

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

**LOKAL İLERİ VE/VEYA METASTATİK
MİDE KANSERLİ HASTALARDA KLİNİK VE
LABORATUVAR PARAMETRELERİN
PROGNOSTİK ÖNEMİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

Dr. Çağdaş KALKAN

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Süleyman BÜYÜKBERBER**

**ANKARA
AĞUSTOS 2012**

KABUL VE ONAY

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Adı ve Soyadı:	Çağdaş Kalkan	
Baba Adı:	Kenan	
Doğum Yeri -Tarihi:	Ankara - 14.09.1981	
Diploma Tarihi - Diploma No:	10.08.2006 - 14677	
Mezun Olduğu Fakülte:	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi	
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı - Bilim Dalı:	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	
İhtisas Süresi:	Yıl: 4 yıl:	Ay:2
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam:	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı	

TEZ SINAV TUTANAĞI

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Lokal ileri ve/veya metastatik mide kanserli hastalarda klinik ve labrotuvar parametrelerin prognostik önemi

JÜRİ KARARI: Tez başarı ile tamamlanmış olup kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ:

Prof. Dr. Süleyman Büyükberber
BAŞKAN
Tez Danışmanı

Prof. Dr. Ahmet Özet
ÜYE

Prof. Dr. Aytuğ Üner
ÜYE

ÖNSÖZ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki eğitimim süresince ve tez çalışmamın her aşamasında bana yol gösteren, desteğini ve güvenini esirgemeyen tez danışmanım sayın Prof.Dr. Süleyman Büyükberber'e, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım sayın Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr. Abdullah Münci Yağcı'ya, bu tezin materyallerinin toplanması ve tezin yürütülmesi aşamasında klinik bilgi ve deneyimlerini paylaşan, anlayışını ve sabrını esirgemeyen, tanımaktan onur duyduğum sayın Uzm. Dr Meltem Baykara'ya ve hayatım boyunca hep yanımda olup, yaptığım her işte bana destek olan aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Çağdaş Kalkan

Ağustos 2012, Ankara

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KABUL VE ONAY	i
ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. EPİDEMİYOLOJİ	3
2.2. ETYOLOJİ	5
2.2.1 Helicobacter Pylori ve Gastrik Kanser İlişkisi.....	6
2.2.2. Cinsiyet	9
2.2.3. Genetik.....	9
2.2.4. Diyet.....	11
2.2.5. Sigara	13
2.2.6. Alkol.....	13
2.2.7. Meslek-Sosyo Ekonomik Durum.....	14
2.2.8. Radyasyon	14
2.2.9. Pernisiyöz Anemi	14
2.2.10. EBV	15
2.2.11. Barret Özefagus.....	15

2.2.12. Premalign Lezyonlar	16
2.2.12.1. Kronik Atrofik Gastrit	16
2.2.12.2. İntestinal Metaplazi	16
2.2.12.3. Midede Epitelyum Displazisi	17
2.2.12.4. Parsiyel Gastrektomi Sonrası Gastrik Remmant	18
2.2.12.5. Menetrier Hastalığı (Hiperplastik Gastropati).....	18
2.2.12.6. Mide Polipleri.....	19
2.3. KLİNİK PREZANTASYON.....	21
2.4. TARAMA	22
2.5. TANI.....	23
2.5.1. Labaratuvar	24
2.5.2. Radyoloji.....	25
2.6. MİDE KANSERİ PATOGENEZİNDE GENETİK VE MOLEKÜLERBİYOLOJİ	29
2.6.1. Genetik Kararsızlık	29
2.6.2. Tümör Supresör Genleri.....	30
2.6.3. Onkogenler ve Büyüme Faktörleri.....	31
2.7. MİDE KANSERLERİNDE SINIFLANDIRMA	31
2.8. MİDE KANSERİNDE YAYILIM	35
2.9. MİDE KANSERİNDE EVRELENDİRME	36
2.10. MİDE KANSERİNDE PROGNOZ.....	41
2.11. MİDE KANSERİNDE TEDAVİ.....	47
2.11.1. Cerrahi Tedavi.....	47
2.11.2. Kemoterapi (KT).....	54

2.11.3. Radyasyon Tedavisi	61
2.11.4. İmmünoterapi	63
3. GEREÇ VE YÖNTEM	64
3.1. ÇALIŞMA DÜZENİ	64
3.2. İSTATİKSEL ANALİZ	65
4. BULGULAR	66
5. TARTIŞMA.....	72
6. SONUÇLAR	82
7. ÖZET	85
8. SUMMARY	88
9. KAYNAKLAR.....	91
9. ÖZGEÇMİŞ.....	114
10. EKLER	115
EK 1. Etik Kurul Onayı	115

KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ALP	: Alkalen Fosfataz
Ark.	: Arkadaşları
AST	:Aspartat Aminotransferaz
APC	: Adenomatous polyposis coli
ATP	: Adenozin trifosfat
BMC	: The British Research Council
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CagA	: Sitotoksin ilişkili gen A (cytotoxin associated gen A)
CEA	: Karsinoembriyogenik Antijen
DM	: Diabetes Mellitus
DCC	: Deleted in colon cancer
EBV	: Epstein Barr virüs
EMR	: Endoskopik Mukozal Rezeksiyon
ErbB-2	: Epidermal büyüme faktörleri
EUS	: Endoskopik ultrasound
EGF	: Epidermal growth factor
EGFR	: Epidermal growth factor receptor
FDA	: Food and Drug Administration
EMA	: European Medicines Agency
FHIT	: Fragile histidine triad
FISH	: Fluorescence in situ hybridization

GC	: Gastrik kanser
GEJC	: Gastro-özefageal bileşke kanseri
GIST	: Gastrointestinal stromal tümör
HLA-DR	: Human Leucocyte Antigen
H. P.	: Helikobakter pilori
HR	: Hazard ratio
HT	: Hipertansiyon
IPK	: Intraperitoneal kemoterapi
IARC	: Uluslar arası Kanser Araştırma Ajansı
IHK	: İmmunhistokimya
iNOS	: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
KT	: Kemoterapi
KRT	: Kemoradyoterapi
LN	: Lenf nodu
mAbs	: Monoklonal antikorlar
MALT	: Mucoza associated lymphoid tissue
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
MEN 1	: Multiple endocrine neoplasia type 1
NET	: Nöroendokrin tümör
NSAİİ	: Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaç
OS	: Genel sağkalım
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
PFS	: Progresyonsuz sağkalım
RT	: Radyoterapi
THY	: Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom

TKIs	: Tirozin kinaz inhibitörleri
TTP	: Progresyona kadar geçen süre
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
ZES	: Zollinger Ellison Sendromu

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1. Mide Kanserinde Artmış Risk ile İlişkili Faktörler.....	20
Tablo 2. Gastrik kanser cerrahisinde esaslar	49
Tablo 3. Olguların karakteristik özellikleri	67
Tablo 4. Univaryant Analiz	68
Tablo 5. Multivaryant Analiz	69

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1. Genel Sağkalım Süresi	71
--------------------------------------	----

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mide kanseri dünya çapında azalan insidansına rağmen, halen ölümlere neden olan en önemli kanser türlerindendir. Şu anda mide kanseri akciğer kanserinden hemen sonra, kanser nedeni ile ölümler açısından ikinci sıradadır, dünya genelinde her yıl 75.000 yeni tanı konmaktadır.¹

ABD dahil gelişmiş ülkelerde mide kanseri insidans ve ölüm oranı azalmaktadır. Adenokarsinom, olguların %90-95'ini oluşturan en yaygın histolojidir. Erken evrede teşhis çok önemlidir. İleri evre tümörlerde 5 yıllık sağkalım oranı %15-25' iken, erken evrede teşhis edildiğinde bu oran %90-100'lere ulaşmaktadır.¹

Dünyanın pek çok yerinde diyet anlayışının değişmesi, gıdaların hazırlanış biçimi ve diğer çevresel faktörler nedeniyle mide kanserinin insidansı azalmaktadır. Bu azalış özellikle Amerika Birleşik Devletleri'nde belirgindir; zira burada mide kanseri, kansere bağlı ölümler sıralamasında yedinci sıradadır. Birleşik Devletlerde her yıl 22.700 yeni vakanın tanı aldığı, 11.800 ölümün mide kanseri nedeniyle gerçekleştiği tahmin edilmektedir.²

Mide kanseri birkaç ülke dışında halen kötü bir prognoza sahiptir. Bu kötü prognozun nedeni multifaktöriyel olarak açıklanmaktadır. Tanımlanmış risk faktörlerinin ve spesifik semptomların yokluğu ve görece az insidansa sahip bir hastalık olması, batı ülkelerinde geç tanı almasının nedenlerindendir. Japonya'da ise mide kanseri endemiktir ve pek çok hasta erken evrede tanı aldığından burada yüksek sağkalım oranları bulunmaktadır.³

Gastrik kanser için küratif kabul edilebilecek yegane tedavi şekli, gros ve mikroskopik hastalığın rezeksiyonudur. Küratif olarak kabul edilen gastrektomi yapıldıktan sonra dahi hastaların çoğunda rejyonel ve uzak rekürrensler görülür. Bu kötü sonuçların iyileştirilmesi adına etkili pre ve postoperatif sistemik ve rejyonel adjuvan tedaviler üzerine yoğunlaşmıştır.⁴

Yapılan randomize çalışmalarda kemoterapi en iyi destek tedavisi ile karşılaştırıldığında hem sağkalımı uzatmakta hem de yaşam kalitesini arttırmaktadır. Mide kanserinde kemoterapi hastanın durumuna göre tek ajan veya kombine kemoterapi şeklinde uygulanabilir. İleri evre mide kanserinde kemoterapinin en iyi destek tedavisine üstün olduğu gösterilmiştir.

Ancak lokal ileri ve metastatik mide kanserli hastalarda hangi hastada kemoterapi ile daha iyi tedavi yanıtı ve sağkalım elde edilebileceğini öngören bir prognostik parametre bulunmamaktadır. Bu konuda yapılan bir çalışmada özefagogastrik kanserli hastalarda düşük, orta, yüksek riskli hasta gruplarını belirlemeye yönelik prgonostik faktör indeksi geliştirilmeye çalışılmış ve anlamlı sonuçlar elde edilmiştir.⁵

Bu çalışmada amaç Gazi Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Medikal Onkoloji Bölümü polikliniğine başvuran ve tetkik edilen lokal ileri ve/veya metastatik özefagogastrik kanserli 115 hastanın dosya bilgilerine ulaşarak hastaların yaş, cinsiyet, tümör çapı, histolojisi, tümör grade, tümör evre, yapılan cerrahi prosedür, lokal nüks veya metastaz bölgeleri, palyatif kemoterapi varlığı, radyoterapi varlığı, serum alkale fosfataz, karaciğer transaminaz, total bilirubin, sodyum, kalsiyum, albumin, hemoglobin, beyaz küre sayısı, trombosit düzeyi, tümör markerları ve performans statusu gibi prognostik faktörlerin sağ kalım üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİDEMİYOLOJİ

Dünyanın farklı bölgelerinde gastrik kanser insidansı ve mortalite hızları değişiklik göstermektedir. En yüksek insidans Japonya, Güney Amerika ve Doğu Avrupa'da görülmektedir; buradaki insidans 100.000'de 30-85 civarındadır.⁶ Tam tersi Birleşik Devletler, İsrail ve Kuveyt gibi düşük insidanslı bölgelerde insidans hızları 100.000 kadında sadece 4-8 civarındadır.⁶ Mortalite grafikleriyle insidans grafikleri pozitif korelasyon göstermektedir ancak farklı olarak Japonya'da geniş bir tarama imkanı olduğundan mortalite hızları azalmaktadır.⁶

Göçmenler genellikle göç ettikleri toplumların insidans hızlarını kazanırlar, bu da gastrik kanserin etiyolojisinde çevresel faktörlerin primer öneme sahip olduğunu düşündürür.^{7,8} Bir çalışmada, Japonya'da Batı ülkelerine göç eden kişilerde gastrik kanser insidansının Batı toplumları ile Japon toplumu gastrik kanser insidanslarının arasında bir değer aldığını göstermiştir.⁹ Bununla birlikte, Japon beslenme alışkanlıklarını benimseyen ikinci jenerasyonda hala yüksek gastrik kanser insidansı olsa da, Batı toplumlarının beslenme anlayışını benimseyen kişilerde insidansın azaldığı görülmüştür.¹⁰ ABD'de yaşayan Polonyalı göçmenler üzerinde yapılan bir çalışmada, burada 10 yıl ve daha fazla yaşayan göçmenlerde mide kanseri insidansının ABD ile Polonya toplumlarının insidansı arasında olduğunu göstermiştir.¹¹ Bu çalışmalar, yaşamın erken dönemlerinde çevresel faktörlere maruziyetin risk belirlemesinde önemli bir yere sahip olduğu ancak diğer çevresel ya da kültürel faktörlerin kanser predispozisyonuna etkisinin devam ettiğini göstermektedir.

En çarpıcı epidemiyolojik gözlemlerden biri proksimal mide ve distal ösefagustan kaynaklanan adenokarsinomların insidansındaki artıştır.¹²⁻¹⁵ Bu tümörler farklı etiyolojik faktörlere sahiptir; örneğin gastrik gövde lezyonları düşük asit ve *H.pylori* enfeksiyonlarından kaynaklanırken, kardiya lezyonları bunlarla ilişkili değildir. Kardiya lezyonlarının erkeklerde görülme oranı kadınlara göre daha fazladır ve beyaz ırkta, Afrikalı Amerikalılardan daha sık görülür. 1991de Blot ve arkadaşları¹² National Cancer Institute adlı kuruluşun arşivlerini incelemiş ve 1976-1987 yılları arasında proksimal lezyonlara doğru bir kayma saptamıştır. Yıllık proksimal gastrik kanserdeki artış beyaz ırkta yılda %4.3, beyaz kadınlarda %4.1, Afrikalı Amerikalı erkeklerde %3.6 ve Afrikalı Amerikalı kadınlarda %5.6 olarak hesaplanmıştır ve bu artışlar gastrik gövde ve antrum kanserlerinin insidansındaki azalmayla eş zamanlı olmuşlardır. Bu yıllık artış hızı akciğer kanseri ya da melanomlardaki artıştan daha fazladır. 1984-1987 yılları arasında kardiya kanserleri beyaz erkeklerde tüm gastrik kanserlerin %47'si olarak saptanmıştır. Avrupalı araştırmacılar da benzer bulgular saptamışlardır. Bu eğilim endişe vericidir zira proksimal gastrik kanserlerin prognozu distal gastrik kanserlere göre daha kötü prognozludur.^{16,17}

Mungan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ülkemizde 1978'den 1998'e kadar olan dönemde mide kanseri görülme sıklığında azalma tespit edilmiştir.¹⁸

Ülkemizin Doğu Anadolu bölgesinde mide kanserinin sık görüldüğü ve yüksek oranda ölüme neden olduğu bildirilmiştir.¹⁹ Van bölgesinde yapılan bir çalışmada endoskopi ünitesine müracat eden 4763 hastadan 301 (%6.3)'inde mide kanseri tanısı konulmuş ve bunlardan 282 (%93.6) hasta adenokanser, 7'si (%2.3)

epidermoid kanser, yedisi (%2.3) lenfoma, ikisi (%0.6) karsinoid tümör, üçü (%0.9) sınıflandırılmayan malign tümör tanısı almıştır. Mide kanserlerinin %36'sı antrum, %21'i özefagokardiyal bileşke, %42'si korpus, %0.7'si fundus ve %4'ünün distal yerleşimli olduğu tespit edilmiştir. Mide kanserli hastaların 187 (%62)'si erkek, 114 (%38)'ü kadın olup, erkeklerde kadınlara göre 1.6 kat daha sık görülmüştür. Olguların yaşları 17-80 arasında olup, ortalama yaş

54.8±12.09 olarak tespit edilmiştir. Mide kanserinin özofagus kanserine oranla 1.5 kat fazla görüldüğü bildirilmiştir.²⁰

Mide kanseri, kanser mortalitesi açısından akciğer ve meme kanserinden sonra gelmektedir. Mide kanserleri cinsiyet farkı gözetilmeksizin kolorektal kanserlerden daha fazla görülmekte ve bu fark batıdan doğuya gittikçe mide kanseri lehine belirgin derecede artmaktadır. Kansere bağlı ölüm sıralamasında ise kadınlarda meme kanseri, erkeklerde akciğer kanserinden sonra gelmektedir.²¹⁻²²

2.2. ETYOLOJİ

Mide kanserinin potansiyel etyolojileri tartışıldığında, bu kanserin farklı epidemiyolojik ve prognostik özellikler gösteren iki ayrı patolojik antiteye ayrılabilceği vurgulanmalıdır. 1965'te Lauren, intestinal ve difüz olmak üzere iki tür gastrik kanser tariflemiştir; bu model hastalığın etiyolojik ve epidemiyolojik yönlerinin daha iyi anlaşılmasını amaçlamıştır.²³ İntestinal varyant gastrik atrofi yada intestinal metaplazi gibi prekanseröz lezyonlardan köken alır, yaşlı insanlarda ve sosyoekonomik düzeyi düşük popülasyonda daha sıklıkla görülür. Erkek/kadın oranı 2/1 olup, görülme sıklığı 7. dekatta doruğa ulaşmaktadır ve

gastrik kanserin endemik olduğu bölgelerde predominant kanser tipidir, bu da bu tipin çevresel faktörlerle olan ilişkisini gösterebilir. Öte yandan diffüz form belirgin bir biçimde prekanseröz lezyonlardan köken almaz. Düşük insidanslı bölgelerde daha sık görülür, kadınlarda ve gençlerde biraz daha sık görülmektedir ve ailesellikle daha fazla ilişkisi vardır (örneğin A kan grubuna sahip olma); bunlar da bu kanserin genetik bir etiyolojiye sahip olduğunu düşündürür.²⁴ Zamanla gastrik kanser insidansındaki değişimlerin özellikle intestinal form insidansındaki değişiklikleri yansıttığı düşünülmektedir.²⁵

Her iki tip kanser de güçlü bir şekilde *H.pylori* ile ilişkilidir. Diffüz tip kanserin aktif inflamasyonun doğrudan bir sonucu olduğu, intestinal tip kanserin gelişiminde ise gastrik epitelin intestinal metaplaziye uğramış olması gerekliliği öngörülmektedir. Bu durumda erişkinlerde *H.pylori* eradikasyonunun diffüz kanser riskini azaltabileceği, intestinal tip kanserde ise prekanseröz aşamaya gelinmişse bakterinin yok edilmesinin daha düşük düzeyde bir önleyici etki gösterebileceği düşünülmektedir.²⁶

2.2.1 Helicobacter Pylori ve Gastrik Kanser İlişkisi

Mide gövdesi ve antrumundan köken alan gastrik adenokarsinomlar *H.pylori* enfeksiyonuyla sıkı bir ilişki içerisinde. Bu enfeksiyon dünyanın pek çok yerinde yaygın görülmektedir ve yapılan pek çok çalışmada ve meta analizde bu enfeksiyonun varlığı ile bu tür kanserlerin riskinin iki kat arttığı görülmüştür.^{27,28} *H.pylori*nin kanser insidansını artırmasındaki temel mekanizma bilinmemektedir; ancak onun kronik gastrik atrofiye neden olarak düşük asidik bir

ortam oluřturduđu ve bunun da metaplaziyi ve displaziyi tetiklediđi dűřünülmektedir. Ancak, dűnyanın pek çok bűlgesinde *H.pylori* enfeksiyonu toplumun neredeyse %50sinde gűrűlmesine rađmen bu enfeksiyonun gastrik kanser geliřimindeki net etkisi bilinmemektedir. Yakın zamanda yayınlanan çalıřmalara gűre gastrik kanser *H.pylori* pozitifliđi olan kiřilerin %5inde 10 yıl içerisinde ortaya çıkmaktadır.²⁹ *H.pylori*nin gastrik kanser oluřturmasına katkıda bulunan pek çok diđer faktűrden bahsedilmektedir; bunlar tűtűn kullanımı, enfeksiyon anında hastanın yařı, cinsiyet ve diyet (űrneđin dűřűk C vitamini, karoten ve E vitamini alımı).

Yapılan bazı histopatolojik çalıřmalara gűre kronik aktif gastrit ile baslayarak, kronik atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve displazi ile karsinoma uzanan sűrecin 16-24 yıl gibi uzun bir sűrede gerçekleřtiđi gűrűlmektedir.

H. Pylori, űreaz enzimi aracılıđı ile lokal pH artısına neden olur. Bu lokal pH deđiřikliđi Gastrin űzerindeki feed back engellemenin kalkması için yeterli olabilir. *H. Pylori* enfeksiyonu kan gastrin dűzeyini yűkseltir. Bakteri, antral mukozada G ve/veya D hűcreleri, oksintik mukozada ise parietal hűcreler űzerinde direkt yada indirekt (enfeksiyona karřı gelisen iltihabi yanıtı bađlı) yollarla etkili olarak asit sekresyonunu bozar. Asit salgısının azalması, diyetle bulunan nitratların N-nitroso bileşiklerine dűnűřűműne ve mide ortamında oksidasyon-redűksiyon dengesinin bozulması ile mide mukozasında oksidatif zarara yol açar.³⁰

Kuipers ve ark. uzun sűren *H. Pylori* enfeksiyonunun kanser geliřiminde űnemli bir risk faktűrű olan, atrofi ve intestinal metaplaziye yol açtıđını

göstermişlerdir. Japonya'da yapılan bir çalışmada genç yaştaki mide kanserlilerde *H. Pylori* ile güçlü bir ilişki olduğu bildirilmiş, yaştan ilerlemesi ile antikörler azaldığından *H. Pylori*'nin saptanamadığı öne sürülmüştür.³¹

Dünya Sağlık Örgütü 1994 yılında, *H. pylorinin* özellikle intestinal tip mide kanseri gelişiminde karsinojen bir bakteri olduğunu kabul etmiştir.³² *H. Pylori* pozitif olanlarda mide kanseri 3-6 kat daha fazladır. Histolojik olarak intestinal tip mide karsinomunun prevalansının üçüncü Dünya ülkelerinde *H. Pylori* ile birlikte artış gösterdiği epidemiyolojik çalışmalarda bildirilmektedir. Bununla birlikte *H. Pylori* (+) liği ile karsinomun histolojik alt tipi arasında bağlantı olmadığı da bildirilmiştir.³² 16 merkezde 1990-2000 arasında yapılan, *H. Pylori* (+) 4065 vakalık bir çalışmada, mide kanserinin Türkiye'nin doğusunda distal mide kanserlerinin %65,7 (batıda %38, 7) ile daha sık olduğu belirlenmiştir.^{33,34} *H. pylori* bulaşının olduğu herkeste histolojik gastrit oluşurken, bu hastaların bir kısmında semptomatik gastrit, peptik ülser, MALT lenfomasına sebep olabilir veya mide kanseri riskini artırabilir.

Eurogast çalışma grubu, *H. Pylori* (+) olan grupta, karsinom gelişme riskinin, *H. Pylori* (-) olanlara oranla 6 kat arttığını göstermiştir. *H. Pylori* seropozitifliği ve bakterinin kolonize olduğu mide mukoza örneklerinin histopatolojik incelenmesine dayanan çalışmalar *H. Pylori*'nin mide kanseri gelişimindeki rolüne ilişkin güçlü kanıtlar ortaya koymaktadır.³⁵

H. Pylori enfeksiyonunun tüm dünyada yaygın olması ve çok fazla sayıda insanı etkilemesine karşın, enfekte hastaların ancak küçük bir bölümünde mide kanseri gelişmesi, özel bakteriyel ürünlerin salınmasına, konağın bakteriye

cevabındaki farklılıklara ya da konak ve bakteri arasındaki etkileşim farklılıklarına bağlı olabilir.³⁶ Cag adacığı içeren suşların mide mukozasında daha güçlü iltihaba neden olmasının yanısıra, daha fazla epitel zararına, dolayısıyla da daha çok hücre proliferasyonuna yol açtığı saptanmıştır.³⁶ Benzer şekilde TNF-a, IL-1 ve IL-8 gibi sitokinler epitel proliferasyonunu artırır.³⁶ Direkt *H. Pylori* yada üreaz enziminin bağlanması ile proliferatif aktiviteyi arttıran MHC genotipindeki değişkenlik de proliferatif yanıt farklılıklarını açıklayıcı olabilir.³⁶

Sonuç olarak *H.Pylori* enfeksiyonu gastrik mukozanın atrofik değişikliklerine neden olarak hipoklorhidri, hipergastrinemi, COX-2'nin overekspresyonu, anti-apoptotik proteinlerin ve proinflamatuvar sitokinlerin (ROS gibi) artmasına neden olarak mide kanser gelişimine zemin hazırlayabilmektedir.

37

2.2.2. Cinsiyet

İntestinal tip mide kanserinde genel olarak erkek/kadın oranı 2/1 olup, görülme sıklığı 7. dekada doruğa ulaşmaktadır. Diffüz tipte ise görülme oranı her iki cinsten de eşittir.²⁴

2.2.3. Genetik

Erken ve ilerlemiş mide kanserinde yapılan genetik çalışmalar, üç ayrı karsinogenetik yolun varlığını düşündürmüştür.³⁸

a) DNA hasarının tamirinde bozulma mikrosatellit instabilitesine neden olur. Mikrosatellit instabilitesi ile ilişkili kanserler kural olarak glandüler

(intestinal) tipte olup, metaplastik antral mukozadan kaynaklanır. Mikrosatellit odakçıkları, içinde sitozinadenin dinükleotid tekrarlarının da bulunduğu, basit tekrarlayan dizilerdir. Bazı kanserlerde DNA çiftlenmesi sırasında, bu dinükleotid tekrarları, mikrosatellit odakçıklarında genlere eklenir ya da silinir. Bu genetik değişiklik replikasyon kusuru "replication error" (RER) olarak isimlendirilir. Mikrosatellit instabilitesi sıklıkla transforming growth factor (TGF) II reseptörü, insulin-like growth factor (IGF) II reseptörü veya proapoptotik BAX genini içerir.

39

b) p53 geni mutasyonu, displazi, glandüler veya mikst kanserler ile diffüz kansere neden olabilir.

c) Cadherin E geninde olusan mutasyonlar, hücreler arası bağlantıların glandüler yapı ve hücre polaritesinin kaybı ile diffüz ve mikst kanserlere neden olur. Tanımlanan diğer genetik değişiklikler, örneğin 18q21 (DCC/DPC geni), 11q22-23 (ATM geni), 7q31 (c-met geni) veya 21q21-22 bölgelerinde heterozigote kaybı, trofik faktörler ve bu faktörlerin reseptörlerinin ekspresyonu, ön planda ilerlemiş kanserde görülür.³⁸

Genetik faktörlerin rolü ilk defa kronik gastrit hastalarında kan gruplarıyla ilgili yapılan bir çalışma sonucunda saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda A kan grubuna sahip bireylerde gastrik kanser riskinin diğer kan grubundaki bireylere oranla %20 oranında daha fazla olduğu tespit edilmiştir.⁴⁰ Bu hastalarda pernisiyöz anemi insidansında benzer yükseklik saptanmıştır. Bazı verilere göre A kan grubuna sahip hastalarla özellikle difüz tip kanserler arasında ilişki olduğu belirtilmektedir.⁴¹

2.2.4. Diyet

Geniş epidemiyolojik çalışmalar diyet ve mide kanseri arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Vaka kontrollü epidemiyolojik çalışmaların çoğunluğu mide kanseri gelişiminde diyetin rolünü göstermektedir.⁴² Rafine karbonhidratların ve satüre yağların fazla tüketilmesinin mide kanser riskini arttırdığı, vitamin C, vitamin E, karotenler, fiber, flavonoidler ve selenyum gibi mikronutrientlerin ise mide kanserine karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Yine karbonhidrat, tuzlu balık, rafine tahıllar, satüre yağ, et ürünlerinin fazla tüketiminin mide kanser riskini artırdığı gösterilmiştir.⁴² Diyet ve kanser gelişimi açısından 10 Avrupa ülkesinden yaşları 35-70 arasında değişen 521.457 birey üzerinde geniş bir çalışma yapılmış. Bunların 314'ünde mide kanseri tespit edilmiştir. Bu hastalar ortalama 6.6 yıl boyunca takip edilmiştir. Total et tüketimi (100 gr/g), kırmızı et (50 gr/g) ve et ürünleri (50 gr/g) tüketiminin özellikle H.pylori enfeksiyonu kardiya dışındaki mide kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir.⁴³

Karbonhidrat, turşular, tuzlanmış et ve balığın mide kanseri riskini arttırdığı, öte yandan süt, taze sebze tüketiminin artmasının ise riski azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.⁴¹ Besinlerde yağ oranının aşırı düşük ya da yüksek olması da kanser riskini arttırmaktadır.

C vitamini, reaktif oksijen metabolitlerini ortadan kaldırarak oksidatif DNA hasarını azaltır. C vitamininin mide kanseri gelişme riskini % 30-60 oranında azalttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.⁴²

Diyette hayvansal yağ ve proteinlerin yüksek oranda, kompleks karbonhidratların özellikle tahıllardan elde edilen proteinlerin düşük oranda olması; taze yeşil ve lifli bitkilerin az olması, çok tuzlu ve çok nitrat içeren gıdaların alınması midede karsinom gelişmesini kolaylaştıran faktörler olarak öngörülmüştür.⁴⁴

Yapılan bir kanser önleme çalışmasında güneybatı Finlandiya’da 1985–1993 yılları arasında 29.133 orta yaşlı ve sigara içen erkekler arasında uzun süre (5–6 yıl) α - tokoferol (50 mg/g) ve/veya β -karoten (20 mg/g) kullanan hastalarda mide kanser insidansının değişmediği görülmüştür.⁴² Diğer bir çalışmada 216 atrofik gastritli hasta 8 yıl boyunca folik asit ve/veya β -karoten ile tedavi edilmiş ve hastaların uzun süreli takiplerinde mide kanser riskinde azalma olmadığı görülmüştür.⁴⁵

Yüksek miktarda tuz alımının mide kanseri insidansını artırıcı etkisi vardır. Tuzun kronik gastrit ve daha sonra da atrofik gastrite neden olarak kanser gelişimine yol açtığı öne sürülmektedir. Atrofik gastritte oluşacak hipoklorhidri sonucu mide lümeninde nitrozamin artışı olması neticesinde mide kanseri insidansının artabileceği düşünülmüştür.⁴² Soyalı gıdalar ile beslenmenin mide kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir.⁴²

Demirer ve ark’nın yaptıkları bir vaka kontrol çalışmasında, Türkiye’deki mide kanserli olguların yemeklerini fazla tuzlu yemelerine karşın, daha az yeşil sebze, meyve ve et tükettiklerini belirlemişlerdir.³⁵ Siyah çay Karadeniz bölgesinde yetişmekte ve hem kadın hem de erkekler tarafından bol miktarda tüketilmektedir. Siyah çay bol miktarda antioksidan içermesine rağmen

Türkiye’de çayların sıcak içilmesi ve bunun termal travma yapması nedeniyle mide kanseri ile ilişkili olabileceği de Demirer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada belirtilmiştir. Türkdoğan ve arkadaşları, özellikle gastroözefagial kanserlerin endemik olduğu Van’da yemek pişirirken yakıt olarak kuru tezek kullanılmakta olduğunu belirterek, pişirilen yemekler (özellikle ekmek ve et) analiz edildiğinde, yüksek miktarda benzopiren (karsinojendir) içerdiklerini tespit etmişlerdir.⁴⁶

2.2.5. Sigara

Sigara içimi ile gastrik kanser gelişimi arasında ilişki olduğunu gösteren pek çok çalışma yapılmıştır. Yapılan 40 çalışmanın meta-analizinde sigara kullanımı erkeklerde gastrik kanser riskini yaklaşık olarak 1-5 ile 1-6 kat artırdığı gösterilmiştir.⁴² Yapılan bazı çalışmalarda ise sigara içen erkeklerde %18 oranında mide kanseri gelişmektedir.⁴² Gelişen mide kanserleri ile anatomik yerleşim ve histolojik özellik arasında bir fark bulunamamıştır. Yapılan bir çalışmada uzun süre sigara içenlerde gastrik kardial kanserinin diğer kanserlere göre daha sık görüldüğü gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda ise sigara içiciliği ve mide kanseri arasında bir ilişki bulunamamıştır.⁴⁷

2.2.6. Alkol

Japonya’da yapılan bazı çalışmalarda ağır alkol içiciliğinin mide kanseri gelişmesi açısından risk olduğu gösterilmiştir. Yine Japonya’da yapılan bir çalışmada alkol tüketiminin atrofik gastriti ilerleterek mide kanserine zemin hazırladığı gösterilmiştir.⁴⁸

2.2.7. Meslek-Sosyo Ekonomik Durum

Düşük sosyoekonomik düzeydeki popülasyonda distal gastrik kanserler yaklaşık olarak 2 kat daha fazla görülmektedir. ⁴⁹⁻⁵² Aksine proksimal gastrik kanserler ise yüksek sosyoekonomik düzeydeki popülasyonda sık görülür. Literatürde ağız hijyeni ile oral kavite kanserleri ve özefagus kanserleri arasındaki ilişki gösterilmiştir. Ancak diş fırçalama ve diş sayısı ile mide kanseri ilişkisini gösteren çalışmalar yoktur. Bazı meslek ve iş kollarında mide kanser insidansı yüksektir. Bu meslekler maden, kömür, tekstil, seramik, metal endüstrisi, boya sanayi, kimyasal, lastik ve petrol sanayi gibi iş kollarında çalışan işçilerin mideleri, asbest, poliaromatik hidrokarbon ve nitroz komponentleri gibi karsinogenlere maruz kalmakta ve karsinogenlerin etkisi ile bu kişilerde kanser gelişmektedir. ⁵³

2.2.8. Radyasyon

Yapılan bazı araştırmalarda iyonize radyasyonun gastrik kanser riskini 2-4 kat arttırdığı vurgulanmıştır. ⁵⁴

2.2.9. Pernisiyöz Anemi

Yapılan çalışmalarda mide kansinomu olguların % 2'sinde pernisiyöz anemi olduğu gözlenmiştir. Pernisiyöz anemi zeminde intestinal tipte kanser gelişme riskinin 4517 hastayla yapılan bir çalışmada gastrik karsinoma riskini 3 ile 5 kat arasında arttırdığı gösterilmiştir. Pernisiyöz anemide kronik otoimmün

atrofik gastrit görülür, bu da mide karsinomu için belirgin bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir.⁴⁰⁻⁴¹

2.2.10. EBV

Mide kanseri saptanan kişilerde *Epstein-Barr virüsü* (EBV) antikorları saptanması dikkati çekmiştir. Yapılan bir çalışmada; EBV antikorları pozitif olan sağlıklı kişilerin, EBV negatif olanlara göre mide kanserine yakalanma riski yaklaşık 4 kat fazla bulunmuştur.⁵⁵ EBV virüsü ile enfekte mide kanserlerindeki lenfosit ve özellikle aktif T-hücre infiltrasyonu bu kanserlerin lenfomadan ayrımını güçleştirmektedir.⁵⁶

Kore’de yapılan bir çalışmada gastrik kanserli hastaların tümör hücrelerinin %13.5’inde EBV saptanmıştır. Tüm dünyada EBV ilişkili gastrik kanserlerin % 5-10 arasında olduğu tahmin edilmektedir.⁵⁷

2.2.11. Barret Özefagus

Barret özefagus proksimal mide kanserleri için majör bir risk faktörüdür. Barret özefagusu distal özefagus adenokarsinomu ve proksimal mide kanseri için her yıl başına yaklaşık olarak %0.2 ile %2 arasında değişen oranda risk oluşturmaktadır.⁵⁸

2.2.12. Premalign Lezyonlar

2.2.12.1. Kronik Atrofik Gastrit

Atrofik gastrit; parietal ve ana hücrelerinin kaybıyla giden glandüler epitelin progresif atrofisidir. Kronik otoimmün atrofik gastrit (pernisyöz anemi) gastrik karsinom için önemli bir risk faktörü olarak düşünülmektedir. Bu grupta gastrik karsinom sıklığı % 1-3'tür. Atrofik gastrit aklorhidriye neden olur. Bu da intragastrik pH artışına yol açarak bakteriyal kolonizasyonu artırır. Bakteriler diyetle alınan nitratları gastrik kanser gelişmesinde suçlanan nitrozo bileşiklerine dönüştürmektedir. Son kanıtlar karsinom riskinin otoimmün gastrit varlığından kaynaklandığını düşündürmektedir. Atrofik gastrit prevalansının yüksek olduğu popülasyonda gastrik kanser prevalansının yüksek olduğu gözlenmiştir.⁵⁹

Etyopatogenez ister otoimmün ister çevresel etkili (*H.pylori* vs.) olsun, sonuçta kronik gastrit mukozada yüzeysel başlayarak atrofiye ilerlemekte ve bu zeminde intestinal metaplazi gelişmektedir. Dolayısıyla kronik atrofik gastrit sadece intestinal metaplazinin değil, pernisyöz anemi ve mide polipleri gibi diğer prekürsör durumlar için de primer lezyondur. Bu nedenle, özellikle intestinal tip karsinomlar için kronik atrofik gastrit mide karsinomu patogenezinde prekürsör durum olarak etyopatogenezdeki ilk yerini korumaktadır.⁶⁰

2.2.12.2. İntestinal Metaplazi

Metaplazi; çevresel stimülasyonlara adaptasyon sürecinde tamamen diferansiye bir hücre tipinin diğer bir hücre tipine dönüşmesidir. *H.pylori* enfeksiyonu, safra reflüsü ve radyasyon metaplaziye neden olabilir.⁶¹

İntestinal metaplazi mukozada goblet hücrelerinin görülmesi ile karakterizedir. İntestinal metaplazi atrofik gastritte oluşan yaygın, kalıcı değişikliktir, fakat reaktif gastropati ile ilişkilenmiş olan iyileşen erozyonlarda geçici bir değişiklik gibi de oluşabilmektedir. Midede en sık görülen metaplazi tipidir. H.pylori enfeksiyonu, safra reflüsü ve radyasyona bağlı oluşabilmektedir.⁶²⁻⁶³ İntestinal metaplaziler gastrik kanser insidansının yüksek olduğu ülkelerde sık görülmektedir.⁶³

Japonya’da yapılan bir çalışmada intestinal metaplazinin intestinal tip gastrik kanser gelişimi için önemli bir neden olduğu gösterilmiştir. Çin’de mide kanseri için yüksek prevalans bulunan toplumda % 33 oranında intestinal metaplazi tespit edilmiştir.⁶¹ Lauren (1965) mide karsinomu patogenezinde intestinal heterotopinin rolü olduğunu vurguladıktan sonra, intestinal tip mide karsinomlarının intestinal metaplaziden doğduğunu belirtmiştir. Daha sonra, Ming (1977) mide karsinomu patogenezinde intestinal metaplazinin rolü üzerinde durarak, intestinal tip karsinoma eşdeğer olabilecek ekspansif tip olarak isimlendirdikleri mide karsinomu tipinin intestinal metaplazi ile yakın ilişkisi olduğunu bildirmişlerdir. Boyutu 0,5 cm den küçük erken mide karsinomlarında da benzer sonuçlar bildirilmiştir.⁶⁴

2.2.12.3. Midede Epitelyum Displazisi

Mide gastrik mukozasında yüksek grade’li displazi olan hastaların bir çoğunda takiplerde mide kanseri gelişmektedir. Mide kanseri açısından gastrektomi materyalleri incelendiğinde, hastaların %20-40’ında displazi tespit

edilmiştir. ⁶¹ Displazinin mide kanserine ilerlemesi hafif displazi için %21, orta derece displazi için %33, ağır displazi için %57'dir. ⁶¹ İntestinal metaplazi ve displazi mide kanseri için yüksek risk grubunu oluşturmaktadır.

1978'de WHO'nun midede prekanseröz değişikliklerin histolojik kriterlerini saptamak için düzenlediği çalışma grubunda Morson ve ark.(1980) midede epitelyum displazisini hafif derecede displazi, orta derecede displazi ve ağır derecede displazi olmak üzere üç derecede tanımlamıştır. Hafif ve orta derecede displazi gerileyebilir lezyonlardır. Ağır derecede displazi ise gerilemez ve karsinoma ilerleyebilecek bir lezyondur. ⁶¹

2.2.12.4. Parsiyel Gastrektomi Sonrası Gastrik Remnant

Peptik ülser hastalığı için parsiyel gastrektomi sonrasında ve enterogastrik anastomoz sonrasında geriye kalan midede karsinom riski yüksektir. Bu vakalar genel popülasyonla karşılaştırıldığında gastrik karsinom riski 2 kat yüksek bulunmuştur. Özellikle gastrik cerrahiden 15-20 yıl sonra gastrik kanser riskinin artmaya başladığı ve zamanla riskin daha da arttığı saptanmıştır. ⁶⁵

2.2.12.5. Menetrier Hastalığı (Hiperplastik Gastropati)

Menetrier hastalığı mide yüzey ve foveola epitelyumunun hiperplazisine bağlı olarak mide pililerinin dev görünüm kazanması, aşırı mukus sekresyonu ile gelişen hipoklorhidri ve hipoalbuminemi ile karakterize bir gastropatidir. Literatürde, Menetrier hastalığı olan kişilerin yaklaşık %10'unda mide adenokarsinomu bildirilmektedir. Mide karsinomu ile birlikte olan Menetrier

hastalığı ile ilgili yayınlarda, genellikle her iki durum ya aynı anda tanınmakta ya da karsinom 12 ay içinde saptanmaktadır.⁶⁶

2.2.12.6. Mide Polipleri

Mide polipleri nadiren klinik belirti verirler. Genellikle endoskopi ile tanı alırlar. Bununla beraber çoğu polipler malign potansiyel taşırlar.⁶¹

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 adenomları adenom çapının 2 cm'den büyük olması durumunda karsinom riski taşır. Gastrik adenomlardaki malignite riski çeşitli çalışmalarda farklı olarak bildirilmiştir. Bildirilen en yüksek risk % 11'dir.⁶⁷

Tablo 1. Mide Kanserinde Artmış Risk ile İlişkili Faktörler

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

2.3. KLİNİK PREZANTASYON

Belli belirsiz, nonspesifik semptomlar nedeniyle gastrik kanserli hastaların pek çoğu ileri evrelerde tanı alırlar. Kilo kaybı, anoreksiya, yorgunluk yada epigastrik hassasiyet gibi hiçbirini doğrudan gastrik kanseri işaret etmeyen birtakım belirti ve bulguların kombinasyonları görülebilmektedir.

Amerikan Cerrahlar Akademisi'nin incelediği mide kanserli 18. 365 hastanın klinik semptomları :

Kilo kaybı (%62) karın ağrısı (%52) bulantı (%34) anoreksi (%34) disfaji (%26) melena (%20) erken doyumluk (%18) ülser tipi ağrı (%17) alt ekstremitte ödemi (%6) şeklinde rapor edilmiştir.

Basvuru anındaki klinik bulgular ise; anemi (%42) hipoproteinemi (%26) anormal karaciğer fonksiyon testleri (%26) gaytada gizli kan (%40) olarak tespit edilmiştir.

Kilo kaybı sık bir semptomdur ve klinik önemi asla göz ardı edilmemelidir. Dewys ve arkadaşları ileri ve tedavi edilemeyen 179 gastrik kanserli hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada hastaların %80inde tanı öncesinde %10dan daha fazla kilo kaybı olduğunu fark etmişlerdir. Bununla birlikte, kilo kaybı bulunan hastalarda, bulunmayanlara nazaran daha kısa sağkalım saptanmıştır.⁶⁸

Kimi hastalarda semptomlar belirli bir bölgedeki bir lezyonun varlığını düşündürebilir. Disfaji öyküsü, gastroözefageal bileşkeye doğru yayılımı olan, kardiya kaynaklı bir tümörü gösterebilir. Erken doyma gastrik kanserde sık olmayan bir bulgudur ancak gastrik duvarın distansiyonunu engelleyen difüz

infiltratif tümörlerle ilişkili olabilir. İnatçı kusma pilor obstrüksiyonuna neden olan bir antrum tümörüyle ilişkili olabilir. Aşıkır gastrointestinal kanama gastrik kanserin bulgularından biri değildir ancak hematemez hastaların %10-15inde görülen bir bulgudur. Asit, sarılık yada palpe edilebilir kitle yaygın ve tedavi edilemeyen hastalıkla ilişkili olabilir. Tanı anındaki belirti ve bulgular genellikle yayılımla ilişkilidir. Transvers kolon gastrokolik ligaman aracılığıyla midenin proksimaline tutunur; bu komşuluk nedeniyle transvers kolon, primer gastrik tümörün neden olduğu malin fistülizasyondan ve obstrüksiyonundan potansiyel olarak etkilenebilecek organlardandır. Hastalığın peritona diffüz yayılımı nedeniyle diğer intestinal bölgelerde de sıklıkla obstrüksiyon olabilir. Büyük over kitleleri (Krukenberg tümörü) yada pelviste büyük peritoneal implantlar (Blummer'in rafi) rektal obstrüksiyon bulguları oluşturabilir ve rektal muayenede saptanabilir. Umblikus çevresindeki subkutan dokunun ya da periferik lenf nodlarının nodüler metastazları minimal morbidite ile ortaya çıkabilir; bunlar genellikle doku tanısıyla saptanır.⁶⁸

2.4. TARAMA

Japonya gibi yüksek riskli alanlarda yaygın tarama programları gastrik kanser için en etkin yöntemlerdendir. Japon hastalarda çeşitli tarama testleri çalışılmıştır ve bunların sensitivite/spesifiteleri %90'lara yaklaşmıştır. Taramada tipik olarak çift-kontrastlı baryum radyografisi ya da üst endoskopi vardır.⁶⁹

Japon çalışmalarının bazılarında, rutin tarama programlarına başvuran hastaların %60'dan fazlasında hastalık saptanmıştır ve yeni tanı alan hastaların

%60'a yakınında erken evre kanser saptanmıştır.⁶⁹ Bu ikinci bilgi klinik olarak önemlidir zira erken gastrik kanser cerrahi tedaviyle yüksek düzeyde tedavi şansına sahiptir. Ancak, gastrik kanserin Japon toplumunda hala ölümün birinci nedeni olması yaygın tarama programlarının kısıtlı olduğunu göstermektedir; zira popülasyonun tamamı etkin bir şekilde taranamamaktadır. Yakın zamanda yapılmış çalışmalarda düşük serum pepsinojen I/II oranının atrofik gastrit ve gastrik kanseri bulunan hastaların seçiminde kullanışlı bir yöntem olduğunu düşündürmektedir.⁷⁰

2.5. TANI

Mide kanserinden şüphelenildiğinde vakit kaybetmeden tanısal işlemlere başlamak gerekmektedir. Mide kanseri erken safhada yakalandığı ve tedavi başlandığı zaman 5 yıllık sağkalım %90'dan fazladır. Japonya'da mide kanserlerinin %40 kadarı erken safhada tanı alırken, Avrupa'da bu oran %15 civarındadır.⁷¹

Geçmişte dispeptik şikayetleri olan hastalara baryumlu üst gastrointestinal sistem çalışmaları kullanılmıştır. Fakat günümüzde endoskopik yöntemlerle hem lezyonun direkt görülebilmesi hem de biyopsi alınabilmesi olasılığı yüzünden dispepside ilk tercih edilen yöntemin endoskopi olmasına neden olmuştur.⁷²

Mide kanserinin semptomları çoğu kez belirsizdir ve nonspesifik sindirim sistemi şikayetleri vardır. Tanı konulduğu zaman tümör çoğu kez rezektabl değildir. Tümör; mide lümenini daraltacak, kanama yapacak, gastrik fonksiyonları bozacak kadar büyümedikçe semptomlar ortaya çıkmaz. En sık görülen

semptomlar epigastrik ağrı, kilo kaybı, bulantı, kusma, hematemez, melena, anoreksi ve gaz sancısıdır. Ağrı; angina pectorisi taklit edebilir, periyodik olabilir ve benign mide hastalığına bağlı ağrıdan ayırımı güç olabilir. Tümör kardiya da ise %60 hastada disfaji vardır. Erken mide kanserinde de en fazla dispeptik şikayetler vardır. Sadece mukozadaki erken mide kanserli hastaların %50'si semptomatiktir. Bu yüzden 35 yaş üzerinde dispeptik şikayetleri olan hastalara endoskopi yapılmalıdır. Erken mide kanserindeki belirtiler çok azdır. %10 hastada epigastrik ağrı görülür; kalan hastalar da fizik muayene normaldir. Spesifik olan önemli bir semptom yoktur ve hiçbir semptom hastalığın yayılımıyla doğru orantılı değildir.

73

Mide kanserinde klinik tanı parametreleri laboratuvar ve radyolojik olarak sınıflanmaktadır.

2.5.1. Labaratuvar

Mide kanserinde biyokimyasal testler normal olabilir ancak gizli kanama nedenine bağlı kan kaybı nedeni ile demir eksikliği anemisi sıktır. Karaciğer tutulumuna bağlı olarak karaciğer enzimlerinde yükselme, asit ve peritoneal tutulum da varsa albüminde düşme görülür. İleri derece karaciğer tutulumlarında üre ve karaciğer enzimlerinde düşmede görülebilir.

Tümör Markerları: Primer gastrik kanseri bulunan hastaların üçte birinde karsino embriyonik antijen (CEA) pozitifliği vardır.⁷⁴ Gastrik kanser için CEA'nın sensitivitesi düşüktür, fakat eğer CEA seviyesi yüksekse bu genellikle evre ile koreledir. CEA ile CA 19-9 yada CA 50 gibi markerlar kombine edildiğinde bu

kombinasyonun sensitivitesi tek başına CEAnın sensitivitesinden daha yüksektir.⁷⁵⁻⁷⁷

Serum CEA'nın prognostik öneminin değerlendirildiği bir çalışmada (n=257), alfa fetoprotein (AFP) (n=164), insan koryonik gonadotropini-beta (beta-hCG), CA 19-9 (n=64) ve CA 125 (n=125) ve ayrıca C-erb B2 ve beta-hCG ile doku boyaması (her ikisi için n=160) yapılmıştır. Çok değişkenli analizlerde sadece beta-hCGnin 4 IU/L'den fazla olması (HR 1.7, CI %95, 2.8-1.1) ve CA 125 in 350 IU/mL'den büyük olmasının (HR 2.2; %95 CI, 4.2-1.2) prognostik öneme sahip olduğu belirtilmiştir. Kemoterapiden önce artmış beta hCG ve CA 125 düzeyleri sadece tümör yükünü değil aynı zamanda agresif biyolojiyi de yansıtmaktadır. Ancak bu marker'ların kullanımı, T- ve N-evre endoskopik ultrasonografi (EUS) gibi diğer bilinen prosedürlerle karşılaştırılmalıdır.⁷⁷

2.5.2. Radyoloji

Direkt Grafiler : Polipoid mide kanseri bazen karın grafilerinde mide gölgesine bası yapan bir yumuşak doku kitlesi olarak karşımıza çıkabilir. Primer skiröz karsinom gaz ile dolu midenin daralmış tübüler konfigürasyonu ile tanınabilir. Müsinöz adenokarsinomlar kum benzeri veya noktavi kalsifikasyonlar oluşturabilirler. Bu kalsifikasyonlar direkt grafilerle tanınabilir.

Baryumlu Grafiler: İleri mide kanserleri karşımıza polipoid, ülseratif veya infiltran lezyonlar olarak çıkabilir. Polipoid karsinomlar lümene protrüzyon gösteren lobüle veya mantar şeklinde lezyonlar oluşturur. Ülsere karsinomlarda tümör kitlesi ülserasyonla yer değiştirmiştir. Genellikle düzensiz olan ülser krateri

ekzantrik yerleşim gösterir. Malign ülserleri çevreleyen tümör kitlesi komşu mide duvarı ile dar açı yapar. Mide mukoza kıvrımlarının tümör ile infiltrasyonu sonucunda bu kıvrımlarda düzensizlik ve kesinti izlenir. İnfiltran karsinomlar midede düzensiz daralma ile birlikte mukozada nodülarite ve spikülasyon gösterir. Antrum karsinomalarının yaklaşık %15'i tümörün direkt yayılımı ile duodenumu tutabilir. Duodenal tutulum radyolojik olarak kitle etkisi, nodülarite, ülserasyon veya proksimal duodenumun düzensiz daralması ile tanınır.⁷⁸

Bilgisayarlı Tomografi (BT): Gastrik kanserden şüphelenildiği vakit, abdomen ve pelvisin BTsi evre değerlendirilmesinin önemli bir parçasıdır. Tip I ve II tümörleri olan hastalarda ayrıca toraks BTsi de istenmelidir. BT perigastrik lenfadenopati, peritoneal hastalık ve intraabdominal viseral organların (özellikle karaciğerin) metastatik hastalıklarının noninvaziv değerlendirilmesinde ve gastrik duvardaki tümörün penetrasyon derecesinin saptanmasında kullanışlıdır. Modern multi-faz, multi-detectör spiral BT görüntülemelerinde ekstragastrik hastalık ve mural penetrasyon (özellikle T2 ve daha ileri tümörlerde) değerlendirme açısından artmış netliğe sahiptir.^{79,80} Konvansiyonel helikal BT ile kontrast madde olarak su kullanılırsa-ki buna helikal hidro BT denir- tümörün yerini ve evremesini saptama konusundaki netlik artırılabilir.⁸¹⁻⁸²

Pozitron Emisyon Tomografisi:Tüm vücut 2-[¹⁸F]-floro-2-deoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi (PET) gastrointestinal malignitelerin değerlendirilmesinde artan bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Gastrik kanser (tüm evreler için)de PET görüntüleme ve rekürren hastalığın saptanmasında PET kullanma ile ilgili birkaç pilot çalışma yayınlanmıştır.⁷¹ Shah ve arkaları⁷³

tomografi ile gastrik kanser saptanan 84 hastada PET görüntülemesi ile ilgili çalışma yapmışlardır. Primer tümörlerin sadece üçte ikisi FDG tutmuştur; FDG-PET BT okült peritoneal tutulumu olan hastaların hiçbirini saptayamamış (0/18) fakat kemik (n=2), karaciğer (n=4) ve retroperitoneal lenf nodu (n=3) tutulumu olan ekstraperitoneal M1 hastalıkları saptamıştır.

Gastrik kanserde tümör biyolojisi bakımından önemli farklılıklar olabilir ve bu da PET'in kullanımını kısıtlayabilir. Örneğin, GLUT-1 adı verilen ve FDG için önemli bir transporter olan molekül gastrik kanserin sık görülen tek taşlı yüzük hücreli kanser ve müsinöz adenokarsinomlarda nadiren bulunmaktadır (sırasıyla %2 ve %6.3)⁸³. bu durum FDG-PET görüntülemeye yanlış negatifliğe sebebiyet verebilir⁸³. İlginç bir şekilde, GLUT-1 ve FDG-avid'in gastrik kanserlerde bulunma olasılığı azalmış genel sağkalımla ilişkili olabilir.⁸³⁻⁸⁵

Endoskopi: Üst endoskopi ve biyopsi, primer tümör lokalizasyonunun belirlenmesinde ve doku tanısı için en sensitif ve spesifik tanı yöntemidir. Gastrointestinal şikayetleri olan hastalara kolayca üst endoskopi yapılması erken dönemde yakalanan gastrik kanserlerin oranında artış sağlamaktadır. Endoskopik biopsi ile % 80-85 oranında doğru sonuç alınmaktadır. Fırçalama ile alınan materyal ile doğruluk oranı daha da yükselmektedir.⁸⁶ Her lezyondan en az 4-6 biyopsi alınmalıdır. Tek biyopsi mide kanseri tanısı için %70 oranında sensitiftir. Multipl biyopsiler ve gereğinde fırçalarla sitolojik materyal alınarak %98'in üzerinde doğru tanı konulabilmektedir. Endoskopinin gelişmesi ve yapanların tecrübe kazanmasına rağmen % 2 vakada yanlış teşhis konulabilmektedir.⁸⁷

Endoskopik Ultrasonografi: EUS pek çok merkezde kullanıma hazır olan ve genelde daha önceden tanı almış tümörlerin ileri evrelemesi için kullanılan bir yöntem olsa da, EUS atlanmış olabilecek erken evre difüz tip gastrik karsinomların saptanmasını sağlayabilir. EUS gastrik duvarın daha derin tabakalarının değerlendirilmesini ve tümörün T evresi ve çevre lenf nodlarının morfolojik durumu hakkında bilgi sağlar. EUS gastrik tümörlerin T-evrelemesi konusunda %90, N-evrelemesi konusunda %75 tanısal kesinliğe sahiptir; bu oranlar preoperatif bilgisayarlı tomografi (BT) taramalarının sahip olduğundan daha fazladır.⁸⁸ 2000 hasta grubuyla yapılan bir çalışmada EUS kullanılarak hastaların %77'sinde invazyon derinliğinin evrelendirilmesi ve %69'unda nodal evrelendirme doğru bir şekilde gösterilmiştir..⁸⁸

Laparoskopi ve Laparotomi: Laparoskopik evreleme başlangıç helikal BT taramasından sonra lokalize gastrik kanser saptanan hastalarda tedavi öncesi evrelemede önemli bir yer tutar. Laparoskopik evreleme kullanmanın nedeni, metastazın yaygınlığı arttıkça BTnin ekstragastrik metastazları saptama sensitivitesinin azalmasıdır. Gerçekte, günümüz BT teknikleri 5mm ve daha küçük metastazları tutarlı bir biçimde saptayamamaktadır. Laparoskopi peritoneal ve viseral yüzeylerin doğrudan inspeksiyonunu ve BT-okkült küçük metastazların saptanmasını sağlar. Laparoskopik evreleme peritoneal sitoloji ve intraperitoneal değerlendirmede laparoskopik ultrason gibi ek yardımcı teknikler de kullanır. Laparoskopi de okkült metastazı bulunan hastalar tedavi edilemez olarak kabul edilebilir; haliyle laparoskopik evreleme sayesinde gereksiz laparotomilerden kaçınılmış olur.⁸⁹

BT-okkült M1 hastalıkta laparoskopi ile saptama oranı BT taramanın kalitesi ve yorumlamaya bağımlıdır. 1990lardan kalan çalışmalarda BT-okkült hastalık hastaların %13-37sinde görülmektedir.⁹⁰⁻⁹¹ Her şeye rağmen, yüksek kaliteli helikal BT'ler düşük volümlü ektragastrik hastalığın saptanmasında yeterli sensitiviteye sahip olmasa bile BT, EUS ve laparoskopi birbirlerini tamamlayan evreleme çalışmalarıdır.

Optimal evrelemenin sağlanması adına laparoskopinin ne zaman yapılacağı ve kapsamı hakkında çözülmemiş bazı sorunlar bulunmaktadır. Laparoskopi ayrı bir evreleme prosedürü kesin tedavi planından yada gastrektomi için planlanmış laparotomiden hemen önce yapılabilir. Ayrı bir prosedür olarak yapıldığı takdirde, hastanın ikinci bir genel anestezi gibi hastaya ek bazı dezavantajlar bulunmaktadır. Ancak, ayrı bir evreleme prosedürü olarak yapıldığı takdirde evreleme konusunda ek bilgilere sahip olunur ve bu bilgiler hasta ve tedaviyi planlayan multidisipliner ekip içerisinde tartışılarak kesin tedavi yöntemi planlanabilir.⁹¹

Bu veriler doğrultusunda USA Ulusal Kanseri Birliği lokorejyonel mide kanserli hastalarda operasyon öncesinde laparoskopik evrelemeyi önermiştir.⁹¹

2.6. MİDE KANSERİ PATOGENEZİNDE GENETİK VE MOLEKÜLERBİYOLOJİ

2.6.1. Genetik Kararsızlık

DNA replikasyon hataları ile oluşan mikrosatellite bağlı somatik mutasyonlar, genetik kararsızlığın ekspresyonunu gösterebilir. Az diferansiye

mide karsinomlarının %64'ünde, iyi diferansiye mide karsinomlarının ise %17'sinde mikrosatellit kararsızlığı saptanmıştır.⁹²

2.6.2. Tümör Supresör Genleri

P53:p53 geni 17. Kromozomun kısa kolunda bulunur. Normal yapıdaki bir p53 geni hücre biyolojisinde, hücre siklus düzenlenmesindeki rolü nedeni ile önemli bir yer tutmaktadır. P53, DNA replikasyonunu frenleyici, apoptozu arttırıcı etkiye sahiptir.⁹³ Mide karsinomlarının %60'ında p53 geninde mutasyon ve allel kaybı vardır.

Ki-67:Ki-67 proliferen olan hücrelerde bulunan, hücre siklusunun özellikle geç G, S, M fazlarında izlenen 395 ve 345 kd ağırlığında iki molekülden oluşan bir non histon proteindir. G₀ ve geç G₁ fazında bulunan hücrelerde ise Ki-67 dışavurumu görülmez. Mide kanserlerinde yapılan bazı çalışmalarda ilerlemiş kanser de, Ki-67 immunoreaktivitesi, erken kanserlere oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.⁹⁴

Bcl-2: Kromozom 18'de yerleşmiş bulunan bcl-2 protoonkogeni, programlı hücre ölümünün (apoptoz) inhibisyonu işlevini görmektedir. İlk olarak foliküler ve difüz B hücreli lenfomalarda (14; 18) translokasyonu birlikteliği ile tanımlanmıştır. Mide epitel displazileri ve kronik atrofik gastritlerde bcl-2 dışavurumu saptanmıştır.^{95,97}

E-Cadherin: hücre-bazal membran ve hücre-hücre adhezyonundan sorumlu bir proteindir. Az diferansiye karsinomların %50'sinde E-cadherin geninde

mutasyon saptanmıştır. Cadherin ve catenin ekspresyonunun azalması ile invazyon gelişimi arasında kuvvetli bir ilişki olduğu vurgulanmaktadır.⁹⁶

2.6.3. Onkogenler ve Büyüme Faktörleri

Mide karsinom hücrelerinde çok sayıda büyüme faktörü ekspresyonu vardır. Bunlar çeşitli barsak hormonları, sitokinler, TGF α , EGF, amphiregulin, cripto, TGF β , trombosit köken alan büyüme faktörü (PDGF), insülin benzeri büyüme faktörü II (IL-GF), temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF), IL-1 α ve IL-6 gibi büyüme faktörleridir. Bu bir hücrede biyolojik olarak maligniteyi gösteren bir bulgudur.⁹⁸

Erken ve ileri evre mide karsinomlarında tirozin kinaz reseptörlerini kodlayan proto-onkogenler içinde en sık görüleni HGF reseptörünü kodlayan c-met genidir. İlerlemiş mide karsinomlarında, özellikle skiröz karsinomlarda c-met geninde amplifikasyon sık görülür.⁹⁹

2.7. MİDE KANSERLERİNDE SINIFLANDIRMA

Gastrik karsinomlar, klinik ve patolojik özellikleri dikkate alınarak, yıllar içerisinde değişik biçimlerde sınıflandırılmışlardır.¹⁰⁰

Morfolojik Özelliklerine Göre Sınıflandırmalar

1-Makroskopik görünümüne göre sınıflandırmalar

Mide karsinomları makroskopik görünümüne göre farklılıklar gösterir. Gastrik karsinomlar, ilk defa makroskopik görünümüne göre 1926 yılında Borrmann tarafından sınıflandırılmışlardır. Borrmann, gastrik karsinomları

makroskopik görünümüne göre 4 gruba ayırmıştır; Polipoid, Fungiform (ülserovejetan), Ülsere, İnfiltratif.

Bir başka makroskopik sınıflandırma şekli de Japon Endoskopi Derneği tarafından yapılmış ve lezyonları üç grupta toplamıştır:¹⁰¹⁻¹⁰²

Tip I: Protrüzyon gösteren tip. Bu lezyonlar lümen içine 5 mm. den daha fazla bir uzanım gösterirler.

Tip II: Süperfisyel tip: Üç alt gruba ayrılır:

Tip IIA: 5 mm. den az protrüzyon gösteren lezyon.

Tip IIB: Hemen hemen düz olan lezyon.

Tip IIC: Hafif depresyon gösteren lezyon.

Tip III: Ekskavasyon gösteren tip.

2- Lokalizasyonlarına göre sınıflandırmalar

Gastrik karsinom lokalizasyonlarına göre iki bölgede oluşan tümörler olarak incelenir ;

I- Gastro-özefageal bölge ve kardiada oluşan karsinomlar: Proksimal gastrik karsinom

II- Korpus ve antrumda oluşan karsinomlar: Distal gastrik karsinom

3- İnvazyon derinliğine göre sınıflandırmalar:

Gastrik karsinomun tedavi ve prognozunu belirlenmesi açısından en önemli sınıflaması, invazyon derinliğine göre yapılan erken ve geç gastrik karsinom sınıflamasıdır. İki ana başlık altında toplanır.

I- Erken evre mide kanseri: Lenf nodu metastazına bakılmaksızın mukoza ve submukozaya sınırlanmış olan gastrik karsinomlardır. Erken gastrik karsinom,

ilk olarak Japonya’da gastrik kanser için uygulanan büyük tarama programları sırasında saptanmıştır. Erken gastrik karsinomlar genellikle ileri yaşta gözlenir. Erken gastrik kanserde cerrahi prognoz çok iyidir. Bu vakalarda 5 yıllık sağkalım oranı %95’tir. Birleşik devletlerde ise bu oran daha düşük olup, %70 civarındadır. Bu durum Japonya ve Amerika’da karsinom ve displazinin farklı tanımlanmasına, bunun sonucunda uygulanan farklı tedavi yaklaşımlarına bağlı olabilir.¹⁰³

II-İleri evre mide kanseri: İlerlemiş gastrik karsinom submukoza tabakasını aşmış, muskularis eksternayı infiltre etmiş ve bu tabakayı aşmış karsinomlardır.

4-Mikroskopik özelliklerine göre sınıflandırmalar

I-Lauren sınıflaması: Bu sınıflama 1965 yılında ortaya atılmış ve kabul görmüştür. Lauren sınıflaması mide kanserlerinin çevresel risk faktörleri, öncü lezyonlar, yaşam süresi, cinsiyet ve yaş dağılımı açısından değerlendiren bir sınıflamadır. Bu sınıflamaya göre tümörler intestinal ve diffüz olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Lauren sınıflamasına göre tümörlerin yaklaşık % 25'i hem intestinal hem diffüz tümör özellikleri içermekte olup bu tümörler diffüz gruba alınmaktadır. Mide tümörlerinin % 70'i intestinal tiptir.

a-İntestinal Tip Gastrik Karsinom: Histolojik olarak, solid, tübüler ve papiller alanları olabilen iyi oluşmuş bir glandüler pattern ile karakterize olmuştur. Ortalama 55 yaş civarında sık gözlenir.^{100,104} Kadın/Erkek oranı : 2/1’dir. Duvarı infiltre eden genişleyen bir büyüme paterni ile birlikte ekzofitik intralüminal kitle yaygınca bulunur. 5 yıllık sağkalım oranı %20 civarındadır. İntestinal metaplazi ve H. pylori enfeksiyonu ile arasında hemen hemen %

100'lük bir ilişki bulunmuştur.¹⁰⁴ Diyet ve çevresel faktörlerin de intestinal tip gastrik karsinomun gelişiminde etkili olduğuna inanılmaktadır.¹⁰⁴

b-Diffüz tip gastrik karsinom : Gastrik duvarda büyümenin diffüz infiltratif bir patterni ile birlikte ülseratif ve infiltratif bir tümör görülür.¹⁰⁵ Daha çok genç yaşlarda görülür. Erkek ve kadında görülme sıklığı eşittir.¹⁰⁰ Az differansiye, diskoheziv hücreler, sıklıkla taşlı yüzük hücre tipindedir. Gastrik karsinomların %70'ini intestinal tip gastrik karsinom, % 30'unu ise diffüz tip gastrik karsinom oluşturur. Gastrik karsinomların % 25'inde her iki tip özellikler gözlenebilir.¹⁰⁰

.B- Who Klasifikasyonu (2000) :

Tübüler Adenokarsinom: Bunlar önemli oranda dilate, yarık benzeri ve değişen çaplarda dallanan tübüller içerir; Asiner yapılar da bulunabilir. Berrak hücreler de bulunabilir. Sitolojik atipinin derecesi düşükten yükseğe değişir.¹⁰⁶

Papiller Adenokarsinom: Bunlar uzamış parmak benzeri uzantılar ile iyi differansiye olmuş eksofitik karsinomlardır. Bazı tümörler tübüler differansiasyon (papillotübüler) gösterebilir. Tutulan tümör kenarı, çevre yapılardan genellikle keskin sınırla ayrılmıştır. Tümör akut ve kronik inflamatuvar hücreler ile infiltre olmuş olabilir.¹⁰⁶

Müsinöz adenokarsinom: Tümör içeren alanın yarısından fazlasında ekstrasellüler müsin gölleri bulunur. Dağınık taşlı yüzük hücreleri bulunabilir, fakat bunlar hiçbir zaman baskın düzeyde olmazlar.¹⁰⁶

Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom: İntrastoplazmik müsin içeren malign hücrelerin tümörün %50'den fazlasında olduğu karsinomlardır. Taşlı yüzük

hücreli karsinomlar infiltratif yapıdaki tümörlerdir. Malign hücrelerin sayısı nispeten daha azdır ve desmoplazi belirgin olabilir.^{106,107}

2.8. MİDE KANSERİNDE YAYILIM

Mide kanserleri direk, lenfojen, hemotojen, peritoneal yolla olmak üzere genel olarak 4 şekilde yayılım gösterirler;

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 parakardiak ve küçük kurvaturdaki lenf bezlerine metastaz yaparken, orta 1/3 yerleşim gösteren tümörler sağ parakardiak, küçük kurvatur ve infrapilorik lenf bezlerine, alt 1/3 yerleşimli tümörler ise küçük kurvaturve infrapilorik lenf bezlerine metastaz yapmaktadırlar.

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.

Direkt yayılım: Tümörler vertikal olarak mide duvarı boyunca, horizontal olarak ise proksimalde özofagusa, 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. Özofagusa

yayılım gösteren olguların Barret özofagusundan gelişen adenokarsinomlardan ayırımı zor olabilir.

Peritoneal yayılım: Peritoneal yayılım; asit, omental implant, pelvik cul de sac ve bilateral over tutulumu (Krukenberg tümörü) şeklinde karşımıza çıkabilir. Peritonea yayılım gösteren tümörlerde, asit 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 ulasan tümörler peritoneal yayılım gösterebilirler. Diffüz tip kanserlerde periton yayılımı, intestinal tipe oranla daha sıktır.¹⁰⁸

2.9. MİDE KANSERİNDE EVRELENDİRME

Uniform ve kesin bir evreleme sistemi, gastrik kanser için prognoz tahmin edilmesi ve sonucun değerlendirilmesi açısından önemlidir. Cerrahi olarak tedavi edilmiş gastrik adenokarsinomları olan hastalar için her iki evreleme sistemi (American Joint Committee on Cancer-AJCC/International Union Against Cancer-IUCC veya Japon sistemi) ve rezeksiyonun tam olup olmadığını değerlendiren R sınıflaması yapılmalıdır.

AJCC/UICC evreleme sisteminde tümör evresi (T) gastrik duvara olan tümör invazyonunun derinliği ve komşu organlarla ilişkisini temel alır.

Nodal evre (N) temelde tutulmuş olan lenf nodu sayısını temel alır; bu parametre sonucun tahmin edilmesinde tutulan lenf nodunun yerinden daha değerlidir.^{109,110} 1-6 adet tutulmuş lenf nodu olan tümörler pN1 olarak adlandırılır; 7-15 arası pN2, 15'ten fazla ise pN3 olarak kabul edilir. Lenfadenektominin

yayılımı ve patolojik değerlendirme sonuçları etkilese de, nodal evrelemenin lenf nodu sayısına göre yapılması gittikçe kabul gören bir yaklaşımdır.¹¹¹ Eşik değeri yaklaşımı temelde metastatik lenf nodu arttıkça sağkalımın düşmesi esasını temel alır;¹⁰⁹⁻¹¹² ayrıca tutulan 4 veya daha fazla lenf nodu ya da 7 yada daha fazla lenf nodu varsa sağkalım azalmaktadır.¹¹³⁻¹¹⁴ Lenf nodu tutulumunun sayısal önemi aşikar olduğundan, cerrahların ve patologların beraber çalışarak uygun miktarda lenf nodunu toplamaları ve değerlendirmeleri gerekmektedir.

AJCC/UICC sisteminin eşik değeri yaklaşımına alternatif olarak “oran temelli” lenf nodu klasifikasyonu (RML) kullanılabilir. Bu alternatif yaklaşım ile lenfadenektominin yaygınlığı konusundaki rejyonel farklılıklar ve lenfadenektomi materyalinin patolojik incelenmesi gibi faktörler nedeniyle evreleme konusunda yapılabilecek hatalar en aza indirilebilir. Yakın zamanda oran temelli yaklaşımı değerlendiren birkaç çalışma vardır.¹¹⁵ Bando ve ark. R0 gastrektomi+D2 lenfadenektomi yapılan 650 kişilik bir hasta grubu üzerinde çalışma yapmış ve burada anatomik lokalizasyon, AJCC/UICC sistemine göre pozitif lenf nodu sayısı ve RML(oran temelli lenf nodu klasifikasyonu); evreleme keskinliği ve hasta sağkalımı ile ilişkisi açısından analiz edilmiştir. RML’nin (oran temelli lenf nodu klasifikasyonu) sağkalım açısından bağımsız bir prognostik faktör olduğu ve evre hatasının sayısal lenf nodu sistemiyle karşılaştırıldığında %15’ten %7’ye düştüğünü göstermiştir. Bu bulgular Kansai Üniversitesinde R0 gastrektomi ile tedavi edilen 1019 hasta üzerinde yapılan ayrı bir çalışmada da gösterilmiştir. Bu raporlar göz önüne alındığında, oran temelli lenf nodu evrelemesi, gelecekteki

gastrik kanser evreleme sistemlerinde düşünülmesi gereken yaklaşımlardan biri olarak görülmektedir.¹¹⁵

TNM SINIFLAMASI

(American Joint Committee on Cancer, 2010)

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

TX: Primer tümör değerlendirilemedi.

T0: Primer tümör mevcut değildir.

Tis: İn situ 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 komşu yapılara invazyon mevcut.)

T4a:Visseral peritona invazyon mevcut.

T4b:Komşu yapılara invazyon mevcut.

2-Nodal Tutulum: (Regional lenf nodları) Büyük ve küçük kurvatur boyunca bulunan perigastrik lenf nodları, çölyak, splenik, hepatik, sol gastrik arter

boyunca uzanan lenf nodlarıdır. Diğer intraabdominal lenf nodları uzak metastaz olarak kabul edilmistir.

NX: Regional lenf nodu tutulumu değerlendirilemedi.

N0: Regional lenf nodu metastazı mevcut değildir.

N1: Metastazlı regional lenf nodu sayısı 1-2 arasındır.

N2: Metastazlı regional lenf nodu sayısı 3-6 arasındır.

N3: Metastazlı regional lenf nodu sayısı 7 veya daha fazladır.

N3a: Metastazlı regional lenf nodu sayısı 7-15 arasındır.

N3b: Metastazlı regional lenf nodu sayısı 16 veya daha fazladır.

3-Uzak Metastaz:

MX: Uzak metastaz değerlendirilemedi

M0: Uzak metastaz mevcut değildir.

M1: Uzak metastaz mevcuttur

Evre 0 :TisN0M0

Evre IA:T1N0M0

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

ÖZEFAGOGASTRİK BİLEŞKE KANSERLERİNİN SINIFLANDIRMASI

Siewert ve Stein, özefagogastrik bileşke adenokarsinomlarının sınıflandırılmasında yeni bir sistem geliştirmişlerdir. Günümüzde, ismi daha çok Siewert sınıflandırması olarak bilinmektedir; bu sisteme göre tübüler özefagus ve mide arasındaki 5 cmlik alandan köken alan 3 farklı klinik antiteyi açıklamaktadır:

Tip 1: distal özefagusun adenokarsinomu; bu lezyon genellikle özefagusun intestinal metaplaziye uğramış bölgesinden (Barrett özefagus) kaynaklanır ve özefagogastrik bileşkeyi üstten invaze etmiş olabilir;

Tip 2: kardiya adenokarsinomu; kardiya epitelyumundan yada özefagogastrik bileşkede bulunan küçük bir intestinal metaplazi segmentinden köken alır.

Tip 3: subkardiyal midenin adenokarsinomu; bu da özefagogastrik bileşkeyi alttan invaze etmiş olabilir.

Tümörlerin bu alt gruplardan birine sınıflanması temelde tümörün merkezinin anatomik yerine göre yapılır. Bu sınıflandırma kontrast radyografi, endoskopi, BT ve operatif bulguları temel alan sonuçlara göre yapılır. Siewert sınıflandırma sistemi International Society for Diseases of the Esophagus ve International Gastric Cancer Association tarafından desteklenmektedir.¹¹⁶

REZEKSİYON SINIFLAMASI

R klasifikasyon sistemi tümör rezeksiyonundan sonra geride kalan rezidüel hastalığın miktarını belirtir.¹¹⁷ R0 gros yada mikroskopik rezidü olmadığını, R1

mikroskopik rezidüel hastalığı, R2 ise gros rezidüel hastalığı belirtir. R klasifikasyonu hastanın kişisel tedavisi/bakımı ve araştırmalar açısından önemlidir. Cerrahlar operatif sonuçlarını tamamlamadan önce patoloji sonuçlarını beklemeli ve hastanın R durumunu da kaydetmelidirler.¹¹⁷

2.10. MİDE KANSERİNDE PROGNOZ

Mide kanseri dünyada en yaygın ikinci kanserdir ve halen malign hastalıklardan dolayı ölümler arasında önemli bir yer tutar.¹¹⁸⁻¹¹⁹ Kuzey Amerika'da gastrointestinal kanserler arasında kolon ve pankreas kanserinden sonra 3. sırada yer alır. Ancak mide kanseri ile ilişkili ölümlerin insidansı tüm dünyada %3-10 arasında azalmaktadır.¹¹⁸ Ülkemizde ise 1999 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından yapılan kanser bildirimlerinin değerlendirilmesinde kadın ve erkekte 2. sıklıkta rastlanan kanser türü olduğu tespit edilmiştir. İnsidansı Japonya, Doğu Asya, Güney Amerika ve Doğu Avrupa'da yüksek, Kanada, Batı Avrupa, Afrika ve ABD'de düşüktür.¹²⁰ Erken mide kanserleri ve Japonya'dan gelen sonuçlar hariç tutulursa 5 yıllık yaşam süresi %25-40'dır.¹²¹ Mide kanserli olgularda tedavi sonrası yaşam süresi ile ilişkili çok sayıda faktör vardır. Yaşam süresinde belirgin bir düzelmenin olmamasının nedeni ise hastaların büyük çoğunluğunun geç dönemde (evre III ve evre IV) teşhis edilmesidir.¹²²⁻¹²³ Mide kanserinde en önemli prognostik faktör R0 rezeksiyon durumudur. Bundan sonraki en önemli faktörler tümörün anatomik yayılımı ve evresidir.¹²⁴

Kattan ve arkadaşları 5 yıllık hastalığa spesifik sağkalımı tahmin etmeye yarayan bir nomogram geliştirmişlerdir; bu nomogramı geliştirirken tek bir

merkezde R0 rezeksiyonu ile tedavi edilen 1039 hastanın verilerini kullanmışlardır.¹²⁵ Nomogram içerisinde yer alan klinikopatolojik faktörler hasta yaşı ve cinsiyeti, primer tümörün yeri, Lauren klasifikasyonu, tümör boyutu ve derinliği ve pozitif ve negatif lenf nodlarının sayısıdır. Cerrahi olarak tedavi edilen gastrik karsinoma hastalarında nomogram hastanın prognostik faktör, relatif risk yada hastanın bulunduğu risk grupları gibi spesifik bilgilerden bağımsız olarak hastanın kişisel sağkalımını tahmin etmeye çalışır. Ancak gerek klinik gerek klinikopatolojik prognostik faktörlerin sınıflaması, henüz net ve bir uzlaşma sağlanabilmiş değildir.

Mide kanserine etki eden prognostik faktörler 3 başlıkta toplanmıştır.¹²⁶

1-Hasta ile ilişkili faktörler

2-Tümör ile ilişkili faktörler

3-Tedavi ile ilişkili faktörler

Hasta İle İlişkili Faktörler

Yaş: Mide kanseri daha çok ileri yaş grubunda meydana gelmektedir, genellikle 60 yaşın üzerinde pik yapmaktadır.¹²⁷ 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.

128

Cinsiyet: Mide kanseri erkeklerde kadınlara oranla 2 kat fazla görülmektedir. Mide kanseri için insidansın erkeklerde daha yüksek olduğu

bilinmektedir, ancak yapılan çalışmalarda cinsiyetin prognoza etkisi nadir olarak saptanmıştır.¹²⁹⁻¹³⁰

Obezite: Obez kişilerdeki karsinojenik etkinin mekanizması açık değildir. Obezitenin bazı adenokarsinomlarda riski artırdığı bildirilmektedir. Fakat bu ilişki daha önce yapılan epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmemiştir.¹³¹⁻¹³²

Kan grubu: O grubuna göre A kan grubu bireylerde mide kanserinin daha sık görüldüğü bilinmektedir. Beş yıllık yaşam süresi sırasıyla % 9 a karşı % 19 olarak A kan grubuna sahip olgularda O grubuna göre daha iyidir.¹³³

Laboratuar parametreleri: Mide kanserli hastalarda preoperatif albumin ve hemoglobin seviyeleri bakılarak yapılan değerlendirmelerde, albumin ve hemoglobin seviyelerinin düşük olmasının prognozu olumsuz etkilediği gösterilmiştir. 1993'te yapılan çalışmaları sonucu Alman Mide Kanseri Çalışma Grubu, hastanın genel durumunun ve ek morbiditelerin hasta ilişkili bağımsız risk faktörü olduğu kanaatine varmıştır. Anemi, yaş, kilo kaybı, ağrı varlığı gibi diğer faktörlerin önemli olmadığı da vurgulanmıştır.¹³⁴⁻¹³⁵

Tümör İle İlişili Faktörler

Makroskopik Tip: Ülser lezyonların ağrı ve kanamaya sebep olması nedeniyle erken teşhis edilmesi prognozun iyi olmasında etkili bir faktördür. Ülseratif kanserlerin prognozunun daha iyi, infiltratif tip kanserlerin prognozunun daha kötü olduğu bildirilmektedir.¹³⁶

Tümörün Büyüklüğü: Küçük olan tümörler daha iyi prognoza sahiptir. Bunun daha çok invazyon derinliği ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.¹³⁷ Yokuta ve arkadaşları 697 hastayı içeren retrospektif çalışmada prognoz ile ilişkisini

değerlendirmiş. Univaryat analiz sonuçlarında tümör çapı prognostik bir faktör olmakla beraber, multivaryant analizde tümör çapı prognostik faktör olarak bulunmamıştır.¹³⁸

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.¹³⁹ Son yirmi yılda, kardiya ve mide 1/3 üst tümörlerinin insidansında artma gösterilmekle birlikte, antrum (% 50) halen en sık yerleşim bölgesidir. Antral bölge tümörlerinde, pilorik obstruksiyona bağlı erken teşhis edilmesi, iyi prognoza etkilidir.¹⁴⁰⁻¹⁴¹

Evre: Evre, en önemli prognostik kriterdir. İnvazyon derinliği arttıkça metastaz oranı artmaktadır. Tümörün invazyon yeteneği direk olarak gros görünümü ile ilişkilidir. Polipoid tümörler lümene doğru expansil büyüme paterni gösterir, infiltratif tümörlere göre metastaz oranları daha düşüktür, daha iyi prognoza sahiplerdir.¹⁴² 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 şansını yitirmiştir. 5

yıllık yaşam Evre IA' de %90, evre IB' de %80, evre II' de %65, evre IIIA' da %50, evre IIIB'de %30 ve evre IV' de %5 dir.¹⁴³

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. Son yayınlarda ise UICC (Union International Centre Cancer) histopatolojik gradelemenin yaşam süresini etkilemekten ziyade rezektabiliteyi etkilediği bildirilmektedir.¹⁴³

Lenf nodu tutulumu: Tutulan lenf bezinin bölgesi ve sayısı önemlidir. Lenf nodu (LN) tutulumu sağ kalımı oldukça belirgin şekilde etkilemektedir¹⁴⁴ Beş yıllık yaşam, LN (-) ise %87, intramukozal yayılım var ve LN (+) ise %15-25 ve submukozal yayılım var ve LN (+) ise %3-5 dir. Cerrahiden sonra 5 yıllık yaşam; İntramukozal yayılım olanlarda %90-95, submukozal yayılım olanlarda %86 ve submukozal yayılım+lenf nodu (+) olanlarda %66 dir. 5 yıllık sağ kalım LN (-) olgularda ortalama % 50 iken, LN (+) olgularda % 10' a düşer. (89, 60) Birçok araştırmada lenf nodu metastazının yanı sıra metastatik lenf nodu sayısının önemi vurgulanmaya başlanmıştır. Lenf nodu tutulumuyla sağ kalım arasında uyumlu bir korelasyon olduğu gösterilmiştir.¹⁴⁵

Perinöral invazyon: Tümör muskuler tabakada sınırlı olduğu zaman, perinöral invazyon varlığının prognozu olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir.¹⁴⁶ Tanaka ve ark. tarafından yapılan çalışmada seroza invazyonu olmayan vakalarda

perinöral invazyon negatif olguların pozitif olgulara göre anlamlı derecede daha iyi prognoz gösterdiklerini bildirmişlerdir.¹⁴⁷

Tedavi İle İlişkili Faktörler

Cerrahi: Mide adenokarsinomu olan hastaların çoğu ileri evrede yakalandığından küratif cerrahi oranı düşüktür. İlerlemiş kanserde palyatif cerrahi, bypass ameliyatları yapılabilir. Erken mide kanserinin tedavisinde endoskopik mukozal rezeksiyon yöntemi de uygulanmaya başlamıştır. Sonuçları çok iyidir. R0 (Geride makroskopik ve mikroskopik tümör bırakmayan rezeksiyon) rezeksiyonun, yaşam süresini belirlemedeki etkinliğinde şüphe yoktur. Küratif rezeksiyon, en etkili prognostik faktörlerden biri olarak düşünülmektedir.¹⁴⁸ Küratif rezeksiyon yapılan vakalarda ortalama yaşam süresi 35 ile 75 ay arasında değişmektedir. Nonküratif rezeksiyonlarda (R1-R2) ortalama yaşam süresi 7-11 ay arasındadır. Palyatif gastroenterostomi veya laparotomi yapılan hastalarda ise 3-5 aydır. Bozetti, invaze olan organ ile birlikte rezeksiyon sınırının tümörden 6 cm uzaklıkta ve uygun evreleme için lenf bezi sayısının yaklaşık 25 olması gerektiğini ifade etmektedir.¹⁴⁹

Lenfadenektomi: Ameliyatı yapan merkez ve cerrahın deneyiminin yaşam süresi üzerine etkinliğinin olduğu saptanmıştır.¹²⁰⁻¹²¹ D2 disseksiyonun yaşam süresi üzerine etkinliği halen tartışmalıdır. Yapılan çok merkezli çalışmalarda D2 disseksiyonunun klasik anlamda yapılan gastrektomilere oranla daha uzun yaşam süresi sağladığı saptanmıştır. Evre IIa ve Evre IIIa kanserlerde D2 disseksiyonunun bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir. Diğer yandan diğer bazı çok merkezli çalışmalarda bunun bir etkinliğinin olmadığı bulunmuştur.

¹⁵⁰⁻¹⁵¹ Cuschieri ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada deneyimli ellerde bile D1 ve D2 disseksiyonun hasta yaşam süresi üzerine etkinliğinin olmadığı vurgulanmıştır. Yine aynı çalışmalarda rutin splenektomi ve pankreatektominin ek morbidite getirdiği ve yaşam süresi üzerine etkinliklerinin olmadığı saptanmıştır.

¹⁵¹⁻¹⁵²

2.11. MİDE KANSERİNDE TEDAVİ

2.11.1. Cerrahi Tedavi

Cerrahi rezeksiyon lokalize gastrik kanserli hastalarda tedavinin köşe taşıdır; gerçekte, cerrahi rezeksiyon pek çok mide kanseri hastası için küratif olabilir. Ancak, evre II ve III hastalıkta cerrahi gerekli fakat çoğu zaman kür için yeterli değildir. Genel terapötik hedef mikroskobik ve makroskopik olarak tam rezeksiyondur (R0). Ancak sadece %50 hastada R0 rezeksiyon uygulanabilmektedir. Tümörün komplet rezeksiyonu önerilmekte, ancak hangi operasyon tipinin (geniş lenfadenektomi ile birlikte subtotal veya total gastrektomi) uygulanacağı halen tartışma konusudur.¹⁵³⁻¹⁵⁴

Rezeksiyon Tanım:

R0 Hastalığın makroskopik ve mikroskopik olarak komplet rezeksiyonu

R1 İnkomplet rezeksiyon (mikroskopik olarak reziduel hastalık kalması)

R2 İnkomplet rezeksiyon (makroskopik olarak reziduel hastalık kalması)

Nonküratif 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.¹⁵⁵

Distal gastrik kanserlerde subtotal gastrektomi tercih edilir. Distal gastrektomi ile total gastrektominin benzer sonuçları olmasına rağmen distal gastrektomi sonrası daha az komplikasyon görülür.¹⁵⁶ 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.¹⁵⁷ Kılavuzlar, T1b-T3 tümörlerde distal, subtotal veya total gastrektomi önermektedirler. T4 tümörlerde ise bunlara ilaveten, en blok rezeksiyon önerilmektedir. Splenektomi eğer mümkünse rutin veya profilaktik olarak yapılmamalıdır. Yapılan bir randomize çalışmada, total gastrektomi ile birlikte splenektomi yapılanlarda, postop mortalite ve morbidite oranlarını biraz daha yüksek ancak surveylerinin daha iyi olduğu saptanmış ancak her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışma, profilaktik splenektomiyi önermemektedir.¹⁵⁸

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

mideye gastrojejunostomi ile birlikte gastrik bypas uygulanması faydalı bir yaklaşımdır.¹²⁶

Gastrik Kanser Cerrahisinde Esaslar (NCCN Practice Guidelines inOncology-2010).

Tablo 2. Gastrik kanser cerrahisinde esaslar

Evreleme	Hastalığın yaygınlığını BT+/-EUS ile belirle.
	Laparoskopi seçilmiş hastalarda okkült metastatik hastalığı tespit etmede faydalı olabilir.
Unrezektabilite Kriterleri	Lokorejyoner hastalığı olanlarda
	Evre 3 veya evre 4 lenf nodları, görüntüleme yöntemleri ile veya biopsi sonrası malignite açısından şüpheli gelen
Rezektabl Tümörler	Invazyon ve major vasküler yapıların tutulması
	Uzak metastaz veya peritoneal yayılım (pozitif peritoneal) sitolojiyi içerecek şekilde)
	Mukozaya sınırlı Tis veya T1 tümörlere (T1a) deneyimli merkezlerde endoskopik mukozal rezeksiyon yapılabilir.
	T1b-T3 tümörlerde cerrahi sınır negatif olacak şekilde gastrik rezeksiyon önerilir (tipik olarak gastrik tümörden ≥ 4 cm) a) distal gastrektomi b) subtotal gastrektomi c) total gastrektomi
	T4 tümörlerde ek olarak en blok rezeksiyon
Unrezektabl Tümörler (Palyatif Prosedürler)	Gastrik rezeksiyon rejonel lenfatikleri içermeli perigastrik lenf nodları (D1), çölyak trunkus boyunca olan lenf nodları (D2), en az 15 lenf nodu gözden geçirilmeli Rutin veya profilaktik splenektomi önerilmez. (Splenektomi ancak dalak veya hilus tutulumu varsa önerilir)
	Seçilmiş hastalara beslenme jejunostomisi uygulanabilir. (Özellikle postoperatif KT alacak hastalara)
	Hasta semptomatik olmadığı sürece palyatif gastrik rezeksiyon önerilmemektedir.
	Lenf nodu rezeksiyonu gerekmeyen hastalarda yapılabilir.
	Obstruktif semptomları olan hastalarda proksimal mideye gastrojejunostomi ile birlikte gastrik baypas uygulanması faydalı bir yaklaşımdır.
	Gastrostomi ve/veya jejunostomi yapılabilir.

Lenf Nodu Diseksiyonu:

Japon Mide Kanseri Arastırma Cemiyeti (The Japanese Research Society for the Study of Gastric Cancer, JRSGC) tarafından, mide kanserinin patolojik değerlendirilmesinde bazı temel kurallar belirlendi. Bu kurallar Amerikan Birlesik Kanser Komitesi (The American Joint Committe on Cancer) ve Kansere Karsi Uluslararası Birlik (The International Union Against Cancer) tarafından da kabul edildi.¹⁵⁹ JRSGC'ye göre midenin lenf bezleri 16 grupta toplanmakta ve istasyonlarına göre N1 'den N3'e kadar sınıflandırılmaktadır. Lenf bezlerinin bu sıralamasına paralel olarak, lenf bezi diseksiyonları da D0'dan D3'e kadar ayrılmaktadır. Küçük kurvatur boyunca perigastrik lenf nodu istasyonları (İstasyon 1, 3 ve 5) ve büyük kurvatur boyunca perigastrik lenf nodu istasyonları (İstasyon 2, 4 ve 6) birlikte N1 olarak gruplanmıştır. Sol gastrik arter boyunca olan lenf nodları (İstasyon 7), hepatik arter boyunca olan lenf nodları (İstasyon 8), çölyak arter boyunca olan lenf nodları (İstasyon 9) ve splenik arter boyunca olan lenf nodları (İstasyon 10 ve 11) birlikte N2 olarak gruplandırılmışlardır. Daha uzak lenf nodu metastazları (paraaortik lenf nodlarını içerecek şekilde) uzak metastaz olarak nitelendirilir (N3 ve N4). D0 diseksiyon N1 grubu lenf bezlerinin tamamını diseke edilmediğini, D1 diseksiyon N1 grubunun tamamının diseke edildiğini, D2 diseksiyon N1 ve N2 grubu lenf bezlerinin tamamının diseke edildiğini, D3 diseksiyon N1, N2 ve N3 grubu lenf bezlerinin tamamının diseke edildiğini ifade etmektedir.¹⁶⁰ Evre 1 olup da gastrektomi ve lenf nodu diseksiyonu yapılan 5000'den fazla kişinin katıldığı bir Japon serisinde, 3 cm den daha küçük (ülserasyondan bağımsız) iyi diferansiye intramukozal tümörü olan

1230 hastanın hiçbirinde lenf nodu metastazı saptanmamıştır. Buna ek olarak, tümör boyutuna bakılmaksızın ülserasyonu olmayan 929 hastanın hiçbirinde nodal metastaz saptanmamıştır. Bunun aksine, submukozayı tutmuş olan tümörlere sahip 2000'den fazla hastada <1.0, 1.1-2.0 ve 2.1-3 cm ve >3 cm çaplı tümörlerde lenf nodu tutulum sıklığı sırasıyla %7.9, %13.3, %15.55 ve %23.3 olarak saptanmıştır. Dolayısıyla, tümörler submukozaya girdiği andan itibaren tümör boyutu arttıkça lenf nodu metastaz riski artmaktadır.¹²⁶

Endoskopik Mukozal Rezeksiyon (EMR):

EMR erken gastrik kanserlerde (Mukozaya sınırlı Tis ve T1a) uygulanır. Lenf nodu tutulumu olmayan T1 tümörlerde rezeksiyon sonrası survey %90 ve üzerindedir (159). Temiz cerrahi sınır elde etmek şartıyla, aşağıda belirtilen endikasyonlar varlığında total veya subtotal gastrektomi yapmaya karar verilmelidir.¹⁶¹

Standart subtotal gastrektomi endikasyonları;

- T1 tümör (1 cm'den daha fazla temiz cerrahi sınır elde etmek koşuluyla)
- Sınırları belirgin T2 ve T3 tümör (3 cm'den daha fazla temiz cerrahi sınır elde etmek kosulu ile)
- İntermediate veya infiltratif T2 ve T3 tümör (5 cm'den daha fazla temiz cerrahi sınır elde etmek kosulu ile)

Standart total gastrektomi endikasyonları;

- Borrmann Tip 4 diffüz mide kanserleri

- Sağ parakardiyal (1 nolu), sol parakardiyal (2 nolu) veya splenik hilus (10 nolu) lenf bezlerinden birinin makroskopik olarak pozitif olduğu tümörler
- Subtotal gastrektomi şartını sağlamayan diğer tümörler

Subtotal Gastrektomide Midenin % 80'nin rezeksiyonu gerekir. Küçük kurvaturda rezeksiyon sınırı kardianın 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.¹⁶²

Klinik evresine göre mide kanserinin tedavisi;

Evre I kanserlerin tedavisi

Mukozal karsinom olarak da adlandırılan evre I tümörlerde lenf nodu metastazı % 5'den azdır. Bu hastalarda endoskopik ya da laparoskopik olarak sınırlı mide rezeksiyonu uygulanabilir. Evre I mide kanseri için aşağıdaki cerrahi prosedürlerden biri önerilmektedir;

- Distal subtotal gastrektomi (eğer lezyon fundus veya kardioözefagial bileskede değilse)
- Total gastrektomi, (eğer tümör mideyi yaygın biçimde tutmussa veya mide korpusundan gelisp kardiya ya da distal antruma 6 cm uzanmıssa).
- Özefagusun lenfatiklerini sıkça tutan tümörlerde, proksimal subtotal gastrektomi veya total gastrektomi ile birlikte (eğer tümör kardiayı tutmussa) subtotal gastrektomi

- Önceden belirtilerin tüm prosedürlerle birlikte bölgesel lenfadenektomi önerilmektedir.
- Splenektomi rutin olarak yapılmamaktadır.

Postoperatif kemoradyoterapi, nod pozitif (T1N1) veya kasa invaze (T2N0) hastalığı olanlara önerilmektedir. Neoadjuvan KT klinik değerlendirmeye göre yapılır.

Evre II kanserlerin tedavisi

Tüm evre II kanserlerin tedavisi standart gastrektomidir. Standart gastrektomi, temiz cerrahi sınırlarla total veya subtotal mide rezeksiyonu ve ilaveten D2 lenf bezi diseksiyonudur.

Evre III A kanserlerin tedavisi (T2N2, T3N1, T4N0)

T2N2 ve T3N1 tümörlerde standart gastrektomi yapılır. T4N0 tümörlerde ise tutulan organla birlikte genişletilmiş kombine rezeksiyon yapılır. Çünkü T4N0 hastalarda makroskopik residüel tümör kalması (R1), rezidüel tümör kalmayanlara (R0) göre sağ kalımı belirgin olarak kısaltmaktadır. Yine bu evrede adjuvan veya neoadjuvan kemoterapi endikasyonu vardır.

Evre III B kanserlerin tedavisi (T3N2, T4N1)

Bu evrede de T ve N kategorisine göre T3N2 hastalarda standart gastrektomi, T4N1 hastalarda ise R0 rezeksiyon elde edebilmek için genişletilmiş kombine rezeksiyon yapılır. Bu evrede adjuvan kemoterapi, neoadjuvan kemoterapi veya adjuvan radyoterapi endikasyonu vardır.

Evre IV kanserlerin tedavisi (N3, M1)

N3 veya T4N2 hastalar hariç evre IV hastalarda sadece cerrahi ile kür sağlanamaz. Radikal cerrahi mümkünse yapılır ve sonrasında postoperatif kemoradyoterapi uygulanır. N3 veya T 4N2 hastalarda ise D3 diseksiyonla R0 rezeksiyon sağlanabildiği ve sağ kalımı arttırdığına dair yayınlar mevcuttur. Evre IV hastalarda cerrahinin dışındaki tedavi modelitelerinin sağ kalıma katkısı yoktur, ancak tümör yükünü hafifletme ve kısmen semptomları hafifletme etkisi olabilir. Genel durumu iyi anrezektabl hastalarda kemoterapi endikasyonu vardır.

142

2.11.2. Kemoterapi (KT)

İleri evre mide kanserlerinin tedavisinde prognozun iyileştirilmesinde, operasyondan sonra ise mikro metastazları önlemek için kemoterapiye ihtiyaç duyulmaktadır. Yapılan tedavilerde kemoterapi rejimine bakılmaksızın, kemoterapinin sağkalım üzerine olumlu etkileri olduğu tespit edilmiştir.

Mide kanseri tedavisinde standart kemoterapi rejimi bulunmamaktadır. Kemoterapi rejimleri içinde en sık kullanılan ajan 5- fluorourasil(5-FU) olmaktadır. Tek ajan olarak da uygulanabildiği gibi, FAM (fluorourasil, doksorubisin, metotraksat), ELF (etoposid, lökoverin, fluorourasil) ve ECF(epirubisin, sisplatin ve sürekli infüzyon fluorourasil) kombine rejimlerinin önemli bir parçası olarak da kullanılabilir. ¹⁶⁴⁻¹⁷¹ Mide kanserinde objektif yanıt oranına sahip en yaygın kemoterapi ajanları, 5-FU, doksorubisin, sisplatin, metotreksat, mitomisin ve etoposidi içermektedir.

Tek ajanlarla monoterapi, %15-20'lik yanıt oranları ile sonuçlanmaktadır. 5-FU en yaygın olarak çalışılandır ve %20'lik bir yanıt oranı sağlamaktadır. Tek ajanlarla tam yanıtlar nadirdir ve parsiyel regresyonlar nispeten kısadır.

İleri evre mide kanserinde kullanılan ana ilaç 5-FU dahil pek çok KT ajanının farmakolojisinin daha iyi anlaşılmış oluşu, kombinasyon rejimlerinin gelişmesine yol açmıştır. Kombinasyon tedavilerinin, ileri evre mide kanserli hastalarda yanıt oranını iyileştirdiği bildirilmiştir (%30-60'a varan). Diğer yandan, 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 KT rejimi uygulanan 252 hasta arasında yaptıkları çalışmada genel sağkalımda hiçbir fark gözlenmemiştir (82). En sık kullanılan kombinasyon rejimleri, FAM(5-FU, doksorubisin, mitomisin- C), FAP, ECF, ELF, FLAP (5FU, lökoverin, doksorubisin, sisplatin), PELF(sisplatin, epidoksorubisin, lökoverin, 5-FU ile birlikte glutatyon ve filgrastim), FAMTX (5-FU, doksorubisin, metotreksat)veFUP(5-FU, cisplatin) içermektedir.

Listelenen birkaç ajan için elde bulunan bazı veriler 1960,1970 ve 1980lerde yapılan çalışmalardan alınmıştır. Bu dönemde cevap değerlendirilmesi için kullanılan kriterler şimdiki kriterlerden daha liberaldir, bu da bu dönemde incelenen ilaçların etkinliğinin abartılmasına neden olabilir. Florourasil florlu primidinlerdendir ve gastrik kanser için monoterapi amacıyla en çok çalışılan ilaçtır. Bir antimetabolit olarak, ilacın çok çeşitli veriliş şekilleri ve dozları çalışılmıştır. Bu metodlardan biri hızlı intravenöz enjeksiyon olarak haftalık temelde ya da ardı ardına 5 gün boyunca vermek şeklindedir. Daha sonraları

fluorourasilin devamlı infüzyon şeklinde verilmesi gündeme gelmiştir; özellikle kolorektal kanserlerde yapılan çalışmalar sonucunda devamlı infüzyonun eşit etkinliğe ve daha az toksisiteye sahip olduğu gösterilmiştir. 1990' lar boyunca randomize birkaç çalışmada fluorourasil kontrol grubu ya da lökovorin ile birlikte tek ajan olarak kullanılmıştır. 1990'larda yapılan bu çalışmalarda genel cevap oranı %10-20 olarak saptanmış ve cevap süresinin ortalaması 4 ay olarak gösterilmiştir. Diğer kanserlerde kullanıldığında olduğu gibi, gastrik kanserlerdeki kullanımında da rapor edilen yan etkiler mukozit, diare ya da hafif myelosupresyondur. Devamlı intravenöz infüzyon planlamaları karışık olduğu için 5-FU'nın oral analogları gastrik kanserde olduğu gibi kolorektal kanserde de denenmiştir. Bu sınıfa ait 3 adet oral ilaç çalışmalarda denenmiştir. Bunlar UFT (tegafur ve urasil), S1 (tegafur ve iki modölatör, 5-kloro-2,4-dihidroksipiridin ve potasyum oksanat) ve kapesitabin. S1 japonyada en çok çalışılan ajandır. Monoterapi olarak S1'in cevap oranı Japon hastalarda %44-54 olsa da, Avrupalı hastalarda bu ilacın cevap yüzdesi oldukça düşüktür. Daha önce tedavi almamış 22 kişilik bir grupta yapılan çalışmada cevap oranı %26, cevap süresi ise ortalama 140 gün olarak gösterilmiştir. Kapesitabin gibi, S1 özellikle sisplatin gibi diğer ilaçlarla kombine olarak denenmektedir.

UFT, tegafur ve urasilin kombiasyonundan oluşur. Gastrik kanserli Japon hastalarda cevap oranı %27.7 olarak saptanmıştır.¹⁶³ Küçük bir Avrupa çalışmasında, Ravaud ve ark. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) çalışma grubu UFT ve lökovorini kombine etmiştir. 23 kişilik bir grupta hastaların %16sında cevap alınmıştır.¹⁶⁴

Kapesitabin diğerlerine nazaran daha az monoterapi çalışmalarında kullanılan ajandır. Elimizdeki veriler, bu ajanın da diğer ajanlara benzer düzeyde etkinlik gösterdiğini göstermektedir. Kapesitabin şu anda sisplatin yada oksaliplatin gibi ajanlarla kombinasyon halinde yoğun bir şekilde çalışılmaktadır.

Platin bileşikleri gastrik kanserin tedavisinde önemli bir yer oluşturur. İlk analogları sisplatin, 1980lerden bu yana çalışılmaktadır. Önceden tedavi olan ve olmayan hasta gruplarında çalışılmış ve ortalama cevap oranı %15 olarak bulunmuştur. Sisplatinin majör toksisiteleri bulantı ve kusma, periferik nöropati, ototoksikite ve nefropatidir. Daha iyi antiemetiklerin geliştirilmesiyle bulantı ve kusma başarılı bir şekilde kontrol altına alınmaktadır. Bir başka analog olan karboplatin, gastrik kanserde daha az çalışılmıştır; zira gastrik kanserde olan etkinliği daha az olarak saptanmıştır. Daha yakın zamanda, bir diamino sikloheksan olan oksaliplatin kolorektal kanserin tedavisinde yoğun bir biçimde kullanılmıştır ve gastrik kanserde kemoterapi amacıyla kullanılması planlanmıştır.

164

Sitotoksik ajanların bir diğer grubu da taksanlardır. Hem paklitaksel, hem de dosetaksel gastrointestinal sistem kanserlerinde monoterapi şeklinde çalışılmışlardır. Dosetaksel daha yoğun bir biçimde çalışılmıştır. Yakın zamanda yapılmış bir çalışmada, Cosimo ve arkadaşları dosetakselin monoterapi olarak kullanıldığı çalışmaların bir gözden geçirmesini yayınlamıştır.¹⁶⁵ Yaklaşık 262 hasta çalışmaya katılmıştır. Genel cevap oranı %19.1 olarak bulunmuştur. Majör yan etkiler alopesi, nötropeni ve ödemdir. Alerjik reaksiyonlar hastaların yaklaşık %25inde görülmektedir. En sık kullanılan dozlam her 3 haftada bir 100 mg/m²dir.

Rapor yayınlandığı esnada, progresyon için median süre 6 ay olarak gösterilmiştir. Sisplatin+fluorourasil rejimiyle dosetaksel+sisplatin+fluorourasil rejimini karşılaştığı büyük bir randomize çalışmayı temel alan US Food and Drug Association, bir süre önce dosetakselin gastrik kanserde kullanımına onay vermiştir.

Paklitaksel gastrik kanserde çalışılmıştır ancak daha küçük boyutlu çalışmalara sahiptir ve gastrik kanser tedavisinde benzer bir aktiviteye sahiptir.¹⁶⁵

Dördüncü bir aktif ajan olarak irinotekan monoterapi ve kombinasyon şeklinde diğer kemoterapötiklerle birlikte çalışılmıştır. Tek başına kullanıldığında, cevap oranları önceden tedavi görmüş ve görmemiş hastalarda ortalama %15-25 olarak görülmüştür. Yakın zamanda Wagner ve arkadaşları kombinasyonları, irinotekan içeren ve içermeyen rejimleri karşılaştıran çalışmaları içeren bir gözden geçirme yayınlamıştır.¹⁶⁶ Bu gözden geçirmede, irinotekan içeren kombinasyon tedavilerinin, içermeyen kombinasyonlara göre; istatistiki olarak anlamlı olmasa da sağkalım açısından daha etkili olduklarını belirtmiştir. İrinotekanın majör toksisiteleri myelosupresyon ve diareidir.

Antrasiklinler gastrik kanserde aktiviteleri gösterilmiş ilaçlardır. 1960lar ve 1970lerde monoterapi olarak yapılan çalışmalarda doksorubisin için cevap oranı %17, benzer bir şekilde epirubisin için cevap oranı %19 olarak kabul edilmiştir. Antrasiklinler daha çok kombinasyon tedavileri içerisinde olacak şekilde çalışılmışlardır.

Monoterapi ile Kombinasyon Kemoterapilerinin Karşılaştırılması: Yakın zamanda Cochrane veritabanının bir gözden geçirmesinde, Wagner ve ark'ları

kombinasyon tedavileri ile monoterapileri karşılaştırmışlardır. Bu gözden geçirmede kombinasyon kemoterapisi, monoterapiler ile karşılaştırıldıklarında sağkalımda belirgin bir avantaj sağlamışlardır (HR 0.5; %95 CI; 0.75-0.96). Ancak ortalama sağkalımdaki fark oldukça düşüktür; kombinasyon tedavilerinde 7 ay iken, monoterapilerde 6 aydı. Pek çok çalışmada Asyalı hastalar da bulunduğu için, bu gözden geçirmede Batılı ve Asyalı hastalar üzerindeki etkinlik farkları da karşılaştırılmış ve heterojenite olasılığı değerlendirilmiştir. Bu analizler sonucundada kombinasyon tedavileri monoterapiye üstün gelmiştir.¹⁶⁷ Beklendiği üzere, birkaç ilaç birlikte verildiğinde görülen toksisite monoteraplere nazara daha düşüktü ancak bu durum istatistiki olarak anlamlı değildir. Tedavi ilişkili mortalite kombinasyon tedavilerinde %2.1 iken, monoterapi olarak fluorourasil kullanıldığında %0.9 olarak saptanmıştır. Mide kanserinden sonra rekürenslerin yaklaşık yarısı mide yatağında ya da çevresindeki lenf nodlarından gelismesi nedeniyle intraperitoneal KT (İPK) tedavi modalitesi geliştirilmiştir. İPK'nin amacı kemoterapötik ajanların etkinliğini artırılmasıdır. İntraperitoneal yolun, intravenöz yola üstünlüğü peritoneal boşlukta yüksek ilaç konsantrasyon sağlanmasıdır. Son 15 yılda tek ya da çoklu ajanlar kullanılarak İPK'nin etkinliğini araştıran çok sayıda faz I ve faz II çalışma düzenlenmiştir.¹³⁷ Tüm bu çalışmalarda ortalama yanıt oranı % 25 ile % 60 arasında bulunmuştur.¹⁶⁸ Mide kanseri tedavisinde İPK uygulamasında en sık kullanılan ajanlar mitomisin-C, sisplatin ve fluorourasildir. Kombinasyon rejimlerinde 5-FU yerine kapesitabin kullanımı da randomize çalışmalarda değerlendirilmektedir.¹⁶⁸

İPK veya standart KT rejimlerinin son dönem hastalarda bakım tedavisine olan üstünlüğünü araştıran bir takım çalışmalar mevcuttur. Wagner ve ark'ları bu tür çalışmaları Cochrane veritabanından derleyip bir metaanaliz hazırlamıştır.¹⁶⁶ Bu metanalizde 3 randomize çalışma ve toplamda 184 hasta vardır; bu çalışmalarda amaç en iyi destek tedavisi ve kemoterapi verilen grup ile sadece en iyi destek tedavisi verilen grubu karşılaştırmaktır. Median ve genel sağkalım karşılaştırılmıştır. Bakım ve kemoterapi alan grupta median sağkalım sadece bakım alanlara göre daha iyidir (OR 0.39, %95 CI, 0,28-0,52). Median sağkalım ise destek tedavisi alan grupta 4.3 ayken bakım ve kemoterapi alan grupta 11 aydır. Önemli olan bir nokta da kemoterapi alan hastaların median sağkalımları yakın zamanda yapılmış bazı çalışmalarda tutarlılık göstermektedir. Progresyon konusunda da kemoterapi grubunda az da olsa bir düzelme vardır (7 aya karşılık 2.5 ay). Wagner ve ark'ları ileri evre inküabl gastrik kanserli hastalarda kemoterapinin kullanımı destekleyen kanıtların ikna edici olduğunu belirtmiştir. Bu 3 çalışmanın hiçbirinde yaşam kalitesi değerlendirilmesi yapılmamıştır. Bir başka 4. çalışmada yaşam kalitesi değerlendirilmiştir; yaşam kalitesi ile analiz edilmiş sağkalım söz konusu olduğunda, bu çalışmada kemoterapi grubunun yine bakım grubundan üstün olduğu gösterilmiştir (6 aya karşılık 12 ay).¹⁶⁹ Önemli olan noktalardan biri, 2 yıllık sağkalımda sadece kemoterapi hastalarının hayatta kalmış olmasıdır. 2 yıllık sağkalım kemoterapi alan hastalarda %5-14 arasında değişirken sadece destek tedavisi alanlarda %0 dır. Sonuç olarak, çalışmaların sonuçları ve yakın zamanda yapılmış çalışmalardaki destekleyici kanıtlar; ileri evre inküabl gastrik kanserli hastaların kemoterapi alması neticesinde potansiyel

toksisiteyi tolere ettikleri ve düşük de olsa gerçek bir sağkalım avantajı elde ettikleri gösterilmiştir.

2.11.3. Radyasyon Tedavisi

Radyasyon Tedavisinin Tekniği

Genellikle, tümör dokusunun etrafını çevreleyen normal dokular gastrik kanser rezeksiyonu sonrası dozun güvenilir bir şekilde verilmesini kısıtlamaktadır. Spinal kord, böbrekler, ince barsak ve karaciğer gibi organlar mide ile yakın ilişkidir ve bunların radyasyondan tamamen kaçınması imkansızdır. Gastrik kardiyadaki tümörlerde radyasyon dozu, kalp nedeniyle yine sınırlandırılmalıdır. Geç dönemde karaciğer ve böbrek yetmezliği ve radyasyon nedeniyle spinal kord transeksiyonu aşırı radyasyon nedeniyle karşılaşılabilecek muhtemel komplikasyonlardır, fakat tedavi planlanması esnasında bu organlara karşı gerekli dikkat gösterilirse, bu tür klinik problemler nadiren karşımıza çıkar. Buna ek olarak, midenin kendisi radyasyona hassas bir dokudur ve yüksek dozlar (5000 Gyden fazla) işlevsel bir midede ülser ve kanama gibi ciddi sorunlar oluşturabilir.

Üst abdomene radyasyon verilirken bulantı, kusma ve yorgunluk gibi akut yan etkiler ortaya çıkabilir. Uygun bir şekilde planlanmış radyasyon alanları ile bulantı genellikle şiddetli olmaz; fakat hastanın beslenme durumu dikkate alındığında kilo kaybı majör bir problem olabilir.

Sıklıkla, en az bir böbreğin bir kısmı yüksek radyasyona maruz kalır (3000 Gyden fazla) ve bu durum böbrekte-sıklıkla sol böbrekte hasar oluşmasına neden olur. Yapılan çalışmalarda normal düzeyde böbrek fonksiyonu olan hastalarda tek

bir böbreğin yüksek radyasyona maruz kalmasıyla meydana gelecek renal hasarın, hastanın yaşam kalitesini bozma ihtimalinin çok düşük olduğunu göstermiştir.¹⁷⁰ Etkilenmeyen böbreğin kompensatuar hipertrofisi uygun renal fonksiyon için yeterlidir; üstelik renovasküler hipertansiyon riski de azdır. Eğer normal fonksiyon gören (böbrek fonksiyonu DMSA taramasıyla değerlendirilir) bir böbrek radyasyon alanından muhafaza edilirse, bu hastanın görece normal kreatin klirensi olur ve renal tolerans kabul edilebilir düzeydedir.

Eğer radyoterapi küratif amaçla adjuvan olarak uygulanıyorsa radyasyon alanının planlanması esnasında tümörün yayılım paternleri de göz önüne alınmalıdır. Pek çok tümör alanının aksine standart radyasyon alanı sıklıkla yetersizdir; zira yayılım paternleri primer tümörün köken aldığı yere ve cerrahi esnasında görüntüleme yöntemleriyle saptanan lokal tümör kapsamıyla ilişkilidir.

Genel olarak gastrik radyasyon tedavisi, radyasyona maruz kalan total normal dokunun en aza indirilmesi amacıyla anteroposterior-posterioanterior alanları kapsamaktadır. Mediastinal yayılımı olan proksimal lezyonlarda oblik alanlar kalp radyasyonunun azaltılması için uygun olabilir. Eğer lateral alanlar kullanılacak olursa, karaciğerin korunması amacıyla 20-25 Gyden daha yüksek dozlar verilmemelidir. Yoğunluk modülasyonu olan radyasyon teknikleri ve ayrık alan teknikleri doz dağılımının iyileştirilmesi adına oldukça kullanışlıdır.¹⁷¹

MAGIC çalışmasının sonuçları göz önüne alındığında, her tedavi modalitesinin ideal kombinasyonu sorgulanmış ve radyasyon terapisinin rolü belirsiz olarak görülmüştür. Ancak sistemik tedaviler daha iyi sonuçlar verse de, lokal rekürrens hala önemli bir problemdir ve selektif radyoterapi uzun süreli

sonuçları iyileştirebilir. Şu an elimizdeki veriler bu tedavi modaliterlerinin görece önemlerini belirtmemiz için yeterli değildir.¹⁷²

2.11.4. İmmünoterapi

Sitotoksik kemoterapi ile birlikte adjuvan immünostimülanların kullanımı özellikle Asyalı araştırmacılar tarafından kullanılmaktadır. Diğer adjuvan tedavilerde olduğu gibi burada da sadece küçük ölçekli çalışmalar vardır. Pek çok çalışmada kontrol grubu olarak kemoterapi bulunmakta, bazılarında ise kontrol grubu olarak sadece cerrahi yapılmış vakalar bulunmaktadır. Çoğu çalışmada protein bağlı polisakkaritler (PSK) yada S.pyogenez preperatı, OK432 bulunmaktadır. Bir çalışmada PSK ve kemoterapinin sadece kemoterapiye göre 5 yıllık sağkalım açısından daha avantajlı olduğu gösterilse de, bu çalışmanın başka bir tekrarında aynı sonuç elde edilememiştir.¹⁷³⁻¹⁷⁴ Sakamoto ve arkadaşları sadece postoperatif kemoterapi ile postoperatif kemoterapi+OK432 kombinasyonunu karşılaştıran 6 çalışmanın metaanalizini yayınlamışlardır. Bu metaanalizde de yine çalışmaların sadece genel sonuçlarına bakılarak analiz yapılmıştır. 765 hasta sadece kemoterapi, 757 hasta kemoterapi+OK432 tedavisi almıştır. 3 yıllık sağkalım açısından kombinasyon grubunda hafif de olsa iyileşme vardır (%67.5e karşılık %62.6). Panzini ve arkadaşları bu çalışmaların sonuçları yorumlanırken farklı metodların kullanıldığını ve ayrıca, prospektif ve uygun istatistiki güce sahip çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu belirtmiştir.¹⁷⁵

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA DÜZENİ

Çalışmaya Haziran 2005 ile Ocak 2011 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bölümü'ne başvuran, hastanemizde veya başka merkezlerde tanı almış lokal ileri (inoperatif) ve/veya metastatik mide kanserli 115 hasta dahil edildi. Hastalar ile ilgili bilgilere hasta dosyalarının retrospektif olarak incelenilmesi ile ulaşıldı. Kontrollerine gelmeyen hastalar ile ilgili bilgiler Ankara Nüfus İl Müdürlüğü ve hastaların telefon numaraları aranarak Aralık 2011 tarihinde güncelleştirildi. Çalışma protokolü Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi tarafından 16.11.2011 tarihinde onaylandı.

Hastaların tanı yaşı, cinsiyeti, tümör çapları, histopatolojileri (WHO sınıflaması), evre (TNM sınıflaması) ve gradeleri, palyatif cerrahi varlığı, metastaz bölgeleri, hastaların almış oldukları tedaviler, performans durumları, serum alkalen fosfataz, karaciğer transaminaz, total bilirubin, sodyum, kalsiyum, albumin, hemoglobin, beyaz küre değerleri, trombosit düzeyi, tümör markerları, polikliniğe son başvuru ve ölüm tarihleri kaydedilerek bu parametrelerin sağkalım süreleri üzerine olan etkileri araştırıldı.

Genel izlem süresi; tanı tarihinden çalışmanın bittiği tarihe kadar geçen süre, genel sağkalım süresi; tanı tarihinden ölüme veya yasayan hastalar için hasta bilgilerinin güncelleştirildiği tarihe kadar geçen süre olarak tanımlandı.

3.2. İSTATİKSEL 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. Kategorik değer alan değişkenler frekans ve yüzde ile gösterildi. Kategorik değer alan değişkenlerin karşılaştırmalarında ki-kare ve fisher'in kesin ki-kare analizi kullanıldı. Veriler normal dağılıma uygun ise parametrik testler (Student's t Test, Paired Sample t Test), uygun değil ise non-parametrik testler (Mann-Whitney U, Wilcoxon testleri) kullanıldı. Prognostik faktörlerin sağkalım üzerine etkileri univaryant ve multivaryant analizlerle cox regresyonu kullanılarak hesaplandı. Çalışma için p değeri 0.05'in altında olan karşılaştırmalar anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma grubu olarak alınan 115 mide kanserli olgunun karakteristik özellikleri Tablo 3’de verilmiştir. Hastaların yaşı, cinsiyeti, tümör çapları, histopatolojileri (WHO sınıflaması), evre (TNM sınıflaması) ve gradeleri, endoskopik veya cerrahi olarak biyopsi yapılıp yapılmadığı, cerrahi varlığı, tanı anında metastaz varlığı veya yokluğu, izlemde metastaz varlığı, lokal nüks, metastaz bölgeleri, hastaların almış oldukları kemoterapi rejimleri, radyoterapi alıp almadıkları, performans durumları, serum alkalin fosfataz, karaciğer transaminaz, total bilirubin, sodyum, kalsiyum, albumin, hemoglobin, beyaz küre sayısı, trombosit düzeyi, tümör markerları, polikliniğe son başvuru ve ölüm tarihleri kaydedilerek bu parametrelerin sağ kalım süreleri üzerine olan etkileri tek değişkenli ve çok değişkenli analizler ile değerlendirilmiştir. Anlamlı p değeri 0.05 altındaki değerler kabul edilerek çıkan sonuçlar Tablo 4 ve Tablo 5’de özetlenmiştir.

Tablo 3. Olguların karakteristik özellikleri

	Hasta sayısı N (%)
Yaş	
Median	63 (27-89)
Cinsiyet	
Erkek /Kadın	76 (66.1)/39 (33.9)
Performans status	
0-1	60 (52)
≥2	55 (48)
Tutulum bölgesi	
kardiya	30 (26)
korpus	35 (30)
antrum	50 (44)
Histoloji	
Adenokarsinom	65 (56.6)
Taşlı yüzük hücreli karsinom (thy)	32 (27.8)
Mikst adenokarsinom + tyh	12 (10.4)
Skumöz karsinom	0
Adenoskumöz karsinom	2 (1.7)
Nöroendokrin karsinom	4 (3.5)
Evre	
III	12 (10.4)
IV	102 (88.7)
Metastaz Bölgeleri	
periton	53 (46)
karaciğer	61 (53)
akciğer	8 (7)
kemik	13 (11.3)
over	7 (6.1)
sürrenal	6 (5.2)
beyin	2 (1.7)
plevra	4 (3.5)
kolon	3 (2.6)
incebarsak	1 (0.9)
pankreas	10 (8.7)
lenf nodu	22 (19)
böbrek	1 (0.9)
Palyatif cerrahi	
yok	52 (45)
var	63 (54.8)
Palyatif kemoterapi varlığı	
yok	61 (53)
1 basamak KT	33 (28.7)
2 basamak KT	16 (13.6)
3 basamak KT	5 (4.3)
Palyatif RT	
yok	79 (68.7)
mideye	15 (13)
kemik metastazlarına	2 (1.7)
beyine	2 (1.7)
bilinmiyor	17 (14.8)

Tablo 4. Univaryant Analiz

	Hazard ratio	%95 CI	p değeri
yaş	1	0.99-1.03	0.156
cinsiyet	1,2	0.76-1.87	0.55
histopatoloji			
Taşlı yüzük hücreli karsinom tyh (referans)	1		0.056*
adeno karsinom	1,5	0.9-2.5	0.14
Nöroendokrin	0,2	0.03-1.5	0.119
mikst adeno+tyh karsinom	1	0.4-2.4	0.973
Adenoskuamöz karsinom	5	1.14-22	0.033*
grade			
grade 1 (referans)	1		0.989
grade 2	0,9	0.3-2.8	0.901
grade 3	0,97	0.3-2.8	0.951
hastalığın durumu (lokal ileri/metastatik)	0,9	0.9-4.19	0.106
palyatif cerrahi varlığı	0,7	0.44-1.08	0.105
metastaz bölgeleri			
periton	1,3	0.8-2.1	0.223
kemik	1,1	0.6-2.2	0.773
karaciğer	1,3	0.9-2.1	0.210
sürrenal	0,2	0.03-1.7	0.152
beyin	0,7	0.1-5.3	0.752
akciğer	1,5	0.7-3.3	0.305
plevra	1,9	0.7-5.3	0.210
over	0,7	0.2-1.1	0.416
kolon	1	0.3-4.4	0.916
metastaz sayısı	1,1	0.9-1.4	0.286
palyatif kemoterapi varlığı	0,8	0.6-0.9	0.012*
palyatif RT varlığı	0,4	0.2-0.7	0.005*
Performans status	1,96	1.2-3.1	0.004*
ALP	1	1.0-1.0	<0.0001*
AST	1	1.0-1.0	<0.0001*
ALT	1	1.0-1.0	0.011*
Total bilirubin	1,6	1.2-2.0	<0.0001*
Sodyum	0,98	0.9-1.0	0.604
Kalsiyum	0,7	0.5-1.0	0.061*
Albumin	0,6	0.4-0.8	0.002*
Hemoglobin	0,99	0.9-1.1	0.859
Lökosit	1	1.0-1.0	0.641
Trombosit	1	1.0-1.0	0.154
CEA	1	1.0-1.0	0.169
Ca 19.9	1	1.0-1.0	0.089*
Ca 72.4	1	1.0-1.0	0.019*

* p<0.05

Tablo 5. Multivaryant Analiz

	Hazard Ratio	%95 CI	p değeri
Histopatoloji			
tyh (referans)	1.0		0.009*
adeno ca	0.8	0.4-1.9	0.654
nöroendokrin	0.9	0.04-20.5	0.948
mikst adeno+tyh	0.4	0.09-2.2	0.313
adenoskuamöz	304,0	11,9-7813	0.001*
Palyatif kemoterapi varlığı	0.8	0.35-1.6	0.469
Palyatif RT varlığı	0.2	0.09-0.7	0.006*
Performans status	1,5	0.6-3.53	0.375
ALP	1.0	1.001-1.007	0.022*
AST	0.9	0.89-0.99	0.016*
ALT	1.0	1.007-1.083	0.02
Total bilirubin	2,1	0.77-5.53	0.151
Kalsiyum	0.5	0.19-1.09	0.076
Albumin	1,2	0.45-3.26	0.697
Ca 19.9	1.0	1.0-1.0	0.488
Ca 72.4	1.0	0.996-1.010	0.341

* p<0.05

Çalışmaya alınan hastaların 76' sı erkek (% 66.1), 39' u kadın (%33.9) olarak saptandı. Erkek/ kadın oranı 1.9 olarak belirlendi. Median yaş değeri 63 olan grupta maximum 89, minimum 27 yaşında hasta vardı. Mide adenokanserleri yerleşim bölgelerine göre değerlendirildiklerinde %26 hastada kardiya, %30 hastada korpus, %44 hastada antrum tutulumu tespit edildi. Buna göre tümöre en sık antrumda rastlandığı belirlendi. Kardia ve fundus yerleşimli tümörler proksimal, antrum ve korpus yerleşimli tümörler distal kanser olarak adlandırıldı. Buna göre %26 hastada proksimal yerleşimli, %64 hastada distal yerleşimli kanser varlığı tespit edildi. Sonuçlara göre distal tip mide kanseri proksimal tip

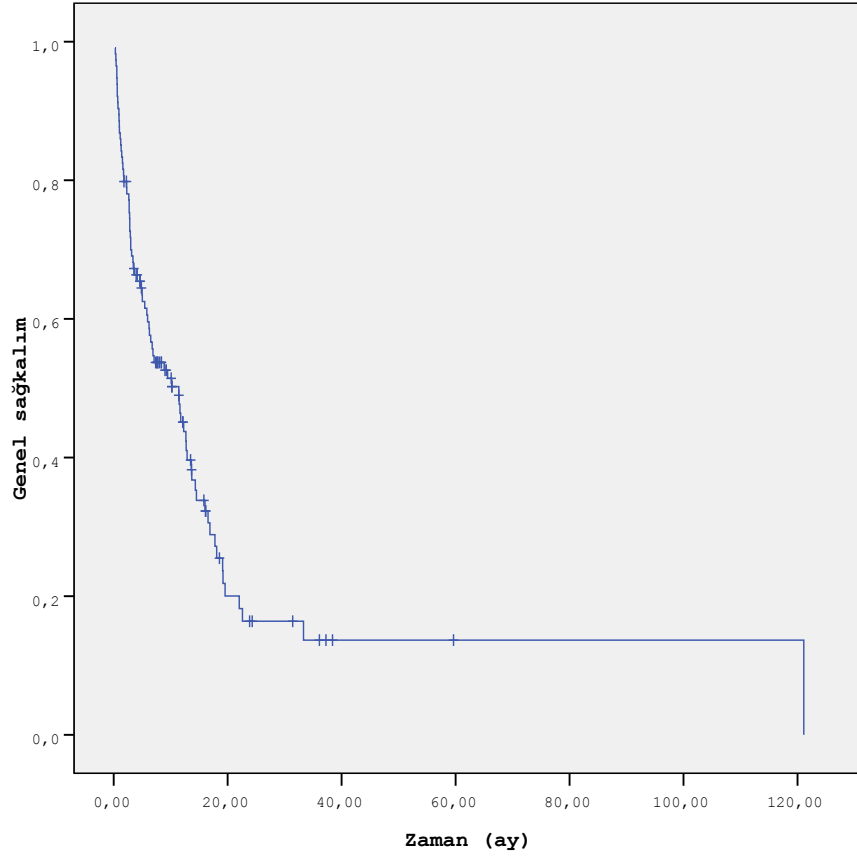
mide kanserine göre daha sık görülmekteydi. Tutulum bölgesinin sağkalım üzerine olan etkisini araştırmak amacı ile yapılan tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde ise p değerleri 0.05 üzerinde bulunarak anlamlı olarak değerlendirilmedi.

Hastaların %10.4 (n=12) evre III, %88.7'si (n=102) evre IV olarak hastalardan oluşuyordu. Lokal ileri evre olan 3 hastada takipte metastaz gelişti. Metastaz bölgeleri sıklık sırasına göre karaciğer (%53), periton (%46.1), lenf nodu(%19), kemik (%11.3), pankreas (%8.7), akciğer(%7), over(%6.1), sürrenal(%5.2), plevra(%3.5), kolon (%2.6), beyin (%1.7), ince barsak (%0.9) olarak belirlenmiştir (Tablo 3).

Hastaların %47'si (n=54) palyatif kemoterapi almıştı. Hastaların %31'ine palyatif radyoterapi (%13 mide, %11.3 kemik metastazlarına, %1,7 beyin metastazlarına) verilmişti. Ondört hastada (%14.8) radyoterapi öyküsü bilinmiyordu.

Çalışmaya alınan hastaların tanı sırasında ölçülen biyokimyasal parametreleri; median serum alkalin fosfataz düzeyleri 94 U/L (range, 22 U/L - 868 U/L), median AST 20 U/L (0-40 U/L), median ALT 16 U/L (0-40 U/L), median total bilirubin 0,52 mg/dl (0,3-1,2 mg/dl), median albumin 4 g/dl (3,5-5 g/dl), median kalsiyum 8,9 mg/dl (8,2-10,6 mg/dl), median hemoglobin değerleri 11.5 gr/dl (range, 5.2-16,6), median trombosit değerleri 307.000 (22000-868000) x10.e6/ul, (range, 22.000-868.000), median beyaz küre sayısı 8100 (3600-34100) x10.e6/ul (range, 3600-34100), median sodyum değerleri 139mmol/l (range, 126-148) olarak bulunmuştur.

Takipleri sırasında 78 hastanın (%67,8) exitus olduğu saptanırken, 35 hastanın (%30,4) son vizit tarihine kadar yaşadığı belirlendi. Hastaların median sağkalımı 11.4 ay (%95 CI, 6.97-15.9) olarak belirlendi (Şekil 1).



Şekil 1. Genel Sağkalım Süresi

5. TARTIŞMA

Mide kanseri dünya çapında azalan insidansına rağmen, halen ölümlere neden olan en önemli kanser türlerindendir. Ülkemizde mide kanseri sıklığı 1999 yılı istatistiklerine göre kadınlarda meme kanserinden sonra, erkeklerde ise akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Sağlık Bakanlığı verilerine göre ülkemizde her yıl 30 bin yeni mide kanseri vakasının ortaya çıktığı tahmin edilmektedir ve rakamların doğu illerine doğru gidildikçe artması sonucu en çok mide kanseri görülen iller Diyarbakır ve Van olarak tespit edilmiştir. Biz de yaptığımız bu çalışma ile Gazi Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Medikal Onkoloji Polikliniğine başvuran lokal ileri ve/veya metastatik özefago-gastrik kanserli 115 hastanın dosya bilgilerine ulaşarak sağkalım üzerine etki eden prognostik faktörleri değerlendirmeyi amaçladık.

Mide kanserinin görülme sıklığı yaşla birlikte artmakta ve her 10 yılda bir iki katına çıkmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda mide kanseri görülme sıklığının 40 yaşından sonra arttığı tespit edilmesine rağmen, asıl görülme sıklığı 50 yaşından sonra artmakta 60-70 yaşları arasında ise en yüksek değerlerine ulaşmaktadır. Yapılan çalışmalarda ortalama tanı yaşı Amerika Birleşik Devletleri'nde 50, Japonya'da 50 iken ülkemizde 56 dır. Epidemik formunda erkeklerde kadınlara göre risk 3:2-2:1 iken, endemik formunda gastrik kanser riski kadın erkek eşitliği göstermektedir.¹⁷⁶ Türkdoğan ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada mide kanseri görülme sıklığı yönünden ülkemizin doğu ve batı bölgeleri arasında önemli farkların olduğu tespit edilmiş ve bu farkların seçilen

besinlerin pişiriliş ve tüketiliş açısından farklı olmasından kaynaklandığı gösterilmiştir. ¹⁹ Tuncer ve arkadaşlarının 2001, Türkdoğan ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptıkları çalışmalarda mide kanseri, tüm gastrointestinal kanserlerin %47 sini oluşturarak en sık rastlanılan gastrointestinal kanser olarak tespit edilmiştir. Yine bu çalışmalarda erkek kadın oranı 2:1, tanı yaşı ortalaması kadınlarda 55, erkeklerde 58 olarak tespit edilmiştir. 1991’de Blot ve arkadaşları¹² National Cancer Institute adlı kuruluşun arşivlerini incelemiş ve 1976-1987 yılları arasında görülen mide kanseri olgularında tanı yaşı ortalamasını 55, erkek kadın oranını ise 2:1 olarak tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda sözü geçen verilere uygun olarak 115 olgunun 76’sı (%66.1) erkek, 39 ‘u (%33.9) kadın hastalardan oluşuyordu ve erkek kadın oranı 1.9 olarak bulundu. Medyan yaş 63 olarak tespit edildi. Erkeklerde tanı yaşı ortalaması 63.5 iken, kadınlarda bu rakam 61 olarak saptanmıştır. Machara ve ark. ile Marti ve ark.’nın yaptığı çalışmalarda¹⁷⁷⁻¹⁷⁸ genç yaş kötü prognostik faktör olarak belirtilmiştir. Bir çok çalışmada genç olguların daha ileri evrelerde başvurduğu, proksimal tümörlerin ve diffüz tip oranının daha fazla olduğu belirtilmiş, yine genç olgularda tümör biyolojisinin daha agresif bir karakter taşıdığı düşünülmüştür; ancak Teruo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, mide kanserli hastaların genç ve ileri yaş gruplarında makroskopik tip, evre, rezektabilite ve kürabilite yönünden anlamlı bir farklılık tespit edilmemiş, dolayısıyla prognostik faktör olarak yaşı önemli olmadığı sonucuna varılmıştır. ¹²⁸ Bizim çalışmamızda da 50 yaş altı olgular tüm vakaların %20 sini oluşturmakta, ancak genç olguların sağ kalım açısından genel toplama üstünlüğü olmadığından genç yaşı kötü prognostik faktör olmadığı saptanmıştır. 40 yaş altı

8 (%6,9), 50 yaş altı 23 (%20), 50-60 yaş arası 25 (%21,8), 60 yaş üstü 59 (%51,3) vaka mevcut olan çalışmamızda yaş gruplarının sağkalım süreleri değerlendirildiğinde; yaş grupları arasında sağkalım süresi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,156$).

Miller ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada mide kanseri erkeklerde 2 kat fazla görülmesine rağmen cinsiyetin prognoza etkisi saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da erkek kadın oranı 1.9 olarak tespit edilmiş p değeri ise 0.55 saptanarak prognostik açıdan anlamlı olmadığı gösterilmiştir.

Erken mide kanserleri ve Japonya'dan gelen sonuçlar hariç tutulursa 5 yıllık yaşam süresi %25-40'dır.¹²¹ Mide kanserli olgularda tedavi sonrası yaşam süresi ile ilişkili çok sayıda faktör vardır. Küçük olan tümörler daha iyi prognoza sahiptir. Bunun daha çok invazyon derinliği ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.¹³⁷ Yokota ve ark. 697 hastayı içeren retrospektif çalışmada prognoz ile ilişkisini değerlendirmiştir. Univaryat analiz sonuçlarında tümör çapı prognostik bir faktör olmakla beraber, multivaryant analizde tümör çapı prognostik faktör olarak bulunmamıştır.¹³⁸

Ian Chau ve ark.nın 1992 ve 2001 yılları arasında lokal ileri ve /veya metastatik ösefago-gastrik kanserli 1080 hastada yaptıkları çalışmada tek değişkenli analizde lokal ileri evre ve metastatik hastalık arasında çok anlamlı bir sağkalım farkı sağlanamamıştır.¹⁷⁹ Bizim çalışmamızda ise lokal ileri 61 (%53) ve metastatik 54 (%47) olgu değerlendirildi ve tek değişkenli analizde çok anlamlı bir sağkalım farkı bulunmadı, buna rağmen metastaz bölgeleri, metastatik bölge sayıları ve hastalığın lokal ileri evre veya metastatik olması arasında anlamlı

etkileşimler açısından univaryant ve multivaryant analizler yapıldı ancak bu değerlendirmelerde de anlamlı sağkalım farkı saptanmadı. Yaptığımız bu çalışmada bu çok değişkenli modelin anlamlı sağ kalım farkı sağlamaması; oluşturulan grupta erken evre hastaların olmaması ve tüm hastaların homojen olarak lokal ileri ve /veya metastatik hastalardan seçilmiş olmasına bağlandı.

Histolojik tip ile prognoz arasındaki ilişki kullanılan sınıflamaların farklılığına bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir. Son yayınlarda ise UICC (Union International Centre Cancer) histopatolojik gradelemenin yaşam süresini etkilemekten ziyade rezektabiliteyi etkilediği bildirilmektedir.¹⁴³ Şahin ve ark.'ları 2004-2009 yılları arasında mide kanseri tanısıyla opere edilen 51 hastayı retrospektif olarak incelemişlerdir. Patoloji sonuçlarına göre 36 hastada tubuler adenokarsinom (%85.8), 3 hastada müsinöz adenokarsinom (%7.1) ve 3 hastada taşlı yüzük hücreli karsinom (%7.1) tespit edilmiştir.¹⁸⁰ Yine, Tuncer ve ark.'nın²⁰ yaptıkları bir çalışmada mide kanserlerinin; %97'si adenokarsinom, Yiğitler ve ark.'nın¹⁸¹ yaptığı bir çalışmada ise %90 hastada adenokarsinom saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da 65 hastada (%56.6) adenokarsinom saptanmıştır. Histopatolojik özelliklerine göre; taşlı yüzük hücreli karsinom, adenokarsinom, nöroendokrin karsinom, mikst adenokarsinom ve adenosquamöz karsinom olarak sınıflandırılan olguların univaryant değerlendirilmesinde taşlı yüzük hücreli karsinom ve adenosquamöz karsinomların prognozunun daha kötü olduğu adenosquamöz kanserlerin sağkalım üzerine taşlı yüzük hücreli kanserlerden 5 kat daha kötü prognoza sahip olduğu bulunmuştur.

İleri evre mide kanserlerinin tedavisinde prognozun iyileştirilmesinde, operasyondan sonra ise mikro metastazları önlemek için kemoterapiye ihtiyaç duyulmaktadır. Yapılan çalışmalarda kemoterapi rejimine bakılmaksızın, kemoterapinin sağ kalım üzerine olumlu etkileri olduğu tespit edilmiştir. Wagner ve ark. bu tür çalışmaları Cochrane veritabanından derleyip bir metaanaliz hazırlamıştır.¹⁶⁶ Bu metanalizde 3 randomize çalışma ve toplamda 184 hasta vardır; bu çalışmalarda amaç en iyi destek tedavisi ve kemoterapi verilen grup ile sadece en iyi destek tedavisi verilen grubu karşılaştırmaktır. Median ve genel sağkalım karşılaştırılmıştır. Bakım ve kemoterapi alan grupta median sağkalım sadece bakım alanlara göre daha iyidir. Median sağkalım ise destek tedavisi alan grupta 4.3 ayken bakım ve kemoterapi alan grupta 11 aydır. Önemli olan noktalardan biride, 2 yıllık sağkalımda sadece kemoterapi hastalarının hayatta kalmış olmasıdır. 2 yıllık sağkalım kemoterapi alan hastalarda %5-14 arasında değişirken sadece destek tedavisi alanlarda %0 dır. Bizim çalışmamızda ise palyatif kemoterapi almayan hasta sayısı 61 (%53), 1.basamak palyatif kemoterapi alan hasta sayısı 33 (%28.7), 2.basamak palyatif kemoterapi alan hasta sayısı 16 (%13.9), 3.basamak palyatif kemoterapi alan hasta sayısı 5 (%4.3) olarak saptandı. Verilerin univaryant analizinde palyatif kemoterapi varlığının sağ kalım üzerine etkisi anlamlı olarak değerlendirilirken ($p=0.012$) multivaryant analizinde anlamlı olarak değerlendirilemedi ($p=0,469$). Ancak palyatif kemoterapinin sağkalımda %20'lik bir risk azalmasına sebep olduğu saptandı.

MAGIC çalışmasının sonuçları göz önüne alındığında, her tedavi modalitesinin ideal kombinasyonu sorgulanmış ve radyasyon terapisinin rolü

belirsiz olarak görülmüştür. Ancak sistemik tedaviler daha iyi sonuçlar verse de, lokal rekürrens hala önemli bir problemdir ve selektif radyoterapi uzun süreli sonuçları iyileştirebilir. Şu an elimizdeki veriler bu tedavi modalitelerinin görece önemlerini saptamak için yeterli değildir.¹⁷² Ancak kemoradyoterapiyi inceleyen, Dent ve ark.'nın 142 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada herhangi bir tedavi vermedikleri bir grup ve 10 gün boyunca 20 Gy radyoterapi verildikten hemen sonra 4 gün boyunca 5-FU verdikleri (12.5 mg/kg) bir başka grubu karşılaştırmışlar ve her iki grup arasında sağkalım açısından bir farklılık bulamamışlardır.¹⁸² Moertel ve ark.ı, skirröz karsinomları, rejyonel lenf nodu metastazları, komşu organlara invazyon yapan tümörleri ya da gastrik kardiya tümörleri gibi kötü prognostik faktörleri bulunan bir hasta grubunda sadece cerrahi ve kemoradyoterapi karşılaştırdılar. Kombine grupta 5 yıllık sağkalım %20 iken, cerrahi grupta sadece %4'tü. Cerrahi grupta loko-rejyonel rekürrens %54 iken, kombinasyon grubunda %39' du. ¹⁸³ Bizim çalışmamız da ise 78 hastaya (%68,7) radyoterapi verilmedi, 2 olguda (%1.7) kranial radyoterapi, 2 olguda (%1.7) kemiğe radyoterapi, 11 olguda (%9.6) kemoradyoterapi, 4 olguda (%3.5) mideye radyoterapi verildiği saptanırken 17 olguda (%14.8) verilerin eksik olmasından dolayı radyoterapi varlığı belirlenemedi. Verilerin univaryant ve multivaryant analizinde p değerleri sırası ile 0.005 ve 0.006 olarak saptanarak palyatif radyoterapi verilmesinin sağkalım üzerine anlamlı etkisi olduğu saptandı.

15 Haziran 2004'te "Journal of Clinical Oncology" dergisinde lokal invaziv ve metastatik özefago-gastrik kanserde çok değişkenli bir prognostik faktör analizi yayınlanmış, bu çalışma için 3 merkezli, randomize kontrollü çalışma

üzerinde, kayıtlı 1080 hastadan elde edilen sağkalım verileri birleştirilmiş. 4 bağımsız kötü prognostik faktör belirlenmiştir. Belirlenen performans status (PS) ≥ 2 , karaciğer metastazı, periton metastazı ve serum ALP ≥ 100 U/L düzeyleri ile bir prognostik endeks oluşturularak hastalar iyi (hiç risk faktörü olmayan), orta (1-2 risk faktörü olan) ve kötü (3-4 risk faktörü olan) şeklinde risk gruplarına ayrılarak bu gruplar arasında sağ kalım açısından anlamlı farklar saptanmıştır ($p < 0.00001$).¹⁸⁴ REAL 2 adlı çalışmada da 905 hasta için oluşturulan çok değişkenli prognostik modelde serum ALP düzeyinin ≥ 100 U/L olması tek değişkenli analizde ($p = 0.005$) kötü prognoz faktörüydü; ancak çok değişkenli analizde anlamlılığını yitirmişti. Bizim çalışmamızda serum alkalen fosfatazın sağkalım üzerine olan etkisini değerlendirmek amacı ile yapılan tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde p değerleri sırası ile $p < 0.001$ ve $p < 0.022$ olarak saptanarak sağkalım açısından anlamlı olarak kabul edildi.

Karpeh ve ark.'nın 2001 yılında yaptıkları çalışmada serum transaminaz ve bilirübin yüksekliği varlığı karaciğer metastazı ile korele olarak değerlendirilmiş ve başta performans statusunu düşürerek hastaların sağkalımlarını belirgin şekilde azalttıkları görüşüne varılmıştır.¹⁸⁵

2004 yılında yayınlanan REAL 2¹⁸⁴ çalışmasında karaciğer metastazı bağımsız bir prognostik faktör olarak değerlendirilmiş, Chau ve ark.'nın 2004 ve Lee ve ark.'nın 2007 yılında yaptıkları çalışmalarda karaciğer metastazı etkilediği cerrahi prosedür, muhtemel periton ve lenf nodu metastazı ve performans statusu üzerinden hastaların sağkalımlarını hem tek değişkenli analizlerde hem çok

değişkenli analizlerde anlamlı olarak etkilemiş; karaciğer metastazı göstergeleri olarak da yüksek transaminaz ve total bilirubin düzeyleri ele alınmıştır.

Bizim çalışmamızda serum transaminazlarının sağkalım üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesinde yapılan tek ve çok değişkenli analizlerde p değerleri ; AST için tek değişkenli analizde $p<0.0001$, çok değişkenli analizde $p<0.016$ olarak saptandı; ALT için ise tek değişkenli analizde $p<0.011$, çok değişkenli analizde ise $p<0.02$ saptanarak hem serum AST hem de ALT düzeylerinin sağkalım üzerine anlamlı etkisi olduğu bulundu.

Total bilirubin değerinin sağkalıma etkisi açısından yapılan tek değişkenli analizde p değeri, $p<0.0001$ saptanarak anlamlı bulundu. Aynı parametrenin çok değişkenli analizinde de ise p değeri, $p<0.151$ bulunarak anlamlı kabul edilmedi.

Albümin düzeyinin düşük olmasının minor prognostik faktör olduğunu belirtilen bazı çalışmalar bulunmaktadır. Onate-Ocana ve ark.'nın 1023 hastada yapılan multivaryant analizinde serum albümin düzey düşüklüğünün sağkalım üzerine kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir.¹⁸⁶ Mc Laren ve ark.'nın yayınladığı bir çalışmada serumda bulunan en önemli antioksidan proteinlerden biri olan albumin mide kanserli hastalarda normal sınırlar içinde olmakla beraber kontrollere göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Ancak albümindeki bu azalma, beslenme yetersizliğine değil artmış oksidatif stres sonucunda reaktif radikallerin oluşmasına bağlanmıştır.¹⁸⁷ Kim J ve ark.'nın 10783 hastada yaptıkları retrospektif değerlendirmede albumin düzeyi düşüklükleri kötü prognostik faktör ile ilişkili olarak bulunmuştur.¹⁸⁸

15 Haziran 2004'te "Journal of Clinical Oncology" dergisinde yayınlanan lokal invaziv ve metastatik özefago-gastrik kanserde çok değişkenli prognostik faktör analizinde, 1080 hastada albumin düzeyleri değerlendirilmiş yapılan tek değişkenli ve çok değişkenli analizler sonucu albumin düzeyinin tek değişkenli analizde sağkalımı anlamlı olarak arttırdığı belirtilirken ($p<0.0001$), çok değişkenli analizde sağkalım üzerine anlamlı etkisi saptanamamıştır.¹⁸⁴ Bizim çalışmamızda tek değişkenli analizde albumin düzeylerinin sağkalım sağkalımı etkilediği ($p<0.002$) bulurken çok değişkenli analizlerde sağkalım üzerine etkisi olmadığı bulunmuştur ($p<0.697$).

Ian Chau ve ark.'nın lokal ileri ve/veya metastatik mide kanserli hastalarda yaptığı prognostik indeks çalışmasında hastaların kalsiyum düzeyleri değerlendirilmiş tek değişkenli veya çok değişkenli analizlerde anlamlı sağ kalım farkı saptanmayan hastalarda serum kalsiyum düzeylerinin prognostik önemi olmadığı vurgulanmıştır.

Bizim çalışmamızda, kalsiyum değerinin sağkalıma etkisini belirlemek için yapılan tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde sağkalım üzerine anlamlı etkisi bulunamamıştır (sırasıyla $p<0.061$, $p<0.076$).

Mide kanseri için bilinen bir serum tümör belirteci yoktur. Byrne DJ ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada mide kanserli olguların %20-60'ında CEA, %25-50'inde, CA19.9 ve %35'inde CA 72.4 yüksek olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada mide kanserinde CA 72.4'ün, CEA ve CA19.9'dan daha sensitif olduğunu ve hastalık evresini ve aktivitesini daha iyi yansıttığını belirtmişlerdir.¹⁸⁹ Marrelli ve ark., 153 mide kanserinde preoperatif CA 72.4, CEA ve CA19.9

düzeyi ile tümör invazyon derinliğini karşılaştırmışlar. Mide kanserinde bu tümör belirleyicilerin sırasıyla %28.1, %20.9, %34.6 oranında pozitif olduklarını bulmuşlardır. Bu üç tümör belirleyicinin invazyon derinliği ve lenf nodu tutulumuyla uyumlu olduğunu belirtmişlerdir.¹⁹⁰ Joupaul ve ark.'nın 52 mide kanseri ve 32 benign mide patolojili hastada baktıkları CA 19.9 ve CA 72.4 düzeyleri sonucunda CA 19.9, 24 kanserli hastada ve 9 benign hastalıkta yüksek olarak bulunmuştur. Bu tümör belirteçleri ile evre arası korelasyon bakıldığında ileri evrede olan 40 hastanın, erken evredeki 12 hastadan daha yüksek düzey gösterdiği saptanmıştır.¹⁹¹

Ikeda ve ark.'nın yürüttüğü ve serum CEA'nın prognostik öneminin çalışıldığı bir popülasyonda alfa fetoprotein, insan koryonik gonadotropini, CA 19.9 ve CA 125 düzeylerine bakılmış ve çok değişkenli analizlerde sadece beta-hCGnin ve CA 125 'in yüksek titrelerinin prognostik öneme sahip olduğu belirlenmiştir, aynı çalışmada CEA ve CA 19.9 açısından anlamlı bir istatistik elde edilememiştir.¹⁹² Bizim çalışmamızda da CA 19.9 ve CA 72.4 için tek değişkenli analizde p değerleri sırası ile $p<0.089$ ve $p<0.019$ bulunmuş ve sağkalım açısından anlamlı olarak kabul edilmiştir. Ancak çok değişkenli analizde sağkalım üzerine anlamlı etkileri bulunamamıştır (sırasıyla $p<0.488$, $p<0.341$).

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda 115 olgunun 76'sı (%66.1) erkek, 39 'u (%33.9) kadın hastalardan oluşuyordu ve erkek kadın oranı 1.9 olarak bulundu, medyan yaş 63 olarak tespit edilerek, erkeklerde tanı yaşı ortalaması 63.5 iken, kadınlarda bu rakam 61 olarak saptanarak literatürde bildirilen rakamlara yakın değerler elde edildi.
2. 50 yaş altı olgular tüm vakaların %20 sini oluşturmakta, ancak genç olguların sağkalım açısından genel toplama üstünlüğü olmadığından genç yaşın kötü prognostik faktör olmadığı saptanmıştır.
3. 40 yaş altı 8 (%6,9), 50 yaş altı 23 (%20), 50-60 yaş arası 25 (%21,8), 60 yaş üstü 59 (%51,3) vaka mevcut olan çalışmamızda yaş gruplarının sağkalım süreleri değerlendirildiğinde; yaş grupları arasında sağkalım süresi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,156$).
4. Çalışmamızda da erkek kadın oranı 1.9 olarak tespit edilmiş p değeri ise 0.55 saptanarak prognostik açıdan anlamlı olmadığı gösterilmiştir.
5. Lokal ileri 61 (%53) ve metastatik 54 (%47) olgu değerlendirildi ve tek değişkenli analizde çok anlamlı bir sağkalım farkı bulunmadı, buna rağmen metastaz bölgeleri, metastatik bölge sayıları ve hastalığın lokal ileri evre veya metastatik olması arasında anlamlı etkileşimler açısından univaryant ve multivaryant analizler yapıldı ancak bu değerlendirmelerde de anlamlı sağkalım farkı saptanmadı. Edinilen sonuç literatürdeki bir çok çalışma ile paralellik göstermekteydi.

6. Çalışmamızda 65 hastada (%56.6) adenokarsinom saptanmıştır. Histopatolojik özelliklerine göre; taşlı yüzük hücreli karsinom, adenokarsinom, nöroendokrin karsinom, mikst adenokarsinom ve adenosquamöz karsinom olarak sınıflandırılan olguların univaryant değerlendirilmesinde taşlı yüzük hücreli karsinom ve adenosquamöz karsinomların prognozunun daha kötü olduğu adenosquamöz kanserlerin sağkalım üzerine taşlı yüzük hücreli kanserlerden 5 kat daha kötü prognoza sahip olduğu bulunmuştur.
7. Verilerin univaryant analizinde palyatif kemoterapi varlığının sağ kalım üzerine etkisi anlamlı olarak değerlendirilirken ($p=0.012$) multivaryant analizinde anlamlı olarak değerlendirilemedi ($p=0.469$). Ancak palyatif kemoterapinin sağkalımda %20'lik bir risk azalmasına sebep olduğu saptandı.
8. Verilerin univaryant ve multivaryant analizinde p değerleri sırası ile 0.005 ve 0.006 olarak saptanarak palyatif radyoterapi verilmesinin sağkalım üzerine anlamlı etkisi olduğu saptandı.
9. Çalışmamızda serum alkalin fosfatazın sağkalım üzerine olan etkisini değerlendirmek amacı ile yapılan tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde p değerleri sırası ile $p<0.001$ ve $p<0.022$ olarak saptanarak sağkalım açısından anlamlı olarak kabul edildi.
10. Serum transaminazlarının sağkalım üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesinde yapılan tek ve çok değişkenli analizlerde p değerleri ; AST için tek değişkenli analizde $p<0.0001$, çok değişkenli analizde

$p<0.016$ olarak saptandı; ALT için ise tek değişkenli analizde $p<0.011$, çok değişkenli analizde ise $p<0.02$ saptanarak hem serum AST hem de ALT düzeylerinin sağkalım üzerine anlamlı etkisi olduğu bulundu.

11. Total bilirübin değerinin sağkalıma etkisi açısından yapılan tek değişkenli analizde p değeri, $p<0.0001$ saptanarak anlamlı bulundu. Aynı parametrenin çok değişkenli analizinde de ise p değeri, $p<0.151$ bulunarak anlamlı kabul edilmedi.
12. Albumin düzeylerinin sağkalım etkilediği ($p<0.002$) bulunurken çok değişkenli analizlerde sağkalım üzerine etkisi olmadığı bulunmuştur ($p<0.697$).
13. Bizim çalışmamızda, kalsiyum değerinin sağkalıma etkisini belirlemek için yapılan tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde sağkalım üzerine anlamlı etkisi bulunamamıştır (sırasıyla $p<0.061$, $p<0.076$). Bu bulgu literatürdeki diğer çalışmalarla paralellik göstermektedir.

7. ÖZET

AMAÇ

Bu çalışmada lokal ileri ve/veya metastatik özefagogastrik kanserli hastalarda klinik, laboratuvar ve patolojik özelliklerin genel sağkalım üzerine prognostik etkileri araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Haziran 2005 ile Ocak 2011 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bölümü'ne başvuran lokal ileri (inoperatif) veya metastatik mide kanserli 115 hastanın dosyası klinik, laboratuvar ve patoloji bilgileri açısından retrospektif olarak değerlendirildi. Kontrollerine gelmeyen hastalar ile ilgili bilgiler Ankara Nüfus İl Müdürlüğü ve hastaların telefon numaraları aranarak Aralık 2011 tarihinde güncelleştirildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, performans durumları, histopatolojileri, serum alkalen fosfataz, karaciğer transaminaz, total bilirubin, sodyum, kalsiyum, albumin, hemoglobin, beyaz küre sayısı, trombosit düzeyi, tümör markerları gibi parametrelerin sağ kalım süreleri üzerine olan etkileri araştırıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların 76'sı erkek (% 66,1), 39'u kadın (%33,9) olup erkek/kadın oranı 1.9 olarak belirlendi. Hastaların median yaşı 63 (27-89) yıl olup sağkalım üzerine anlamlı etkisi yoktu. Hastaların %26'da proksimal (gastroözefageal ve kardiya), %74'de distal (korpus ve antrum) yerleşimli gastrik

kanser saptandı. Hastaların %56.6 (N=65) adenokarsinom, %27.8 (N=32) taşlı yüzük hücreli karsinom, %2 (N=1,7) adenoskuamöz karsinom saptandı. Taşlı yüzük hücreli karsinom olgularında sağkalım diğer histopatolojik tiplere göre anlamlı olarak daha kısa bulundu ($p=0.009$). Tutulum bölgesinin sağkalım üzerine etkisi yoktu ($p>0.05$). Olguların 102'si (%88,7) evre IV hastalığa sahipti. Tanı sırasında lokal ileri evre olan 3 hastada ise takipte metastaz gelişti. En sık metastaz bölgesi karaciğer (%53,N=61) ve peritonda (%46,1 N=53) Hastaların %47'si (N=54) palyatif kemoterapi almıştı, palyatif kemoterapinin sağkalım üzerine anlamlı etkisi yoktu, ancak sağkalımda %20 lik bir risk azalmasına sebep olduğu saptandı.

Hastaların %16,5'ine palyatif radyoterapi (%13 mide,%1,7 kemik metastazlarına,%1.7 beyin metastazlarına) verilmişti. Ondört (%14.8) hastada radyoterapi öyküsü bilinmiyordu. Palyatif radyoterapinin sağkalımı anlamlı olarak artırdığı saptandı ($p=0.006$).

Laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde median serum alkalin fosfatazi düzeyi 94 (22-868) IU/l, medain AST 20 U/L (0-40), median ALT 16 U/L (0-40), median total bilirubin 0,52 mg/dl (0,3-1,2), median albumin 4 g/dl (3,5-5), median kalsiyum 8,9 mg/dl (8,2-10,6 mg/dl), median sodyum değeri 139 (126-148) mmol/l median hemoglobin değeri 11.5 gr/dl (5.2-16.6), median trombosit değeri 307 x10.e6/ul (22-868), median lökosit değeri 8100 x10.e6/ul (3600-34100) olarak bulunmuştur. Multivaryant analizle değerlendirme yapıldığında laboratuvar parametrelerinden ALP, AST ve ALT düzeylerinin sağkalımı anlamlı olarak etkilediği (sırasıyla, $p=0.022$, $p=0.016$, $p=0.02$), ancak serum total

bilürübin, CEA, CA 19.9, CA 72.4, hemoglobin, lökosit, trombosit, düzeylerinin ise sağkalım üzerine etkisi olmadığı saptandı. Serum kalsiyumu yükseldikçe sağkalım kısalıyordu ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ancak anlamlılığa yakındı ($p=0.076$). İzlemdeki hastaların 78'i (%67,8) ex olmuştu. Median sağkalım 11.4 ay (%95 CI: 6.97-15.9) olarak belirlendi.

SONUÇ

Lokal ileri ve metastatik mide kanserli hastalarda hangi hastada kemoterapi ile daha iyi tedavi yanıtı ve sağkalım elde edilebileceğini öngören bir prognostik parametre bulunmamaktadır. Bu çalışmada serum ALP, AST, ALT ve kalsiyum değerlerinin hastaların sağkalımını etkilediği saptanmış olup bu hastalarda prognostik parametre olarak kullanılabileceği bulunmuştur.

8. SUMMARY

Objectives: In this study, we investigated prognostic effect of clinic, laboratory and pathologic features on local advanced and/or metastatic gastric and gastro-esophageal cancers.

Patients and Methods: Clinical, laboratory and pathological findings of 115 patient who applied to Gazi University Medicine School's Hospital Medical Oncology Department with advanced (inoperative) or metastatic gastric cancer between June 2005 and January 2011 was evaluated retrospectively. The data of the patients who did not come to the follow-up controls are updated through first by getting the phone numbers from Ankara City Census Bureau and then by calling these patients in December 2011. The effects of age, gender, performance status, histopathologic and laboratory findings such as serum alkaline phosphates, liver transaminases, total bilirubin, sodium, calcium, albumin, hemoglobin, number leukocytes and platelets, tumor marker parameters on patients' survival are analysed.

Results: In this study, 66.1 % of the patients (n=76) were male, and the M/F ratio was 1,9. The median age of patients was 63 years (27-89) and age had no effect on survival. 26% of patients had proximal and in the 74% of patients had distal gastric cancer. Histopathologic types of gastric cancer in this patient population were as follows; adenocarcinoma 56.6% (n=65), signet ring cell carcinoma 27.8% (n=32) and adenosquamous carcinoma 1.7% (n=2). Median survival time of patients with signet ring cell was significantly shorter than patients who had other

histopathologic gastric cancer types ($p=0.009$). Tumor localisation had no effect on survival ($p>0.05$). One hundred and two patients (88.7%) had stage IV disease. In three patients who had local advanced disease at diagnosis, metastasis developed during follow-up. Metastasis developed mostly in liver (53%, $n=61$) and peritoneum (46%, $n=53$). Fifty-four (47%) patients received palliative chemotherapy. Although 20% risk reduction palliative chemotherapy had no statistical significant effect on survival. Palliative radiotherapy had been applied to 16.5% ($n=19$) of the patients (13% stomach, 1.7% bone metastasis, 1.7% brain metastasis). There was no radiotherapy data in about 14 (14.8%) of the patients. According to our analysis palliative radiotherapy increased survival rate significantly ($p=0.006$). Results of the laboratory parameters at diagnosis were as follows; median serum alkaline phosphatase level 94 IU/l (range, 22 - 868), median AST 20 U/L (0-40 U/L), median ALT 16 U/L (0-40 U/L), median total bilirubin 0.52 mg/dl (0.3-1.2 mg/dl), median albumin 4g/dl (3.5-5 g/dl), median calcium 8.9 gr/dl (8.2-10.6 mg/dl), median sodium 139 (126-148 mmol/l), median hemoglobin 11.5 (5.2-16.6) gr/dl, median platelet $307 \times 10^6/\text{ul}$ (22-868), median leucocyte $8100 \times 10^6/\text{ul}$ (3600-34100). Multivariate analysis of laboratory parameters showed that basal ALP, AST and ALT levels were significantly effect on survival ($p=0.022$, $p=0.016$, $p=0.02$ respectively) however serum total bilirubin, CEA, CA 19.9, CA 72.4, hemoglobin levels, leukocyte and platelet counts had not effect on survival. Increasing serum calcium level was associated with decreased survival rate but this was not statistically significant ($p=0.076$).

Seventy-eight (67.8%) patient had died while we do our analysis. The median survival time was 11.4 months (95% CI, 6.97 -15.9).

Conclusion: There is no prognostic parameter showing which patients obtained better survival results with chemotharapy in local advanced and metastatic gastric cancer patients. ALP, AST, ALT and calcium values' effect on survival is detected and its usage as prognostic parameter is found in this study.

9. KAYNAKLAR

- 1-International Agency for Research on Cancer (IARC).
<http://www.dep.iarc.fr/globocan.html>. 2012.
- 2-Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer statistics, 2004. CA Cancer J Clin 2004;54:8
3. Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics, 1991. CA Cancer J Clin 1991;41:19.
4. Salvon-Harman JC, Cady B, Nikulasson S, et al. Shifting proportions of gastric adenocarcinomas. Arch Surg 1994;129:381.
- 5-Newman E, Marcus SG, Potmesil M. Neoadjuvant chemotherapy with CPT-11 and cisplatin downstages locally advanced gastric cancer. J Gastrointest Surg 2002;6:212-223.
- 6-Parkin DM. Studies of cancer in migrant populations: methods and interpretation. Rev Epidemiol Sante Publique 1992;40:410.
7. Correa P, Cuello C, Duque E. Carcinoma and intestinal metaplasia of the stomach in Colombian migrants. J Natl Cancer Inst 1970;44:297.
8. Stadlander CT, Waterbor JW. Molecular epidemiology, pathogenesis and prevention of gastric cancer. Carcinogenesis 1999;20:2195-2207.
9. Kamineni A, Williams MA, Schwartz SM, et al. The incidence of gastric carcinoma in Asian migrants to the United States and their descendants. Cancer Causes Control 1999;10:77.

10. Haenszel W, Segi M, Lee RK. Stomach cancer among Japanese in Hawaii. J Natl Cancer Inst 1972;49:969.
11. Staszewski J. Migrant studies in alimentary tract cancer. Recent Results Cancer Res 1972;39:85.
12. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, et al. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. JAMA 1991;265:1287.
13. Cady B, Rossi RL, Silverman ML, et al. Gastric adenocarcinoma. A disease in transition. Arch Surg 1989;124:303.
14. Powell J, McConkey CC. Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastric cardia and adjacent sites. Br J Cancer 1990;62:440.
15. Powell J, McConkey CC. Increasing incidence of adenocarcinoma and gastric cardia. Eur J Cancer Prev 1990;1:265.
16. Harrison LE, Karpeh MS, Brennan MF. Proximal gastric cancers resected via a transabdominal-only approach. Results and comparisons to distal adenocarcinoma of the stomach. Ann Surg 1997;225:678.
17. Ohno S, Tomisaki S, Oiwa H, et al. Clinicopathologic characteristics and outcome of adenocarcinoma of the human gastric cardia in comparison with carcinoma of other regions of the stomach. J Am Coll Surg 1995;180:577
- 18-Mungan Z, Durakoglu Z, Demir K, et.al. Peptik ülser, reflü özefajit ve özefagogastrik kanserlerin degisen sıklığı. Turk J Gastroenterol 1999;10:4.
- 19-Türkdoğan MK, Akman N, Tuncer İ, et al.Epidemiological aspects of endemic upper gastrointestinal cancers in Eastern Turkey. Hepato-Gastroenterology 2005; 52:496-500.

- 20-Tuncer İ, Uygan İ, Kösem M et al. Van ve Çevresinde Görülen Üst Gastrointestinal Sistem Kanserlerinin Demografik ve Histopatolojik Özellikleri. Van Tıp Dergisi 2001;8:1.
- 21- Karaoğuz H, İçli F. Cancer problem in Türkiye. Journal of Ankara Medical School 1993;15:547-558.
- 22- Onur H, İliçin G, Ünal S, Biberoğlu K, Akalın S, Süleymanlar G (eds). Temel İç Hastalıkları 2001;2:65
- 23-. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. Acta Pathol 1965;64:31.
- 24-Aird I, Bentall H, Roberts JAF. A relationship between cancer of the stomach and the ABO blood group. BMJ 1953;1:799.
- 25-Fortner JG, Lauwers GY, Thaler HT, et al. Nativity, complications, and pathology are determinants of surgical results for gastric cancer. Cancer 1994;73:8.
- 26-Bleiberg H. CPT-11 in gastrointestinal cancer. Eur J Cancer 1999;35:371-379.
- 27- Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between Helicobacter pylori seropositivity and gastric cancer. Gastroenterology 1998;114:1169.
28. 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.
- 29-Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med 2001;345:784.

- 30-Bagatur NY: H. Pylori eradikasyonunun MALT üzerine etkisinin değerlendirilmesi İ. Ü C. T. F İç hastalıkları ABD Gastroenteroloji bilim dalı yan dal uzmanlık tezi 1997.
- 31-Botterweck A. Van den Brandt P, Goldbohm R: Vitamins carotenoids, dietary fiber, and the risk of gastric carcinoma: Results from a prospective study after 6, 3 years of follow-up Cancer 2002;88:737-748.
- 32-Correa P. Human Gastric Carcinogenesis: A multistep and Multifactorial Process – First American Cancer society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. Cancer Research 1992;52:6735-6740.
- 33-Hansson LE, Nyren O, Hsing AW, et al. The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. N Engl J Med 1996;335:242-9.
- 34- Cecilia M. Fenoglio- Preiser, Gastrointestinal Pathology An Atlas and Text, Third Edition 2008;135-269.
- 35-Palli D, Epidemiology of gastric cancer: an evaluation of available evidence. J gastroenterol 2000;35:84-89.
- 36- Faggiona F, Partenen T, Kogevinas M, et al. Socioeconomic differences in cancer incidence and mortality. IARC Scientific Publications 1997;138:65-176.
- 37-Konturek JW. (2003) Discovery by Jaworski of Helicobacter pylori and its pathogenic role in peptic ulcer, gastritis and gastric cancer. J Physiol Pharmacol 2003;54:23-41.

- 38- Blaser MJ, Kobayashi K, Clover TL. Cao P, Feurer D, Perez-Perez GI: *Helicobacter pylori* infection in Japanese patients with adenocarcinoma of the stomach. *Int J Cancer* 1994;55:71-82.
39. Wee A, Kang JY, Ten M H. *Pylori* and gastric cancer: correlation with gastritis, Intestinal metaplasia and tumor histology. *Gut* 1992;33:1029-1032.
- 40-Hoskins, LC, Loux, HA, Britten, A, Zamcheck, N. Distribution of ABO blood groups in patients with pernicious anemia, gastric carcinoma and gastric carcinoma associated with pernicious anemia. *N Engl J Med* 1965;273:633.
- 41-Arid, I, Bentall, HH, Robert, JAF. A relationship between cancer of the stomach and the ABO blood groups. *Br Med J* 1953;1:799-801.
- 42-Rocco A, Nardone G. (2007) Diet, H pylori infection and gastric cancer: Evidence and controversies, *World J Gastroenterol* 2007;13:2901-2912.
- 43-Gonzalez, CA, Pera, G, Agudo, et al. Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2003;107:629.
- 44-Correa P: Epidemiology of gastric cancer, in Filipe MI, Jass JR (eds): *Gastric carcinoma*. Edinburgh, London, Melbourne, New York. Churchill Livingstone, 1986.
- 45-Zhu S, Mason J, Shi Y, Hu Y, Li R, Wahg M, Zhou Y, Jin G, Xie Y, Wu G, Xia D, Qian Z, Sohng H, Zhang L, Russell R, Xiao S. (2003) The effect of folic acid on the development of stomach and other gastrointestinal cancers. *Chin Med J (Engl)* 2003;116:15-19.

- 46-Wu AH, Yang D pike MC. A meta analysisof soyfoods and risk of stomach cancer:The problem of potential confounders. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2000;9:1051-1058.
- 47-Kelley JR, Duggan JM. (2003) Gastric cancer epidemiology and risk factors, Journal of Clinical Epidemiology 2003;56:1-9.
- 48-Yokoyama A, Yokoyama T, Omori T, et al. Helicobacter pylori, chronic atrophic gastritis, inactive aldehyde dehydrogenase-2, macrocytosis and multiple upper aerodigestive tract cancers and the risk for gastric cancer in alcoholic Japanese men. Journal of Gastroenterology and Hepatology 2007;22:210-217.
- 49-Haenszel, W. Variation in incidence of and mortality from stomach cancer, with particular reference to the United States. J Natl Cancer Inst 1958;21:213.
- 50-Wynder, EL, Kmet, J, Dungal. N, et al. An epidemiologic investigation of gastric cancer. Cancer 1963;16:1461.
- 51-Berndt, H, Wildner, GP, Klein, K. Regional and social differences in cancer incidence of the digestive tract in the German Democratic Republic. Neoplasma 1968;15:501.
- 52-Barker, DJ, Coggon, D, Osmond, C, Wickham, C. Poor housing in childhood and high rates of stomach cancer in England and Wales. Br J Cancer 1990; 61:575.
- 53-Gabriele Nagel, Jakob Linseisen, Hendriek C Boshuizen et all. Socioeconomic position and the risk of gastric and oesophageal cancer in the European

- Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST)
International Journal of Epidemiology 2007;36:66–76.
- 54-Christian T.K.-H.Stadtlander, John W.Waterbor. Molecular epidemiology, pathogenesis and prevention of gastric cancer. Carcinogenesis 1999;20:2195–2207.
- 55-Levine PH, Stemmermann GN, Lennette ET, et al. Elevated antibody titers to Epstein-Barr virus prior to the diagnosis of Epstein-Barr associated gastric adenocarcinoma. Int J Cancer 1995;60:642-644.
- 56- Nakamura S, Deki T, Yao T, et al. Epstein -Barr virus in gastric carcinoma with lymphoid stroma. Cancer 1994;73:2239-2249.
- 57-Shin, WS, Kang, MW, Kang, JH, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric adenocarcinomas among Koreans. Am J Clin Pathol 1996;105:174.
- 58-Drewitz DJ, Sampliner RE, Garewal HS. (1997) The incidence of adenocarcinoma in Barrett's esophagus: A prospective study of 170 patients followed 4.8 years. Am J Gastroenterol 1997;92:212-215.
- 59-Genta, RM. Acid suppression and gastric atrophy: sifting fact from fiction. Gut 1998;1:35.
- 60-Antonioli DA. (1994) Precursors of gastric carcinoma : a critical review with a brief description of early (curable) gastric cancer. Hum Pathol 1994;25:994-1005.
- 61-Chan AOO, Wong BCY. Risk factors for gastric cancer, UpToDate (2007)
- 62-Sobala, GM, O'Connor, HJ, Dewar, EP, et al. Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa. J Clin Pathol 1993;46:235.

- 63- Watanabe, H. Experimentally induced intestinal metaplasia in Wistar rats by X-ray irradiation. *Gastroenterology* 1978;75:796.
- 64-Nakahara K. Special features of intestinal metaplasia and it's relation to early gastric carsinoma in man: Observation by a method in which teucine aminopeptidase activity is used. *J Nath Cancer Inst* 1978;61:693-702.
- 65-You, WC, Blot, WJ, Li, JY, et al. Precancerous gastric lesions in a population at high risk of stomach cancer. *Cancer Res* 1993;53:1317.
- 66-Göksel S, Filizel F, Çokerler Ö. *Helicobacter pylori* mide karsinomu ilişkisi. *Türk Patoloji Dergisi* 1992;8:40-43.
- 67-Türkdoğan KM, Testereci H, Akman N, et al. Dietary nitrate and nitrite levels in an endemic upper gastrointestinal (esophageal and gastric) cancer region of *Turkey*. *Turk J Nutr Envirion Med*.2003;13:103-108.
- 68-DeVita, Vincent T.Lawrence, Theodore S.; Rosenberg, Steven A.Title: Devita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 2008;8:2002-2021.
- 69-. Kaneko E, Nakamura T, Umeda N, et al. Outcome of gastric carcinoma detected by gastric mass survey in Japan. *Gut* 1977;18:626
- 70-Yoshihara M, Sumii K, Haruma K, et al. Correlation of ratio of serum pepsinogen I and II with prevalence of gastric cancer and adenoma in Japanese subjects. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1090.
- 71-Hohenberger P, Gretschel S. Gastric cancer. *Lancet* 2003;362:305-315.
- 72-Longo WE, Zucher KA, Zdon MJ, Modlin IM. Detection of early gastric cancer in an aggressive endoscopy unit. *Am Surg* 1989;55:100-104.

- 73-Gökşen Y, Değerli Ü. Mide Duodenum Hastalıkları. Cerrahi Gastroenteroloji 1989;2:118-198.
- 74-Nakane Y, Okamura S, Akehira K, et al. Correlation of preoperative carcinoembryonic antigen levels and prognosis of gastric cancer patients. Cancer 1994;73:2703.
- 75-Ikeda Y, Oomori H, Koyanagi N, et al. Prognostic value of combination assays for CEA and CA 19-9 in gastric cancer. Oncology 1995;52:483.
- 76-. Kodera Y, Yamamura Y, Torii A, et al. The prognostic value of preoperative serum levels of CEA and CA 19-9 in patients with gastric cancer. Am J Gastroenterol 1996;91:49.
- 77- Pectasides D, Mylonakis A, Kostopoulou M, et al. CEA, CA 19-9, and CA 50 in monitoring gastric carcinoma. Am J Clin Oncol 1997;20:348.
- 78- DeVita, Vincent T. Lawrence, Theodore S. Rosenberg, Steven A. Title: Devita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 2008; 8:1062.
- 79-Cho JS, Kim JK, Rho SM, et al. Preoperative assessment of gastric carcinoma: value of two-phase dynamic CT with mechanical iv. injection of contrast material. AJR Am J Roentgenol 1994;163:69.
- 80- Fukuya T, Honda H, Kaneko K, et al. Efficacy of helical CT in T-staging of gastric cancer. J Comput Assist Tomogr 1997;21:73.
- 81-Dux M, Richter GM, Hansmann J, et al. Helical hydro-CT for diagnosis and staging of gastric carcinoma. J Comput Assist Tomogr 1999;23:913.

- 82- D'Elia F, Zingarelli A, Palli D, et al. Hydro-dynamic CT preoperative staging of gastric cancer: correlation with pathological findings. A prospective study of 107 cases. *Eur Radiol* 2000;10:1877.
- 83-De Potter T, Flamen P, Van Cutsem E, et al. Whole-body PET with FDG for the diagnosis of recurrent gastric cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:525.
- 84-Shah M, Yeung HW, Trocola D, et al. The characteristics and utility of FDG-PET scans in patients with localized gastric cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007;1:1007.
- 85- Kawamura T, Kusakabe T, Sugino T, et al. Expression of glucose transporter-1 in human gastric carcinoma: association with tumor aggressiveness, metastasis, and patient survival. *Cancer* 2001;92:634.
- 86-Wang, HH, Johansson, JG, Ducatman, BS. Brushing cytology of the upper gastrointestinal tract. *Acta Cytol* 1991;35:195.
- 87-Schroy PC. Pathology of gastric cancer. Up to date (2011)
- 88-Matsumoto Y, Yanai H, Tokiyama H, et al. Endoscopic ultrasonography for diagnosis of submucosal invasion in early gastric cancer. *J Gastroenterol* 2000;35:326.
- 89-Asencio F, Aguilo J, Salvador JL, et al. Video-laparoscopic staging of gastric cancer. A prospective multicenter comparison with noninvasive techniques. *Surg Endosc* 1997;11:1153.
- 90- Burke EC, Karpeh MS, Conlon KC, et al. Laparoscopy in the management of gastric adenocarcinoma. *Ann Surg* 1997;225:262.

- 91- Lowy AM, Mansfield PF, Leach SD. Laparoscopic staging for gastric cancer. Surgery 1996;119:611.
- 92-Han HJ, Yanagisawa A, Kato Y, Park JG, Nakamura Y. Genetic instability in pancreatic cancer and poorly differentiated type of gastric cancer. Cancer Res 1993; 53:5087-5089.
- 93-Stemmermann G, Heffelfinger SC, Noffsinger A, et al: The molecular biology of esophageal and gastric cancer and their precursors: oncogenes, tumor suppressor genes and growth factors. Hum Pathol 1994;25:968-81.
- 94-Sasano H, Date F, Imatani A, et al: Double immunostaining for c-erb-B2 and p53 in human stomach cancer. Hum Pathol 1993;25:584-589.
- 95-Tsujimoto Y, Finger LR, Yunis J: Cloning of the chromosome breakpoint of neoplastic B cells with the t(14;18) chromosome translocation. Science 1994; 226:1097-1099.
- 96-Guilford P: E-cadherin down regulation in cancer: fuel on the fire. Mol Med Today 1999;5:172-177.
- 97-Lauwers GY, Scott GV, Hendricks J et al. Immunohistochemical evidence of aberrant bcl-2 protein expression in gastric epithelial dysplasia. Cancer 1994;73: 2900-2904.
- 98-Kitadai Y, Yamazaki H, Yasui W, Kyo E, Yokozaki H, Kajiyama G, Johnson AC, Pastan I, Tahara E. GC factor represses transcription of several growth factor /receptor genes and causes growth inhibition of human gastric carcinoma cell lines. Cell Growth Differ 1993;4:291-296.

- 99-Kuniyasu H, Yasui W, Kitadai Y, Yokozaki H, Ito H, Tahara E. Frequent amplification of the c-met gene in scirrhous type stomach cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;189:227-232.
- 100-Roger Der and Parakrama Chandrasoma. Gastric Neoplasms In: Parakrama Chandrasoma, editor. *Gastrointestinal Pathology 1 st eds.* Appliton and Lange 1999;5:105-144.
- 101-Rosai J. Carcinoma, Stomach. In: Rosai J, editor. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology 9 th eds.* Mosby 2004;9:662-772.
- 102-Borrmann R. Geschwulste des Magens und Duodenums: Handbuch der Spezieller Pathologischer Anatomie und Histologie. Henke F, Lubarsch (eds). Springer, Berlin 1926. S: 4- 865.
- 103-Sclmper RJ, Itebashi M et.al. Differences in diagnostic criteria for gastric carcinoma between Japanese and Western pathologist. *Lancet* 1997;349:1725-1729.
- 104-Lauren PA, Nevalainen TJ. Epidemiology of Intestinal and Diffuse Types of Gastric Carcinoma. *Cancer* 1993;71:2926-2933
- 105-Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965;64:3149.
- 106-Fenoglio-Preiser C, Carneiro F, Correa P, Gulford P, Lambert R, Megraud F. Gastric Carcinoma. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System, World Health Organization Classification of Tumours, Edited by Stanley R. Hamilton, Lauri A. Aaltonen 2000;3:37-66.

- 107-Fenoglio-Preiser C, Carnerio P, Correa P, et al. IN: Hamilton R, Aaltonen LA eds. Tumours of the Digestive System. 1st ed. Lyon: IARCP 2000;1:37-52.
- 108-Tsujimoto Y, Finger LR, Yunis J: Cloning of the chromosome breakpoint of neoplastic B cells with the t(14;18) chromosome translocation. Science 1994; 226:1097-1099.
- 109-Roder JD, Bottcher K, Busch R, et al. Classification of regional lymph node metastasis from gastric carcinoma. German Gastric Cancer Study Group. Cancer 1998;82:621.
- 110-Karpeh MS, Leon L, Brennan MF. Lymph node staging in gastric cancer: is location more important than number? An analysis of 1,038 patients. Ann Surg 2000;232:362.
- 111-Ichikura T, Tomimatsu S, Uefuji K, et al. Evaluation of the New American Joint Committee on Cancer/International Union against cancer classification of lymph node metastasis from gastric carcinoma in comparison with the Japanese classification. Cancer 1999;86:553.
- 112-Adachi Y, Kamakura T, Mori M, et al. Prognostic significance of the number of positive lymph nodes in gastric carcinoma. Br J Surg 1994;81:414.
- 113-de Manzoni G, Verlato G, Guglielmi A, et al. Prognostic significance of lymph node dissection in gastric cancer. Br J Surg 1996;83:1604.
- 114-Jatzko GR, Lisborg PH, Denk H, et al. A 10-year experience with Japanese-type radical lymph node dissection for gastric cancer outside of Japan. Cancer 1995;76:1302.

- 115-Inoue K, Nakane Y, Iiyama H, et al. The superiority of ratio-based lymph node staging in gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2002;9:27.
- 116-Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg* 1998;85:1457.
- 117-Hermanek P. Prognostic factors in stomach cancer surgery. *Eur J Surg Oncol* 1986;12:241.
- 118-Kim JP, Lee JH, Kim SJ, Yu HJ, Yank HK. Clinicopathologic characteristics and prognostic factors in 10783 patients with gastric cancer. *Gastric Cancer* 1998; 1:25-33.
- 119-Dicken BJ, Bigam DL; Cass C, Mackey JR, Joy AA; Hamilton SM. Gastric adenocarcinoma. *Ann Surg* 2005;241:27-39.
- 120-Cyrus R. Kapadia, Gastric Atrophy, Metaplasia, and Dysplasia, A Clinical Perspective, *J Clin Gastroenterol* 2003;36:29-36.
- 121-Bueno S, Marcilla G, Flores P et al. Prognostic Factors in a Series of 297 Patients With Gastric Adenocarcinoma Undergoing Surgical Resection. *Br J Surg* 1998;85:255-260.
- 122-Allgayer H, Heiss M, Schildberg W. Prognostic Factors in Gastric Cancer. *Br J Surg* 1997;84:1651-64.
- 123- Harrison JD, Fielding JW. Prognostic Factors for Gastric Cancer influencing Clinical Practice. *World J Surg* 1995;19:496-500.
- 124-Roder JD, Böttcher K, Siewert JR, et al. Prognostic factors in gastric carcinoma. *Cancer* 1993;72:2089-2097.

- 125-Kattan MW, Karpeh MS, Mazumdar M, et al. Postoperative nomogram for disease-specific survival after an R0 resection for gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 2003;21:3647.
- 126-Dr. Dilek Malkoç. Tıpta uzmanlık tezi, Zonguldak Kara Elmas Üniversitesi 2011
- 127-Sanchez BF, Coarcia MJ, Perez FD. Prognostic factors in a series of 297 patients with gastric adenocarcinoma undergoing surgical resection. *Br J Surg* 1998;85:255-260.
- 128-Teruo Eguchi, MD, Yasuo Takahashi, MD, Motoo Yamagata, MD, Mitsuko Kasahara, MD, and Masashi Fujii, MD. Gastric Cancer in Young Patients. *American College of Surgeons* 1999;188:22-26.
- 129-Miller BA, Ries LAG, Hankey BF, Kosary CL, Edwards BK. Cancer Statistics Review. National Cancer Institute 1992;23:1-9.
- 130-Maehara Y, Watanabe A, Kakeji Y. Prognosis for surgically treated gastric cancer patients is poorer for women than men in all patients under age. *Br J Cancer* 1992;65:417-420.
- 131-Brown LM, Swanson. CA, Gridley G, Swanson GM, Schoenberg JB, Greenberg RS. Adenocarcinoma of the esophagus: role of obesity and diet. *J Natl Cancer Inst* 1995;4:85-92.
- 132- Kabat GC, Ng SK, Wynder EL. Tobacco, alcohol intake, and diet in relation to adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Cancer Causes Control* 1993;4:123-132.

- 133-Hyung W, Noh S, Shin D et al. Adverse Effect of Perioperative Transfusion on Patients With Stage III and IV Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol* 2002;9:5-12.
- 134-David N. Lewin and Klaus J. Lewin. Malignant: Adenocarcinoma, Stomach In: Weidner N, Cote RJ, Suster S, Weiss LM, editor. *Modern Surgical Pathology* 1 st ed. Saunders 2003;1:672-680.
- 135- 78. Roder JD, Böttcher K, Siewert JR, et al. Prognostic factors in gastric carcinoma. *Cancer* 1993;72:2089-2097.
- 136-Otsuji E, Yamaguchi T, Sawai K et al. Regional Lymph Node Metastasis as Predictor of Peritoneal Carcinomatosis in Patients With Borrmann Type IV Gastric Carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1999;94:434-437.
- 137-Adachi Y, Oshiro T, Mori M et al. Tumor Size as a Simple Prognostic Indicator for Gastric Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1997;4:137.
- 138-Yokota T, Ishiyama S, Saito T et al. Is Tumor Size a Prognostic Indicator for gastric Carcinoma? *Anticancer Res* 2002;22:3673-3677.
- 139-Kajiyama Y, Tsurumaru M, Udagawa H. Prognostic factors in adenocarcinoma of the gastric cardia: Pathologic stage analysis and multivariate regression analysis. *J Clin Oncol* 1997;5:2015-2021.
- 140- Piso P, Werner U, Lang H et al: Proximal Versus Distal Gastric Carcinoma- What are the Differences? *Ann Surg Oncol* 2000;7:520-525.
- 141- Pacelli F, Papa V, Caprino P et al. Proximal Compared With Distal Gastric Cancer: Multivariate Analysis of Prognostic Factors. *Am Surg* 2001;67:697-703.

- 142-Samson PS, Escovidal LA, Yrastorza S et al. Re-study of Gastric Cancer: Analysis of Outcome. *World J Surg* 2002;26:428-433.
- 143-Maehara Y, Oshiro T, Baba H, Ohno S, Kohro S, Sugimachi K. Lymphatic invasion and potential for tumor growth and metastasis in patients with gastric cancer. *Surgery* 1995;117:380-385.
- 144-Kikuyama S, Orikasa H, Oyama R, et al. A unique early gastric tubular adenocarcinoma arising from a pre-existent carcinoid tumor in a patient with a more than 20-year history of type A gastritis: an immunohistochemical and ultrastructural study. *J Submicrosc Cytol Pathol* 2002;34:109-114.
- 145- Marrelli D, Roviello F, de Manzoni G, et al. Different patterns of recurrence in gastric cancer depending on Lauren's histological type: longitudinal study. *World J Surg* 2002;26:1160-1165.
- 146-Moritani S, Sugihara H, Kushima R, et al. Different roles of p53 between Epstein- Barr virus-positive and -negative gastric carcinomas of matched histology. *Virchows Arch* 2002;440:367-375.
- 147-Tanaka A, Watanabe T, Okuno K, Yasutomi M. Perineural invasion and predictor of recurrence of gastric cancer. *Cancer* 1994;73:550-555.
- 148-Allgayer H, Heiss M, Schildberg W, Prognostic Factors in Gastric Cancer. *Br J Surg* 1997; 84:1651-1660.
- 149-Bozetti F. Principles of Surgery Radicality in the Treatment of Gastric Cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;10:833-854.

- 150-Bonenkamp JJ, van de Velde CJ. Lymph node dissection in gastric cancer. *Br J Surg* 1995;82: 867-869.
- 151- 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: 995-999.
- 152-Shen KH, Wu CW, Lo SS et al. Factors Correlated With Number of Metastatic Lymph Nodes in Gastric Cancer. *Am J Gastroenterol* 1999;94:104-108.
- 153-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;10:1942-1993.
- 154-Ajani JA, Mayer RJ, Ota DM et al. Preoperative and postoperative combination chemotherapy for potentially resectable gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1839-1844.
- 155-Allgayer H, Heiss M, Schildberg W, Prognostic Factors in Gastric Cancer. *Br J Surg* 1997;84:1651-1660.
- 156-Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, Miceli R, Piano C, Gennari L. Subtotal versus gastrectomy for gastric cancer: five year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. *Ann Surg* 1999;230:170-178.
- 157-Ito H, Clancy TE, Osteen RT, et al. What is the optimal surgical approach? *J Am Coll Surg* 2004;199:880-886.

- 158-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.
- 159-Beahrs OH, Henderson DE, Hutter RVP, et al. American Joint J Committee on Cancer manual for staging of cancer, Lippincott 1992;4:21-40
- 160-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.
- 161-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.
- 162-Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ. Operative Strategies. In: Wanebo HJ(ed): *Surgery for gastrointestinal cancer*. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997;1:310-311.
- 163-Otak TT, Kimura K. Report of a nationwide poll data and cohorted investigation in UFT phase II trials. *Cancer Chemother Pharmacol* 1998;22:333.
- 164-Ravaud A, Borner M, Schellens JHM, et al. UFT and leucovorin in first-line chemotherapy for patients with metastatic gastric cancer. An Early Clinical Studies Group (ECSG)/European Organization for Research Treatment of Cancer (EORTC) phase II trial. *Eur J Cancer* 2001;37:1642.
- 165-Cosimo D. Docetaxel in advanced gastric cancer. *Acta Oncologica* 2003;42:693.

- 166-Wagner AD, Grothe W, Haerting J, et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2006;24:2903.
- 167-Al Batran SE, Jager E, Scholz M. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:729.
- 168-Los G, MeVie JG. Experimental and clinical status of intraperitoneal chemotherapy *Eur J Cancer* 1990;26:755-62.
- 169-Glimelius B, Hoffman K, Haglund U, et al. Initial or delayed chemotherapy with best supportive care in advanced gastric-cancer. *Ann Oncol* 1994;5:189.
- 170-Willett CG, Tepper JE, Orlow EL, et al. Renal complications secondary to radiation treatment of upper abdominal malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:1601.
- 171-Hallissey MT, Dunn JA, Ward LC, et al. The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow-up. *Lancet* 1994;343:1309.
- 172.-Abe M, Takahashi M. Intraoperative radiotherapy: the Japanese experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7:863.
- 173-Nakazato H, Koike A, Saji S, et al. Efficacy of immunochemotherapy as adjuvant treatment after curative resection of gastric cancer. Study Group of Immunochemotherapy with PSK for Gastric Cancer. *Lancet* 1994;343:1122.

- 174- Ochiai T, Sato H, Sato H, et al. Randomly controlled study of chemotherapy versus chemoimmunotherapy in postoperative gastric cancer patients. *Cancer Res* 1983;43:3001.
- 175-Panzini I, Gianni L, Fattori PP, et al. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: a meta-analysis of randomized trials and a comparison with previous meta-analyses. *Tumori* 2002;88:21.
- 176-Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ. *Cancer Statistics,2003. CA Cancer J Clin* 2003;53:5-26.
- 177- Santiago JMR, Muroz E, Marti M, Quintana S, Velosa E, Marco C. Metastatic lymph node ratio as a prognostic factor in gastric cancer. *EJSO* 2005;31:59-66.
- 178- Machara Y, Watarabe A, Kakeji Y, emi Y, Mariguchi S, Arai H. Prognosis for surgically treated gastric cancer patients is poorer for women than man in all patients under age 50. *Br J Cancer* 1992;65:417-420.
- 179-Ian Chau, Andy R. Norman, David Cunningham, Justin S. Waters, Jacqui Oates, and Paul J. RossMultivariate Prognostic Factor Analysis in Locally Advanced and Metastatic Esophago-Gastric Cancer-Pooled Analysis From Three Multicenter, Randomized, Controlled Trials Using Individual Patient Data 2004 by American Society of Clinical Oncology 0732-183 March 20, 2004.
- 180- Sahin M et al. Our experience of gastrectomy for gastric cancer. *Bidder Tip Bilimleri Dergisi* 2010;2:20-26.

- 181- Yigitler C et al. Risk factors for early complications following total gastrectomy for gastric cancers. *Gülhane Tıp Dergisi* 2003;45:182–188.
- 182- Dent DM, Werner ID, Novis B, et al. Prospective randomized trial of combined oncological therapy for gastric carcinoma. *Cancer* 1979;44:385.
- 183-Moertel CG, O'Fallon JR, Holbrook MA, et al. Combined 5-fluorouracil and radiation therapy as a surgical adjuvant for poor prognosis gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 1984;2:1249.
- 184- Validation of the Royal Marsden Hospital Prognostic Index in Advanced Esophagogastric Cancer Using Individual Patient Data From the REAL 2 Study *Journal of Clinical Oncology*, Vol 27, No 19 (July 1), 2009: pp e3-e4
- 185-Karpeh MS, Kelsen DP, Tepper JE. Cancer of the stomach. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds) *Cancer Principles & Practice of Oncology*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2001;12:1092-1126.
- 186-Onate-Ocana LF, Aiello-Crocifoglio V, Gallardo-Rincon D, et al. Serum albumin as a significant prognostic factor for patients with gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007;14:381-389.
- 187-Mc Laren DS, Meguid MM: Nutritional assessment at the crossroads *JPEN* 1983;7: 575-579.
- 188- Kim J, Lee J, Kim S, Yu H and Yang H. Clinicopathologic characteristic and prognostic factors in 10783 patients with gastric cancer, *Gastric Cancer* 2000;1: 125-133.
- 189-Byrne DJ, Browning MC, Cuschieri A. CA 72-4: A new tumor marker for gastric cancer. *Br J Surg* 1990;77:1010-1013.

- 190-Marrelli D, Roviello F, de Manzoni G, et al. Different patterns of recurrence in gastric cancer depending on Lauren's histological type: longitudinal study. *World J Surg* 2002;26:1160-1165.
- 191-Jopaul B, Browning M, Newman E, et al. Comparison of serum CA 72-4 and CA 19-9 levels in gastric cancer patients and correlation with recurrence. *Am J Surg* 1995;169:595-599
- 192-Ikeda Y, Oomori H, Koyanagi N, et al. Prognostic value of combination assays for CEA and CA 19-9 in gastric cancer. *Oncology* 1995;52:483.

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı : Çağdaş
Soyadı : KALKAN
Doğum yeri ve tarihi : Ankara / 14.09.1981
Eğitimi : Abdi İpekçi İlköğretim Okulu, Ankara, Anıttepe Lisesi,
Ankara, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Yabancı dili : İngilizce

10. EKLER

EK 1. Etik Kurul Onayı



GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU DEĞERLENDİRME FORMU

DEĞERLENDİRME KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara
TELEFON	0312 202 69 58
FAKS	0312 202 46 73
E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Lokal ileri ve/veya metastatik mide kanserli hastalarda klinik ve laboratuvar parametrelerin prognostik önemi		
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Süleyman BÜYÜKBERBER		
	UZMANLIK TEZİ/AKADEMİK AMAÇLI	UZMANLIK TEZİ ☒	AKADEMİK AMAÇLI ☐	
		DİĞER ☐	(Uzmanlık Tezi)	
	İLAC DİŞİ ARAŞTIRMA	☒	☐ İLAC DİŞİ GİRİŞİMSEL ☒ İLAC DİŞİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN 3.Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif çalışmalar ve arşiv taramaları	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon No	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒		
	SIGORTA	☐		

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 337	Toplantı tarihi: 16.11.2011
	Üniversitemiz Tıp Fakültesinde Prof.Dr.Süleyman Büyükerberber'in sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıdaki künyede kayıtlı başvuru bilgileri verilen, Uzmanlık Tezi olan retrospektif klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına G.Ü.T.F. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir	

ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesinin son versiyonu, İyi Klinik Uygulamaları (Uluslararası ICH-GCP) kılavuzu ve bununla ilgili 2001/20/EC ve 2005/28/EC sayılı Avrupa Birliği direktifleri, Biyoloji ve Tıbbın uygulanması bakımından İnsan Hakları ve İnsan haysiyetinin korunması sözleşmesi ve İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesinin onaylanmasının uygun bulunduğu dair kanun (9.12.2003 tarihli 25311 sayılı Resmi Gazete), 2547 sayılı Yükseköğretim Kanunu (06.11.1981 tarihli 17506 sayılı Resmi Gazete), Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
	ETİK KURUL BAŞKANI ÜNVANI/ADI/SOYADI: Prof.Dr.Canan ULUOĞLU					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	İlişki *	Katılım **	İmza
Prof.Dr.Canan ULUOĞLU BAŞKAN	Tıbbi Farmakoloji	G.Ü.T.F. Tıbbi Farmakoloji A.D	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr.Arzu BAKIRTAŞ BAŞKAN YRD.	Çocuk Sağ.ve Hast. Çocuk Allerji	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

Prof.Dr.Gönçe AKBİLUT RAPORTÖR	Fizyoloji	G.Ü.T.F Fizyoloji A.D.	K	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Füsun BOZKIRLI UYE	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	G.Ü.T.F Anest ve Rea. A.D	K	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Emin TÜRKÖZ UYE	Restoratif Diş Tedavisi ve Endodonti	G.Ü.D.F Restoratif Diş Ted. ve Endodonti A.D	E	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Seyhan ERSAN UYE	Farmasötik Kimya	G.Ü.E.F (Ecz.Mes.Bil.) Farmasötik Kimya A.D.	K	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Sefer AYCAN UYE	Halk Sağlığı	G.Ü.T.F Halk Sağlığı A.D	E	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Mustafa KAVUTÇU UYE	Tıbbi Biyokimya	G.Ü.T.F Tıbbi Biyokimya A.D	E	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Öznur L. BOYUNAGA UYE	Radyoloji	G.Ü.T.F Radyoloji A.D	K	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Galip GÜZ UYE	İç Hastalıkları Erişkin Nefroloji	G.Ü.T.F İç Hastalıkları A.D	E	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Ayhan POYRAZ UYE	Tıbbi Patoloji	G.Ü.T.F Tıbbi Patoloji A.D	K	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Metin YILMAZ UYE	Kulak-Burun-Boğaz Hast.	Kulak-Burun-Boğaz Hast. A.D	E	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Doç.Dr.Nesrin ÇOBANOĞLU UYE	Tıp Etiği ve Tıp Tarihi	G.Ü.T.F Tıp Etiği ve Tıp Tarihi A.D	K	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Doç.Dr.Birol DEMİREL UYE	Adli Tıp	G.Ü.T.F Adli Tıp A.D.	E	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Huk.Müş.Adem GELİR UYE	Hukuk Müşavirliği	Rektörlük Hukuk Müşavirliği	E	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Emine ŞEKER UYE	Sivil Temsilci	Sivil Temsilci	K	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

* :Araştırma ile İlişki
** :Toplantıda Bulunma