J, Bonenkamp JJ, Songun I et al. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol*. 1993 Aug;11(8):1441-7.
150. 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;24:4991-97.
151. Shah MA, Shibata S, Stoller RG, et al. Random assignment multicenter phase II study of modified docetaxel, cisplatin, fluorouracil (mDCF) versus DCF with growth factor support (GCSF) in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma (GE). *J Clin Oncol* 2010;28: 4014-25.
152. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11-20.
153. Sumpter K, Harper-Wynne C, Cunningham D, et al. Report of two protocol planned interim analyses in a randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric cancer receiving ECF. *Br J Cancer* 2005; 92: 1976-83.
154. Kunz PL, Gubens M, Fisher GA, et al. Long-term survivors of gastric cancer: a California population-based study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3507-15.

8. EKLER

EK 1

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Konu: Karar hk.- 332

13.05.2013

Sayın Prof.Dr.Aziz KARAOĞLU

Kurulumuz tarafından 09.05.2013 tarih ve 997-GOA protokol numaralı 2013/17-18 karar numarası ile görüşülen "Mide Kanseri Hastaların Klinikopatolojik Özelliklerinin Retrospektif Değerlendirilmesi ve Sağkalım ile Korelasyonu" konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof.Dr.Banu ÖNVURAL
Başkan



Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Yerleşkesi İnciraltı 35340 İZMİR-TÜRKİYE
Tel:0 232 4122254 - 0 232 4122258 Faks: 0232 4122243 Elektronik posta:etikkurul@deu.edu.tr

EK 2**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI**

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	997 -GOA	
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ <input type="checkbox"/>	AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Mide Kanserli Hastaların Klinikopatolojik Özelliklerinin Retrospektif Değerlendirilmesi ve Sağkalım ile Korelasyonu	
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	-	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr..Aziz KARAOĞLU Tıbbi Onkoloji B.D	
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-	
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input checked="" type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

EK 3

	Karar No:2013/17-18	Tarih: 09.05.2013
KARAR BİLGİLERİ	Prof.Dr.Aziz KARAOĞLU'nun sorumlusu olduğu "Mide Kanserli Hastaların Klinikopatolojik Özelliklerinin Retrospektif Değerlendirilmesi ve Sağkalm ile Korelasyonu" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ		
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
ETİK KURUL ÜYELERİ		

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile İlişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr..Besti ÜSTÜN (Başkan Yardımcısı)	Ph.D.Psikiyatri Hemşireliği	DEU Hemşirelik Fakültesi	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ş.Reyhan UÇKU	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Hüseyin BASKIN	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Vesile ÖZTÜRK	Nöroloji	DEU Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Bilgin CÖMERT	İç Hastalıkları (Yoğun Bakım B.D)	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Mukaddes GÜNELİ	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Nihal GELECEK	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Işıl TEKMEK	Histoloji ve Embriyoloji	DEU Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Müge KIRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
İhsan ÇELİKDEMİR	Sağlık mensubu olmayan üye	75. Yıl Özel İlköğretim Okulu Müdür Yrd.	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	