

T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakóltesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖZOFAGUS VE MİDE KANSERLİ HASTALARIN RETROSPEKTİF ANALİZİ

Dr. Canan BİRDAL

DANIŞMAN
Prof. Dr. Hakan DURSUN

ERZURUM - 2017

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İLGİ: 16.02.2017 tarih ve 42190979-01-302.14.05-E.1700052596 sayılı yazınız.

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Arş.Gör.Dr. Canan BİRDAL'ın "Özofagus ve Mide Kanserli Hastaların Retrospektif Analizi" konulu tezini incelemek üzere oluşturulan tez jürisine üye olarak seçildiğimizin ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, 21.02.2017 tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezi jüri üyelerince oy birliği / ~~oy çokluğu~~ ile kabul edilmiştir.
Bilgilerinize arz ederiz.

Prof.Dr. Fuat ERDEM
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Prof.Dr. Hakan DURSUN
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Doç.Dr. Ayşe ÇARLIOĞLU
Türkiye Kamu Hastaneleri Birliği
Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma
Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

İÇİNDEKİLER

TABLORAR DİZİNİ.....	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iii
ONAY.....	iv
KISALTMALAR DİZİNİ	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Özofagus Kanseri.....	2
2.1.1. İnsidans ve Epidemiyoloji.....	2
2.1.2. Etiyoloji	2
2.1.3. Patoloji	3
2.1.4. Semptom ve Bulgular	5
2.1.5. Tanı.....	5
2.1.6. Evreleme	6
2.1.7. Tedavi.....	9
2.2. Mide Kanseri	10
2.2.1. İnsidans ve Epidemiyoloji.....	10
2.2.2. Etiyoloji	11
2.2.3. Patoloji	12
2.2.4. Semptom ve Bulgular	14
2.2.5. Tanı.....	15
2.2.6. Evreleme	15
2.2.7. Tedavi.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. Zaman, Örnek Seçimi ve İncelenen Değişkenler	19
3.2. İstatiksel Analizler	19
4. BULGULAR	20
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	41
KAYNAKLAR	43

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Özofagus Tümörlerinde WHO (Dünya Sağlık Örgütü) Klasifikasyonu	4
Tablo 2. Özofagus Kanserinde T Evreleme	7
Tablo 3. Özofagus Kanserinde N Evreleme	7
Tablo 4. Özofagus Kanserinde M Evreleme	7
Tablo 5. Özofagus Kanserinde Histolojik Evreleme	8
Tablo 6. Yassı Epitel Hücreli Özofagus Kanserinde TNM Evrelemesi	8
Tablo 7. Özofagus Adenokanserinde TNM Evrelemesi	9
Tablo 8. Gastrik Karsinom Sınıflaması	14
Tablo 9. Mide Kanserinde TNM Tanımları	16
Tablo 10. Mide kanserinde TNM Evreleme Sistemi	17
Tablo 11. Özofagus Kanserli Hastaların Cinsiyetlerine Göre Yaş Dağılımı	20
Tablo 12. Özofagus Kanserli Olguların Yaş Gruplarına Göre Sayısal Dağılımı	21
Tablo 13. Özofagus Kanserinde Histopatolojik Tiplere Göre Sıklık	21
Tablo 14. Özofagus Kanserinde Tümör Yerleşimine Göre Sıklık	22
Tablo 15. Özofagus Kanserinde Metastaz Yerlerine Göre Hastaların Dağılımı	23
Tablo 16. Mide Kanserli Hastaların Cinsiyetlerine Göre Yaş Dağılımı	25
Tablo 17. Mide Kanserli Hastaların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı	25
Tablo 18. Mide Kanserinde Histopatolojik Tiplere Göre Sıklık	26
Tablo 19. Mide Kanserinde Tümör Yerleşimine Göre Sıklık	28
Tablo 20. Mide Kanserli Hastaların Evrelere Göre Dağılımı	29
Tablo 21. Özofagus ve Mide Kanserli Hastalarda Çeşitli Parametrelerin Log-Rank Testi Sonuçları	31

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Özofagus Kanserli Hastalarda Cinsiyete Göre Kaplan-Meier Genel Sağkalım Grafiği	23
Şekil 2. Özofagus Kanserli Hastaların Ortalama Sağkalım Dağılım Grafiği.....	24
Şekil 3. Mide Kanserli Hastalarda Histopatolojik Tiplere Göre Kaplan-Meier Sağkalım Eğrisi	27
Şekil 4. Mide Kanserli Hastalarda Cinsiyete Göre Kaplan-Meier Genel Sağkalım Eğrisi	29
Şekil 5. Mide Kanserli Hastaların Ortalama Sağkalım Dağılım Grafiği	30

ONAY

“Özofagus ve Mide Kanserli Hastaların Retrospektif Analizi” konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kurulunun 20.01.2015 tarih ve 1 No’lu oturumunun 2 no’lu kararına göre ve Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulunun 02.03.2016 tarih 2 no’lu oturumunun 6 no’lu kararı ve ayrıca Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 04.04.2016 tarih 3 no’lu oturumunun 19 no’lu kararı ile Prof. Dr. Hakan DURSUN denetiminde Araştırma Görevlisi Dr. Canan BİRDAL tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüş olup onay verilmiştir.



KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
EBV	: Ebstein-Barr Virus
EUS	: Endoskopik Ultrasonografi
GIS	: Gastrointestinal Sistem
GIST	: Gastrointestinal Stromal Tümör
Hp	: Helikobakter Pylori
IARC	: Uluslararası Kanser Ajansı
IGF-1	: Insulin-like growth factor-1
NEC	: Nöroendokrin Karsinoma
ÖBS	: Ölüm Bildirim Sistemi
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
CCN	: National Comprehensive Cancer Network
ESMO	: European Society for Medical Oncology
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

Özofagus ve Mide Kanserli Hastaların Retrospektif Analizi

Amaç: Özofagus ve mide kanserleri hastaların geriye dönük tarama ile incelenerek hastanemize ait verilerin ortaya çıkarılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 01 Ocak 2010 ile 31 Aralık 2015 tarihleri arasında ayaktan ve/veya yatarak takip edilip, histopatolojik olarak özofagus ve mide kanseri tanısı almış olan hastalar çalışmaya alındı. Patoloji kliniğine ait kayıtlar incelenerek belirtilen tarihler arasında endoskopik olarak özofagus biyopsisi yapılp malignite tanısı almış olan hastalar ile endoskopik mide biyopsisi sonrası mide kanseri tanısı alarak total/subtotal gastrektomi yapılmış olan hastalar değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 271 özofagus kanseri ve 352 mide kanseri tanılı toplam 623 kişi alınmış olup; tek merkezli, retrospektif çalışma yapıldı. Özofagus kanserli hastalarda ortalama yaş $63 \pm 13,2$ (30-93), mide kanserli hastalarda ise ortalama yaş $64,6 \pm 11,5$ (24-92)'tü.

Yapılan histopatolojik incelemede özofagus kanserli hastalarda en sık görülen tip %77,5 oranı ile yassı hücreli karsinom ve mide kanserli hastalarda en sık görülen tip ise %92,6 oranıyla adenokarsinomdu.

Özofagus kanserinde en sık yerleşim yeri özofagusun alt 1/3'lük kısmı iken mide kanserinde ise korpus olarak saptandı. Özofagus kanserli hastaların %23,9'u veri yetersizliği nedeniyle metastaz açısından değerlendirilemezken, %19,5'i metastatik ve en sık metastaz yeri akciğerdi. Mide kanserli hastaların ise %30,1'i veri yetersizliği nedeniyle metastaz açısından değerlendirilemezken, %18,5'i metastatik yani Evre IV olarak tespit edildi. Evresi değerlendirilebilen mide kanserli hastalar içinde en sık tespit edilen evre ise Evre IIIc idi. Mide kanserli hastaların %5,9'u erken evre mide kanseri olarak kabul edildi.

Sağkalım açısından değerlendirildiğinde özofagus kanserli hastaların ortalama sağkalım süresi $11,2 \pm 10,9$ (0-63) ay iken mide kanserli hastaların ortalama sağkalım süresi $13,5 \pm 13$ (0-62) ay olarak bulundu. Hem özofagus kanserli hastalarda hem de mide kanserli

hastalarda cinsiyetin, tümör yerleşiminin ve histopatolojik tipin sağkalımda anlamlı fark oluşturmadığı görüldü.

Sonuç: Sonuç olarak ülkemizde de sık görülen ve yüksek mortaliteye sahip özofagus ve mide kanserlerinin erken tanısına yönelik ileriki zamanlarda ulusal tarama programları uygulanması düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: Özofagus Kanseri, Mide Kanseri, Demografik Özellikler, Sağkalım



ABSTRACT

The Retrospective Analysis of the Patients with Esophageal Cancer and Stomach Cancer

Purpose: The purpose is finding out the data of our hospital by the examination of retrospective analysis to the recovery of patients with esophageal cancer and stomach cancer.

Material and Method: In this study, patients with histopathologic esophageal cancer and stomach cancer who were treated ambulatory or inpatient between the dates January of 1, 2010 and December of 31, 2015 in Ataturk University Medical Faculty Hospital. Patients who had total/subtotal gastrectomy by the diagnosis of stomach cancer after the endoscopic stomach biopsy and the patients with the diagnosis of malignancy by the endoscopic esophageal biopsy are investigated by using pathology clinic data between the dates specified.

Findings: In this study, single centre, retrospective study is made by using 623 patients in total; 271 patients with esophageal cancer and 352 patients with stomach cancer. The average age of patients with esophageal cancer is $63 \pm 13,2$ (30-93), the average age of patients with stomach cancer is $64,6 \pm 11,5$ (24-92).

In the histopathologic research on the patients with esophageal cancer, squamous cell carcinoma with 77.5% percentage; on the patients with stomach cancer, determined as adenocarcinoma with 92.6% percentage are most seen types.

The most frequent localization area of the esophageal cancer is determined as 1/3 sub-section of the esophagus, and the stomach cancer is determined as corpus. 23.9% of the patients with esophageal cancer could not be evaluated in terms of metastasis due to insufficient data, 19.5% of the patients were metastatic and the most frequent metastasis area is lungs. 30.1% of the patients with stomach cancer could not be evaluated in terms of metastasis due to insufficient data, 18.5% of the patients were determined as metastatic (Phase IV). Most frequent phase was Phase IIIC of the patients with stomach cancer who

were evaluated. 5.9% of the patients with stomach cancer were determined as early gastric cancer.

The mean overall survival period of the patients with esophageal cancer is found $11,2 \pm 10,9$ (0-63) months, the patients with stomach cancer is found $13,5 \pm 13$ (0-62) months while evaluated in terms of survival. In this study, it is seen that gender, tumor localization, and histopathologic type do not make a significant difference in the mean overall survival both for the patients with esophageal cancer and the patients with stomach cancer.

Results: As a result, in the future national scanning programs can be applied for the early diagnosis of esophageal and stomach cancers which are seen frequently in our country and have high mortality.

Key Words: Esophageal cancer, stomach cancer, demographical features, survival

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Özofagus kanseri giderek yaygınlaşan ve son derece ölümcül bir malignitedir (1). Uluslararası Kanser Ajansı (IARC) Tarafından Yayınlanan Globocan 2012 verilerine göre mide kanseri 2012 yılında ortaya çıktığı tahmin edilen bir milyon yeni vaka ile dünyada en sık görülen beşinci malignitedir. Vakaların yarısı başta Çin olmak üzere Doğu Asya'da ortaya çıkmıştır. Mide kanseri her iki cinsiyette de dünya çapında kansere bağlı ölümlerin üçüncü önde gelen nedenidir (2).

Mide kanseri ülkemizin orta kesimlerinde, kuzeydoğu ve doğu bölgelerinde daha sık görülmektedir (3, 4).

Özofagus ve mide kanserleri bölgemizde de sıkça görülen kanserler arasındadır. Bu hastalıkların hangi yaşlar arasında daha fazla görüldüğü, daha çok hangi bölgelere yerleştiği, tanı anında hangi evrede olduğu, hangi histopatolojik tipin daha fazla görüldüğü ve bunların sağkalım üzerine etkisi olup olmadığı geriye dönük tarama ile incelenerek hastanemize ait verilerin ortaya çıkarılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Özofagus Kanseri

Özofagus kanseri giderek yaygınlaşan ve ölümcül bir malignitedir (1).

2.1.1. İnsidans ve Epidemiyoloji

Mortalite sıralamasında tüm kanserler arasında altıncı sıradadır. Özofagusun yassı epitel hücreli karsinomu oranları Batı ülkelerinde nispeten sabit kalmış ya da düşüş göstermişken; adenokarsinom sıklığında Avrupa'da ve ABD (Amerika Birleşik Devletleri)'de son 20 yılda dramatik bir artış görülmüştür. Bu epidemiyolojik değişiklik, başlıca genel popülasyondaki Barret Özofagus artışına bağlıdır (5).

Özofagusun yassı epitel hücreli kanseri genellikle gelişmekte olan ülkelerde görülürken, adenokarsinomu ise gelişmiş ülkelerde daha sık görülmektedir (6). Batıda Hazar Denizi'nin güney kıyılarından doğuda Kuzey Çin'e kadar uzanan ve İran, Orta Asya, Afganistan, Sibiry ve Moğolistan'ın belirli bir kısmını kapsayan geniş bir coğrafyada sık görülür (1). Ülkemizde ise en sık Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde görülmektedir (7).

Hastalık Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'da siyahi insanlarda beyazlara göre ve erkeklerde kadınlara göre daha yaygındır, en sık olarak 50 yaş üstünde ortaya çıkar ve düşük sosyoekonomik düzey ile ilişkilidir (1).

2.1.2. Etiyoloji

Özofagus kanseri görülmesi alkol ve sigara tüketimi ile yüksek risk kazanırken, sebze ve meyveden zengin diyet riski azaltmaktadır (8).

Özofagusun yassı epitel hücreli kanserinin gelişiminde çeşitli faktörler etkili olmuştur. Amerika Birleşik Devletleri'nde etiyooloji, başlıca aşırı alkol ve/veya sigara kullanımı ile ilişkilidir. Skuamöz hücreli karsinom; kronik akalazya, striktürlere neden olan radyasyon, alkali solüsyon alımı, aşırı sıcak çay tüketimine uzun süre maruziyet sonucu

gelişen mukozal hasarlanmayla olduğu kadar nitrat alımı, opiat içimi ve salamura yapılan sebzelelerdeki fungal toksinlerle de ilişkilidir. Molibden, çinko, selenyum ve vitamin A'nın diyetsel yetersizliğinde olduğu gibi demir eksikliği ve glossit ile ilişkili özofageal web (Plummer-Vinson veya Paterson-Kelly sendromu) varlığı ve konjenital hiperkeratoz, avuç içi ve ayak tabanında benekleşme (tylosis palmaris et plantaris) durumlarının her ikisi de yassı epitel hücreli özofageal kanser ile bağlantılıdır (1). Düşük sosyoekonomik durum, siyah ırk, erkek olmak ve aşırı sıcak içeceklerin sık tüketimi de skuamöz hücreli kanser riskini arttırmaktadır (8).

Adenokarsinom distal özofagusta sıklıkla, daha yaygın olarak obez bireylerde ortaya çıkan Barret özofagus (distal özofagusun normal yassı epitelinin kolumnar mukoza ile yer değiştirmesi) varlığında, kronik gastrik reflü ile ilişkili olarak meydana gelir (1). Obez kişilerde adenokanser riskinin obez olmayanlardan yüksek olduğu gösterilmiştir. *Helicobacter pylori* (Hp) enfeksiyonu olan kişilerde özofagus kanseri riskinin enfekte olmayan bireylerden daha düşük olduğu ve bu mikroorganizmanın varlığının özofagus kanserinden koruyucu olduğu gözlenmektedir. Batı ülkelerinde *H. pylori* insidansının giderek düşmesinin özofagus adenokanser vakalarındaki hızlı artışla ilişkili olduğu diğer ileri sürülen bir görüştür. Meme kanseri nedeni ile radyoterapi alanlarda hem adenokanser hem de skuamöz hücreli kanser gelişme riski artmaktadır (8).

IGF-1 (*Insulin-like growth factor-1*), obezite ile ilişkili kanserlerde önemli bir mediyatördür. Rezeksiyon yapılan özofagus adenokanserli obez hastaların dokularında IGF-1 reseptör ekspresyonu, normal kilodakilere göre yüksek bulunmuştur. Sağkalım süresi, IGF-1 reseptör ekspresyonu negatif olanlarda pozitif olanlara göre yüksek bulunmuştur. İnsülin rezistansının kanser riskini IGF-1 aracılığıyla artırdığı düşünülmektedir (9).

2.1.3. Patoloji

Özofageal kanserlerin yaklaşık % 5'i servikal özofagusta, % 20'si orta üçte birlik kısımda ve % 75'i alt üçte birlik kısımda ortaya çıkar (1). 1970 sonlarına kadar kanser vakalarının çoğunluğu siyah erkeklerde olmak üzere %90'ı skuamöz hücreli kanser iken, bu yıllardan sonra adenokanser vakaları özellikle beyaz erkeklerde giderek artmaya başlamıştır. 1990 yılları başında özellikle batı toplumlarında en sık görülen özofagus kanseri tipi adenokanser olmaya başlamıştır. Özofagusun daha nadir görülen diğer kanserleri küçük

hücreli karsinoma, sarkomalar, karsinoid tümör, lenfoma ve metastatik tümörlerdir (8). Özofagus tümörlerinde WHO (Dünya Sağlık Örgütü) klasifikasyonu aşağıdaki tabloda görülmektedir (10).

Tablo 1. Özofagus Tümörlerinde WHO (Dünya Sağlık Örgütü) Klasifikasyonu

Premalign epitelyal lezyonlar	
➤	Yassı epitel hücreli karsinoma premalign lezyonları ▪ İntraepitelyal neoplazi, düşük dereceli ▪ İntraepitelyal neoplazi, yüksek dereceli
Karsinoma	
➤	Yassı epitel hücreli karsinoma
➤	Bazaloid yassı epitel hücreli karsinoma
➤	Spindl hücreli karsinoma
➤	Verrüköz karsinom
➤	Andiferansiye karsinoma
➤	Adenokarsinoma
➤	Adenoskuamoz karsinoma
➤	Mukoepidermoid karsinoma
➤	Adenoidkistik karsinoma
Nöroendokrin neoplaziler	
➤	Karsinoid tümör
➤	Mikst adenonöroendokrin karsinoma
➤	Nöroendokrin karsinoma (NEC) ▪ Büyük hücreli NEC ▪ Küçük hücreli NEC
Lenfomalar	
Mezenkimal tümörler	
➤	Granüler hücreli tümör
➤	Hemanjiom
➤	Lenfanjiom
➤	Leiomyom
➤	Gastrointestinal stromal sarkom
➤	Leiomyosarkom
➤	Rabdomyosarkom
➤	Snovial sarkom
➤	Malign melanom
Sekonder tümörler	

2.1.4. Semptom ve Bulgular

Progresif disfaji ve kısa sürede gelişen kilo kaybı hastaların çok büyük bir kısmında başlangıç semptomlarıdır. Disfaji başlangıçta katı gıdalarla ortaya çıkar, yavaş yavaş yarı katı ve sıvı gıdaları da içerir (1). Akalazyadaki aralıklı disfajiden farklı olarak sürekli ve ilerleyici tiptedir (8). Bu semptomlar geliştiği zaman hastalık zaten ilerlemiştir. Çünkü özofageal lümenin % 60'ı kanserle infiltre oluncaya kadar yutma gücü ortaya çıkmaz. Disfaji, göğüse ve/veya sirta yansıyan odinofaji, kusma veya aspirasyon pnömonisi ile ilişkili olabilir (1). Hastalarda demir eksikliği anemisi, üst GIS (Gastrointestinal Sistem) kanaması, seste çatallanma ve öksürük (özofago-trakeal fistül ve/veya aspirasyon nedeni ile) görülebilir (8). Hastalık çoğunlukla komşu ve supraklavikuler lenf nodlarına, karaciğer, akciğerler, plevra ve kemiğe yayılır. Özellikle üst ve orta özofageal tümörlü hastalarda trakeözofageal fistüller ortaya çıkabilir (1).

2.1.5. Tanı

Özofagus kanserli hastalarda laboratuvar tetkiklerinde anemi sık görülür. Çoğunlukla kanamaya bağlı mikrositer anemi tarzında ortaya çıkar. Malnütrisyon varsa hipoalbuminemi, karaciğer metastazları varsa transaminazlar, alkalen fosfataz artışı görülebilir. Kemik metastazları varsa hiperkalsemi görülebilir. Özofagus kanserleri için spesifik bir tümör markeri yoktur. Ancak Ca 19-9 düzeyi artmış olabilir.

Disfaji mutlaka baryumlu özofagogram ya da endoskopi gerektirir. Baryumlu grafide pasaj daralmıştır. Ancak kesin tanı için mutlaka endoskopik biyopsi gerekir. Biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesi sonucu kesin tanı konulur. Patolojik tanıdan sonra evreleme için toraks ve abdomen BT (Bilgisayarlı Tomografi) gerekir (8).

Düz grafilerin özofagus incelemesinde tanı değeri oldukça düşüktür. Posteroanterior ve lateral göğüs radyografilerinde hava, sıvı veya gıda partiküllerinin veya içilen radyopak maddelerin birikintileri tanı için önemli bir ipucu verebilir (11). Özofagus kanseri özofagoplevral alanda yumuşak doku kitlesi olarak, trakeaya bası yaparak veya mediastinal lenfadenopati ve akciğer metastazına neden olarak göğüs grafilerinde görülebilir (11, 12).

Özofagoskopi, özofagus kanserlerinin tanısında kullanılan en önemli inceleme yöntemidir. Sadece teşhis konulmasında değil lezyonun alt ve üst sınırlarının belirlenmesi açısından da önem arzeder. Bilgisayarlı tomografi (BT), tümörün ekstraözofageal yayılım ve metastazlarını saptamada kullanılan en yararlı inceleme yöntemidir. Endoskopik ultrasonografi (EUS); malign lezyonların penetrasyon düzeyi, komşu organ ve yapılara infiltrasyonları ve bölgesel lenf nodlarına metastatik yayılımını tespit edebilir. Böylece tümörün evrelendirilmesi ve uygun tedavi yöntemi seçilmiş olur (8). Pozitron emisyon tomografisi (PET); son yıllarda evreleme için kullanılan bir diğer yöntemdir. Yapılan araştırmalar, bu tetkikin T ve N evrelerini belirlemede BT'ye denk bir doğruluk oranlarına sahip olduğunu göstermektedir. Yapılan bir çalışmada PET'in lenf bezi metastazları için duyarlılığı % 94, özgüllüğü % 92 olarak bildirilmiştir (13).

2.1.6. Evreleme

Özofagus kanserini evrelemede de kullanılan AJCC (*American Joint Committee on Cancer*)'nin evreleme sistemi olan TNM evreleme sistemi, kanserleri öncelikle primer tümörün anatomik uzanımı, bölgesel lenf nodlarının durumu ve uzak metastazın varlığı veya yokluğu ile gruplamakta ve sınıflamaktadır.

Primer tümörün yerleşim yeri kanserin üst sınırının özofagusta yerleştiği yere göre belirtilir. Özofagus kanserinin primer yerleşim yerinin klinik olarak önemi, özofagusun neresinde olduğundan çok komşu yapılarla olan ilişkisiyle bağlantılıdır. Özofagusun distal beş cm'lik ve midenin proksimal beş cm'lik kısmını, ortalarında özofagogastrik bileşkeyi içerecek şekilde içine alan 10 cm'lik bölümü tartışma alanıdır. Bu bölümden ortaya çıkan kanserler, tedaviyi yapan hekimin yönlendirmesine göre değişiklik göstererek, özofagus veya mide tümörleri olarak değerlendirilmiştir.

Anatomik olmayan kanser sınıflandırması kanserin kaynaklandığı epitele göre yassı epitel hücreli karsinom veya adenokarsinom olarak ayrı yapılmıştır. Tümör karma histopatolojik tipte ise, ya da histopatolojik tipi belirtilmemişse yassı epitel hücreli karsinom olarak değerlendirilmelidir. Derece bilinmiyor ise GX olarak belirtilmeli ve evre grubu açısından G1 şeklinde kaydedilmelidir. Özofagus kanserinde TNM evrelemesi aşağıdaki tablolarda görülmektedir (14).

Tablo 2. Özofagus Kanserinde T Evreleme

Primer tümör (T)
T_x Primer tümör değerlendirilemiyor
T0 Primer tümör bulgusu yok
Tis Yüksek dereceli displazi
T1 Lamina propriya, muskularis mukoza veya submukozayı tutan tümör
T1a Lamina propriya veya muskularis mukoza invazyonu
T1b Submukoza invazyonu
T2 Muskularis propriya invazyonu
T3 Adventisya invazyonu
T4 Komşu organ ve doku invazyonu
T4a Plevra, perikard veya diaframı tutan rezektabl tümör
T4b Aort, vertebra korpusu ve trakea gibi diğer komşu yapıları tutan unrezektabl tümör

Tablo 3. Özofagus Kanserinde N Evreleme

Bölgesel lenf nodları (N)
N_x Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1 1-2 bölgesel lenf nodu metastazı var
N2 3-6 bölgesel lenf nodu metastazı var
N3 7 veya daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı var

Tablo 4. Özofagus Kanserinde M Evreleme

Uzak metastaz (M)
M0 Uzak metastaz yok
M1 Uzak metastaz var

Tablo 5. Özofagus Kanserinde Histolojik Evreleme

Histolojik evre (G)	
GX	Grade belirlenemiyor veya değerlendirilemiyor
G1	İyi diferansiye
G2	Orta diferansiye
G3	Az diferansiye
G4	Andiferansiye

Tablo 6. Yassı Epitel Hücreli Özofagus Kanserinde TNM Evrelemesi

Evre	T	N	M	Grade	Tümör Yerleşkesi
0	Tis	N0	M0	1, X	Herhangi
IA	T1	N0	M0	1,X	Herhangi
IB	T1	N0	M0	2-3	Herhangi
	T2-3	N0	M0	1, X	Alt, X
IIA	T2-3	N0	M0	1, X	Üst, orta
	T2-3	N0	M0	2-3	Alt, X
IIB	T2-3	N0	M0	2-3	Üst, orta
	T1-2	N1	M0	Herhangi	Herhangi
IIIA	T1-2	N2	M0	Herhangi	Herhangi
	T3	N1	M0	Herhangi	Herhangi
	T4a	N0	M0	Herhangi	Herhangi
IIIB	T3	N2	M0	Herhangi	Herhangi
IIIC	T4a	N1-2	M0	Herhangi	Herhangi
	T4b	Herhangi	M0	Herhangi	Herhangi
	Herhangi	N3	M0	Herhangi	Herhangi
IV	Herhangi	Herhangi	M1	Herhangi	Herhangi

Tablo 7. Özofagus Adenokanserinde TNM Evrelemesi

Evre	T	N	M	Grade
0	Tis	N0	M0	1, X
IA	T1	N0	M0	1-2, X
IB	T1	N0	M0	3
	T2	N0	M0	1-2, X
IIA	T2	N0	M0	3
IIB	T3	N0	M0	Herhangi
	T1-2	N1	M0	Herhangi
IIIA	T1-2	N2	M0	Herhangi
	T3	N1	M0	Herhangi
	T4a	N0	M0	Herhangi
IIIB	T3	N2	M0	Herhangi
IIIC	T4a	N1-2	M0	Herhangi
	T4b	Herhangi	M0	Herhangi
	Herhangi	N3	M0	Herhangi
IV	Herhangi	Herhangi	M1	Herhangi

2.1.7. Tedavi

Özofagus kanserli hastalarda prognoz kötüdür. Tanıdan sonra hastaların yaklaşık %10'u beş yıl hayatta kalabilmektedir; bu nedenle uygulanacak tedavi semptom kontrolüne odaklanmıştır (1).

Özofagus kanserinin primer tedavisi, medikal bir kontrendike durum veya metastatik hastalık olmadığı sürece cerrahidir (15). Tüm büyük tümörlerin cerrahi rezeksiyonla alınması hastaların yalnızca %45'inde mümkün olabilmekte ve genellikle rezeksiyon sınırlarında tümörlü hücreler kalmaktadır. Bu tip özofajektomiler, anatomik fistüller, subfrenik apseler ve solunum komplikasyonları nedeniyle postoperatif %5 mortalite oranı ile ilişkilendirilmiştir (1).

Sadece cerrahi ile tedavi edilen hastaların genel sağkalım sonuçları yüz güldürücü değildir. Radikal cerrahi sonrası hastaların önemli bir kısmında nüks gelişmekte ve 5 yıllık genel sağkalım oranları %15-35 civarında seyretmektedir. Bugün için başta Amerika (NCCN, *National Comprehensive Cancer Network*) ve Avrupa (ESMO, *Euorean Society for Medical Oncology*) rehberleri olmak üzere; rehberlerde preoperatif eş zamanlı kemoradyoterapi önerilmektedir (16). En iyi sağkalım sonuçları cerrahi tedavi ve radyoterapinin birlikte uygulanması ile sağlanmaktadır (17).

2.2. Mide Kanseri

Mide kanseri agresif tümörlerden biri olduğundan dolayı hastaların çoğu genellikle ileri evrede tanı almaktadır. Mide kanserinde prognoz ile ilgili yapılmış olan çalışmalarda tümör ilişkili (lenf nodu metastazı, lokalizasyonu, perinöral ve damar invazyonu, tümör evresi ve büyüklüğü, uzak metastaz, histolojik ve diferansiyasyon derecesi) ve tedavi ilişkili (cerrahi tipi, lenfadenoktemi) faktörler tanımlanmıştır (18).

2.2.1. İnsidans ve Epidemiyoloji

Tam olarak açıklanmayan nedenlerden dolayı mide kanserinin sıklığı ve mortalite oranları son 75 yılda belirgin bir şekilde azalmıştır. Birleşik Devletler’de mide kanserinden kaynaklanan mortalite oranı erkeklerde 100000 kişide 28’den 5,8’e ve kadınlarda 100000 kişide 27’den 2,8’e gerilemiştir (1). Uluslararası Kanser Ajansı (IARC) Tarafından Yayınlanan Globocan 2012 verilerine göre mide kanseri dünya genelinde beşinci en sık kanserdir (2). Ülkemizde ise en sık görülen kanserler içinde erkeklerde beşinci, kadınlarda ise altıncı sıradadır (19).

Mide kanseri sıklığı dünya genelinde azalmakla birlikte; Japonya, Çin, Şili ve İrlanda’da halen yüksektir (1). Mide kanserinin görülme sıklığı, farklı coğrafi bölgelere göre değişir. En az görülen yerler Kuzey Amerika ve Afrika’nın bazı yerleri olurken en çok görülen yerler ise Doğu Asya, Doğu Avrupa ve Güney Amerika olmuştur (20).

Erken mide kanseri sıklığı batı ülkelerinde kesin olarak bilinmemektedir. Bu ülkelerdeki düşük gastrik kanser insidansı, bu tümör için tarama programlarının bulunmamasındandır (21). Portekiz’de gastrik kanser cerrahisinde dekatlara göre

karşılaştırmanın yapıldığı bir çalışmada 1980-1989 yılları arasında %14,5 olan erken gastrik kanser insidansının, 2000-2009 yılları arasında %20,8'e çıktığı görülmüştür (21, 22).

Mide kanseri riski düşük sosyoekonomik sınıflarda daha yüksektir. Yüksek sıklığı olan ülkelerden düşük sıklığa sahip ülkelere göç edenler mide kanserine olan yatkınlıklarını korumaktadırlar; öte yandan bu kişilerin çocuklarındaki sıklık değeri ülkenin yerlilerinde görülen değere yaklaşmaktadır. Bu bulgular büyük olasılıkla yaşamın erken dönemlerinde başlayan çevresel bir maruziyetin mide kanserinin gelişmesi ile bağlantılı olduğuna işaret etmektedir; en olası faktörler besinlerdeki karsinojenlerdir (1).

2.2.2. Etiyoloji

Mide kanseri dünyada yaygın olarak görülen mültifaktöriyel ve kompleks bir malign hastalıktır. Patogeneizde; genelde çevresel faktörler, genetik yatkınlık ve diğer faktörler rol oynar (23).

Helicobacter pylori (Hp) intestinal tip ve diffüz tip mide kanserine neden olmaktadır. Hp ile ilişkili preneoplastik durumlar, genelde intestinal tip mide kanserine neden olmaktadır. Hp'nin kanser yapma etkisi, yaklaşık %1 oranındadır. Hp, CagA yoluyla growth faktör reseptörlerini aktive ederek, proliferasyonu artırır, apoptozisi inhibe eder, angiogenezis ve invazyonu artırır. Hp, üreaz aracılı myozin II aktivasyonu yolu ile, üreaz, proteaz, fosfolipaz, ammonyum ve asetaldehid salgılayarak gastrik mukozal bariyeri bozar. Endojen DNA (Deoksiribo Nükleik Asit) hasarını artırarak, DNA'da nükleer ve mitokondrial mutasyon ve onarım aktivitesinde azalma yaparak, aberan DNA metilasyonu gelişerek, gastrik karsinogenezisin gelişmesine yardımcı olur. Nitrik oksit, mutajenik olup, epitelyal hücrelerin DNA'sında anormalliklere neden olur. Hp enfeksiyonunda, indüklenebilir nitrik oksit sentaz oluşumu, kanser gelişiminde önemli rol oynamaktadır (24).

Nitrat ve nitritle ilgili ürünlerin tüketimiyle mide kanseri riski artmaktadır. Yüksek riskli bölgelerde içme sularında nitrat düzeyinin yüksek bulunması, mide kanserli hastaların mide sıvılarında nitrit konsantrasyonunun arttığı belirlenmesi bu ilişkinin kanıtları olarak görülmektedir (25). Yüksek tuz alımı, aşırı tuzlanmış balık, tuzlanmış et ve tuzlanmış sebzeler, mide kanser riskini artırır. Hp ve tuzun beraber sinerjistik etkisi vardır. Tuzdan zengin gıdalar ile beslenme, Hp enfeksiyonu olasılığını da arttırmaktadır (23).

Taze meyvelerin ve pişirilmemiş sebzelerin tüketilmesi azalmış gastrik kanser riski ile ilişkilidir (26).

Yapılan pek çok çalışma ile obezitenin kolon, meme (postmenopozal kadınlarda), endometrium ve böbrek kanserleri ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır. Özafagus, mide ve mesane kanserlerinin de benzer ilişkileri olduğuna dair veriler giderek artmaktadır. Tüm bu organ ve dokuların kanserogenez sürecinde hiperinsülinemi ve IGF-1 gibi insülin ile ilişkili peptitler doğrudan ya da dolaylı olarak suçlanan moleküllerdir (27).

Sigara kullanan ve kullanmayanların karşılaştırıldığı bir çalışma sonucunda sigara kullanımının mide kanseri için en önemli davranışsal risk faktörü olduğu raporlanmıştır (28). Alkol ile mide kanseri gelişimi arasında kesin bir ilişki gösterilememiş olsa da fazla miktarda alkol tüketiminin mide kanseri gelişme riskini artırdığına yönelik çalışmalar mevcuttur (29).

Mesleki olarak maden işçilerinde, demir-çelik ve kauçuk sanayinde çalışanlarda mide kanser riskinin arttığını destekleyen bulgular vardır (30).

Dünya genelinde mide kanserlerinin yaklaşık %10'unun EBV (*Ebstein-Barr Virus*) ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (31, 32).

A kan grubuna sahip olan bireylerde normal popülasyona göre mide kanseri riskinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (33).

2.2.3. Patoloji

Mide karsinomları mide duvarındaki yayılım derinliğine göre erken mide karsinomu ve ilerlemiş mide karsinomu olarak ikiye ayrılır. Erken mide kanseri, lenf nodu tutulumuna bakılmaksızın malign hücrelerin mukoza ve/veya submukoza içinde sınırlı kaldığı durumdur. İlerlemiş mide karsinomunda ise tümör hücreleri tüm katları aşmış serozaya kadar ilerlemiştir (34).

İlk olarak 1926 yılında Borrmann tarafından yapılan mide kanserinin makroskopik sınıflandırması günümüzde hala güncelliğini korumaktadır (35). Polipoid (tip 1), fungatif (tip

2), ülser (tip 3) ve infiltratif (tip 4) olmak üzere dört tip içeirir (36). Lauren kriterlerine göre ise mide kanserleri intestinal ve diffüz olmak üzere başlıca iki tipe ayrılır (37).

Mide kanseri, en sık olarak antrum ve distal 1/3 mide lokalizasyonunda görülmektedir. Son yıllarda mide antrum ve korpus kanserlerinin sıklığında azalma izlenmiş olup kardiya ve proksimal mide kanserlerinin sıklığında artış olduğu bildirilmiştir. Bunu distal ve orta mide kanserlerindeki azalmanın kardiya kanserlerinde göreceli olarak bir artışa yol açmasına veya gastroözofagial reflünün bir sonucu olarak görülen barret özofagusuna bağlayanlar vardır (38).

Adenokarsinomlar midenin en sık görülen malignitesi olup, tüm mide kanserlerinin %90'ını oluştururlar (39). Gastrik karsinom sınıflaması aşağıdaki tabloda görülmektedir (40).

Tablo 8. Gastrik Karsinom Sınıflaması

WHO (2010)	Lauren (1965)
➤ Papiller adenokarsinom ➤ Tübüler adenokarsinom ➤ Müsinöz adenokarsinom	İntestinal tip
➤ Taşlı yüzük hücreli karsinom ➤ Diğer zayıf koheziv karsinom	Diffüz tip
➤ Mikst karsinom	Tanımlanamayan tip
➤ Adenoskuamöz karsinom ➤ Skuamöz hücreli karsinoma ➤ Hepatoid adenokarsinom ➤ Lenfoid stromalı karsinom ➤ Koryokarsinom ➤ Karsinosarkom ➤ Paryetal hücreli karsinom ➤ Malign rabdoid tümör ➤ Mukoepidermoid karsinom ➤ Paneth hücreli karsinom ➤ İndiferansiye karsinom ➤ Mikst adeno-nöroendokrin karsinom ➤ Endodermal sinüs tümörü ➤ Embriyonel karsinom ➤ Saf gastrik yolk sak tümör ➤ Onkositik adenokarsinom	

2.2.4. Semptom ve Bulgular

Mide kanserleri yüzeysel ve cerrahi olarak kürebl olduklarında genellikle semptom vermezler (1). Mide kanserine bağlı semptomlar sıklıkla ileri evre tümörlerde görülür. Bu sebeple tümörün erken evrede teşhisi genellikle zordur (41). Tümör yaygınlaştıkça hastada, derecesi yemeklerden sonra belirsiz bir şişkinlik ile şiddetli ve sürekli ağrı arasında değişen

sinsi bir üst abdominal rahatsızlık şikayeti başlar. Hafif şiddette mide bulantısı ile anoreksi çok yaygın olsa da, olağan şikayetler arasında yer almaz. İleri aşamalarda kilo kaybı gözlenebilir ve pilor tümörlerinde mide bulantısı ve kusma özellikle belirgindir; disfaji ve erken doyumluk hissi, kardiya yerleşimli yaygın lezyonlardan kaynaklanan temel semptomardır (1). Laboratuvar olarak anemi dışında genellikle dikkat çekici bulgu saptanmaz. Gaytada gizli kan sıkça rastlanan bir bulgudur (41).

2.2.5. Tanı

Mide kanseri taramaları Japonya, Kore ve yüksek insidansa sahip batı ülkelerinde rutin olarak yapılmaktadır (42). Çift kontrastlı grafiler mide ile ilgili şikayetleri olan hastalarda ilk uygulanan yöntemlerden biridir ancak bugün yerini endoskopik incelemelere bırakmıştır. Baryumlu grafi ile gastrointestinal sistemin lümeni değerlendirilmekte, fakat ekstralümenal lezyonlar hakkında bilgi sahibi olmak genellikle mümkün olmamaktadır (41). Endoskopi birçok kişi tarafından mide kanseri için en sensitif ve spesifik tanı testi olarak kabul edilir. Yüksek çözünürlüklü endoskopi ile mukozal yüzeyin yapı, renk ve kabarıklığında erken mide kanseri düşündürülen küçük değişiklikleri tespit etmek mümkündür (43). Ancak yöntem endoskopi yapan hekimin yeteneğine ve gastroskopi cihazının varlığına bağlıdır (44). Endoskopik ultrasonografi (EUS), TNM evreleme sisteminin T ve N durumuna karşılık gelen tümör yayılım derinliği ve bölgesel nodal tutulum konusunda kanıt sağlayan, minimal girişimsel nitelikte gerçek zamanlı bir görüntüleme yöntemidir (45). Mide kanseri tanısı koyulduktan sonra preoperatif değerlendirmede dinamik bilgisayarlı tomografi erken dönemde kullanılmaktadır. BT ile metastazın tanımlanmasıyla hastalar gereksiz cerrahi işlemlerden korunmuş olurlar (46).

2.2.6. Evreleme

Mide kanseri için yaygın olarak kullanılan evreleme sistemi en son 2010 yılında Amerikan Birleşik Kanser Komitesi tarafından yayınlanan TNM evreleme sistemidir (47). Mide kanserinde TNM tanımları aşağıdaki tabloda görülmektedir (14).

Tablo 9. Mide Kanserinde TNM Tanımları

Primer Tümör (T)	
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör bulgusu yok
Tis	İnsitu karsinom, lamina propria invazyonu yok
T1	Lamina propia, muskularis mukoza, submukoza invazyonu
T1a	Lamina propia, muskulari mukoza invaze
T1b	Submukoza invazyonu
T2	Muskularis propriaya invaze tümör
T3	Visseral periton ya da çevre yapılara invaze olmadan subserozal bağ dokusuna infiltre tümör *
T4	Serozaya (Visseral periton) veya komşu dokuya invaze
T4a	Serozaya (Visseral periton) invaze tümör
T4b	Komşu dokuya invaze tümör
Lenf nodu (N)	
NX	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Metastazlı lenf nodu sayısı 1-2
N2	Metastazlı lenf nodu sayısı 3-6
N3	Metastazlı lenf nodu sayısı 7 ve daha fazla
N3a	Metastazlı lenf nodu sayısı 7-15
N3b	Metastazlı lenf nodu sayısı 16 ve daha fazla
Uzak Metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

* Komşu dokular dalak, transvers kolon, karaciğer, diyafram, pankreas, karın duvarı, böbrek, ince bağırsak, retroperitondur. Tümör muskuler propia penetre edip gastrokolik, gastrohepatik ligamanlara doğru uzanabilir. Eğer visseral periton sağlamısa T3, omentum ve gastrik ligamanları örten visseral periton perfora olursa T4 tümör olarak değerlendirilir.

Mide kanserinde TNM Evreleme Sistemi aşağıdaki tabloda görülmektedir (14).

Tablo 10. Mide kanserinde TNM Evreleme Sistemi

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1	N0	M0
Evre IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
Evre IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
Evre IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
Evre IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
Evre IIIB	T4b	N0	M0
	T4b	N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
Evre IIIC	T4b	N2	M0
	T4b	N3	M0
	T4a	N3	M0
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

2.2.7. Tedavi

Kemoterapi ve radyoterapi alanlarındaki gelişmelere rağmen mide kanserinde iyileşme şansı ancak küratif cerrahi rezeksiyon ile mümkündür. Küratif rezeksiyon, peritoneal ve uzak organ metastazı olmayan hastalarda patolojik metastaz yapmış lenf bezlerinin tamamının, mideyle beraber ve temiz cerrahi sınırlarla çıkarılmasıdır (38). Yapılan bir çalışmaya göre mide kanserinde genişletilmiş lenf disseksiyonu yapmaya gerek yoktur. Ancak yapılan değerlendirmelerde karaciğer metastazı veya peritoneal yayılım yoksa uygulanacak genişletilmiş lenf nodu disseksiyonunun ilave bir morbidite ve mortaliteye neden olmaksızın hastanın yaşam süresini ve yaşam kalitesini artırdığı bildirilmektedir (48).

Gastrik adenokarsinom göreceli olarak radyoterapiye rezistan bir tümördür. Tam rezeksiyondan sonra tek başına radyoterapi sağkalımda bir artış sağlamamaktadır. Radyoterapi ile kombinasyon halinde 5-florourasil uygulandığında sağkalımda bir artış sağlanmıştır (1).

İlerlemiş mide kanseri olan hastalara kemoterapi uygulanması ile vakaların % 30-50'sinde kısmi yanıtlar elde edilmiştir. Bu tip ilaç kombinasyonları genellikle epirubisin ve infüzyonla verilen 5-fluorouracil ya da irinotekan ile kombinasyon halinde sisplatini kapsamaktadır. Mide kanserinin tam rezeksiyonunu takiben tek başına adjuvan kemoterapinin kullanılması, sağkalımı yalnızca minimal düzeyde arttırmıştır. Diğer yandan adjuvan ve neoadjuvan kemoterapi ve ameliyat sonrası radyoterapi ile kombine kemoterapi uygulaması nüks oranını düşürmekte ve sağkalımı arttırmaktadır (1).

Lokalize yüksek evreli lenfomalı hastalarda, subtotal gastrektomi sonrasında kombine kemoterapi uygulamaları ile beş yıllık sağkalım oranları %40-60 olarak saptanmıştır. Radyoterapinin rolü tanımlanmamıştır; çünkü çoğu nüks uzak yerlerde meydana gelmektedir (1).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Zaman, Örnek Seçimi ve İncelenen Değişkenler

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 01 Ocak 2010 ile 31 Aralık 2015 tarihleri arasında ayaktan ve/veya yatarak takip edilip, histopatolojik olarak özofagus ve mide kanseri tanısı almış olan hastalar çalışmaya alındı. Patoloji kliniğine ait kayıtlar incelenerek belirtilen tarihler arasında endoskopik olarak özofagus biyopsisi yapıp malignite tanısı almış olan hastalar ile endoskopik mide biyopsisi sonrası mide kanseri tanısı alarak total/subtotal gastrektomi yapılmış olan hastalar değerlendirildi. Öncesinde kemoterapi ya da radyoterapi almış olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Bu çalışmada hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet vs.), yaşadıkları yer, tümör yerleşimi, patolojik değerlendirme sonuçları, metastaz varlığı gibi bilgiler hastane otomasyon sisteminden elde edildi. Hastaların hayatta olup olmadıkları bilgilerine ve eksitus tarihlerine ise Sağlık Bakanlığı Ölüm Bildirim Sistemi (ÖBS)'nden TC kimlik numarası ile MERNİS üzerinden sorgulanarak ulaşıldı. Toplam sağkalım süresi tanı anından ölüm anına kadar olan süre olarak alındı.

Mide kanserli hastaların evrelemesi Amerikan Birleşik Kanser Komitesi tarafından yayınlanan TNM evreleme sistemi kullanılarak yapıldı.

3.2. İstatiksel Analizler

Verilerin analizinde SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Veriler sayı, yüzde, ortanca, ortalama, standart sapma ve standart hata olarak sunulmuştur. Tüm verilerin yaşam analizinde Kaplan-Meier yaşam analizi; cinsiyet, histopatolojik tip, tümör yerleşimi gibi parametrelere göre yaşam analizinin sonuçlarının karşılaştırılmasında Kaplan-Meier yaşam analizi ve Log Rank testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamızda Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 01 Ocak 2010 ile 31 Aralık 2015 tarihleri arasında ayaktan ve/veya yatarak takip edilip, histopatolojik olarak özofagus ve mide kanseri tanısı almış olan hastalar değerlendirildi.

Özofagus kanseri tanılı 271 hasta ve mide kanseri tanılı 352 hasta olmak üzere toplam 623 kişi değerlendirmeye alınmış olup; tek merkezli, retrospektif çalışma yapıldı.

Çalışmamıza dahil olan özofagus kanserli hastaların 267'si (%98,5) Doğu Anadolu Bölgesi'nde yaşamaktaydı.

Çalışmaya alınan özofagus kanserli hastaların 126'sı (%46,5) erkek, 145'i (%53,5) kadındı. Erkek/kadın oranı 0,8/1 olarak tespit edildi.

Özofagus kanserli hastalarda ortalama yaş $63 \pm 13,2$ (30-93)'tü. Erkeklerde ortalama yaş $62,8 \pm 13,5$ (30-93), kadınlarda ise $63,2 \pm 12,9$ (33-88) idi (Tablo 11).

Tablo 11. Özofagus Kanserli Hastaların Cinsiyetlerine Göre Yaş Dağılımı

Cinsiyet	Hasta Sayısı	Minimum Yaş	Maksimum Yaş	Ortalama Yaş	Standart Sapma
Erkek	126	30	93	62,8	13,5
Kadın	145	33	88	63,2	12,9
Toplam	271	30	93	63	13,2

Özofagus kanserli hastaların 13'ü (%4,8) dördüncü dekatta, 30'u (%11,1) beşinci dekatta, 64'ü (%23,6) altıncı dekatta, 69'u (%25,5) yedinci dekatta, 67'si (%24,7) sekizinci dekatta, 26'sı (%9,6) dokuzuncu dekatta ve ikisi (%0,7) onuncu dekattaydı (Tablo 12).

Tablo 12. Özofagus Kanserli Olguların Yaş Gruplarına Göre Sayısal Dağılımı

Yaş aralığı	Hasta sayısı	%
30-39	13	4,8
40-49	30	11,1
50-59	64	23,6
60-69	69	25,5
70-79	67	24,7
80-89	26	9,6
90-99	2	0,7
Toplam	271	100,0

Yapılan histopatolojik incelemede, özofagus kanserli 271 hastadan 210'unda (%77,5) yassı hücreli karsinom, 43'ünde (%15,9) adenokarsinom, 12'sinde (%4,4) adenoskuamöz karsinom, dördünde (%1,5) nöroendokrin karsinom ve ikisinde (%0,7) diğer türler (granüler hücreli tümör ve mezenkimal tümör) tespit edildi (Tablo 13).

Özofagus kanserli hastalarda histopatolojik tiplere göre sağkalıma bakıldığında anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,6$).

Tablo 13. Özofagus Kanserinde Histopatolojik Tiplere Göre Sıklık

Histopatolojik tip	Hasta Sayısı	%
Yassı hücreli karsinom	210	77,5
Adenokarsinom	43	15,9
Adenoskuamöz karsinom	12	4,4
Nöroendokrin karsinom	4	1,5
Diğer	2	0,7
Total	271	100

Özofagus kanserli hastaların tümör yerleşimlerine bakıldığında olguların 10'unda (%3,6) tümör lokalizasyonu veri yetersizliği nedeniyle belirlenemedi. Tümör, hastaların 187'sinde (%69) özofagusun alt 1/3'üne, 49'unda (%18,1) özofagusun orta kısmına ve 11'inde (%4,1) özofagusun üst 1/3'üne yerleşmişti. Hastaların 14'ünde (%5,2) ise özofagusun orta ve alt 1/3 kısmı birlikte tutulmuştu (Tablo 14).

Özofagus kanserli hastalarda tümör yerleşimine göre sağkalıma bakıldığında gruplar arasında anlamlı fark görülmedi (p=0,1)

Tablo 14. Özofagus Kanserinde Tümör Yerleşimine Göre Sıklık

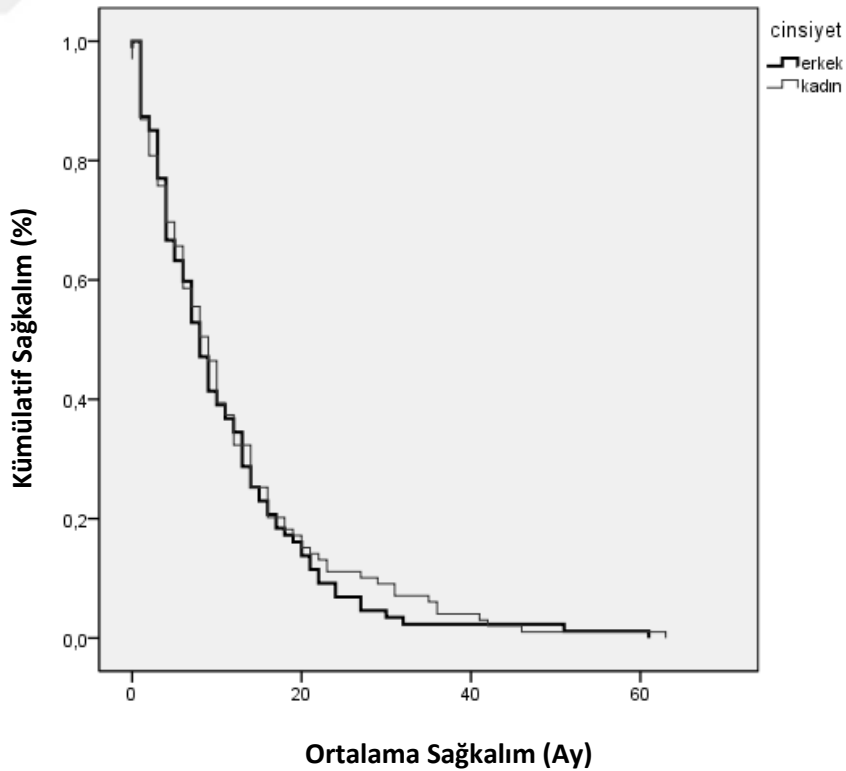
Tümör Yerleşimi	Hasta Sayısı	%
Bilinmiyor	10	3,6
Alt 1/3	187	69
Orta	49	18,1
Orta-alt	14	5,2
Üst 1/3	11	4,1
Total	271	100,0

Histopatolojik olarak verifikasyon yapılmamış olsa da, PET ve/veya BT görüntülemelerinde metastatik lezyonlar raporlanmış olan hastalar metastatik olarak kabul edildi. Görüntüleme yöntemlerinden yola çıkılarak yapılan araştırmada özofagus kanserli hastaların 153'ünde (%56,4) metastaz izlenmedi, 65 (%23,9) hastada veri yetersizliğinden dolayı hastalığın metastatik olup olmadığı tespit edilemedi. Hastaların 21'inde (%7,7) akciğer, 10'unda (%3,7) karaciğer, dördünde (%1,5) kemik, üçünde (%1,1) ise sürrenal bezde metastaz tespit edildi. Geri kalan 15 (%5,5) hastada ise akciğer, karaciğer, kemik ve sürrenal tutulumların farklı kombinasyonları mevcuttu (Tablo 15).

Tablo 15. Özofagus Kanserinde Metastaz Yerlerine Göre Hastaların Dağılımı

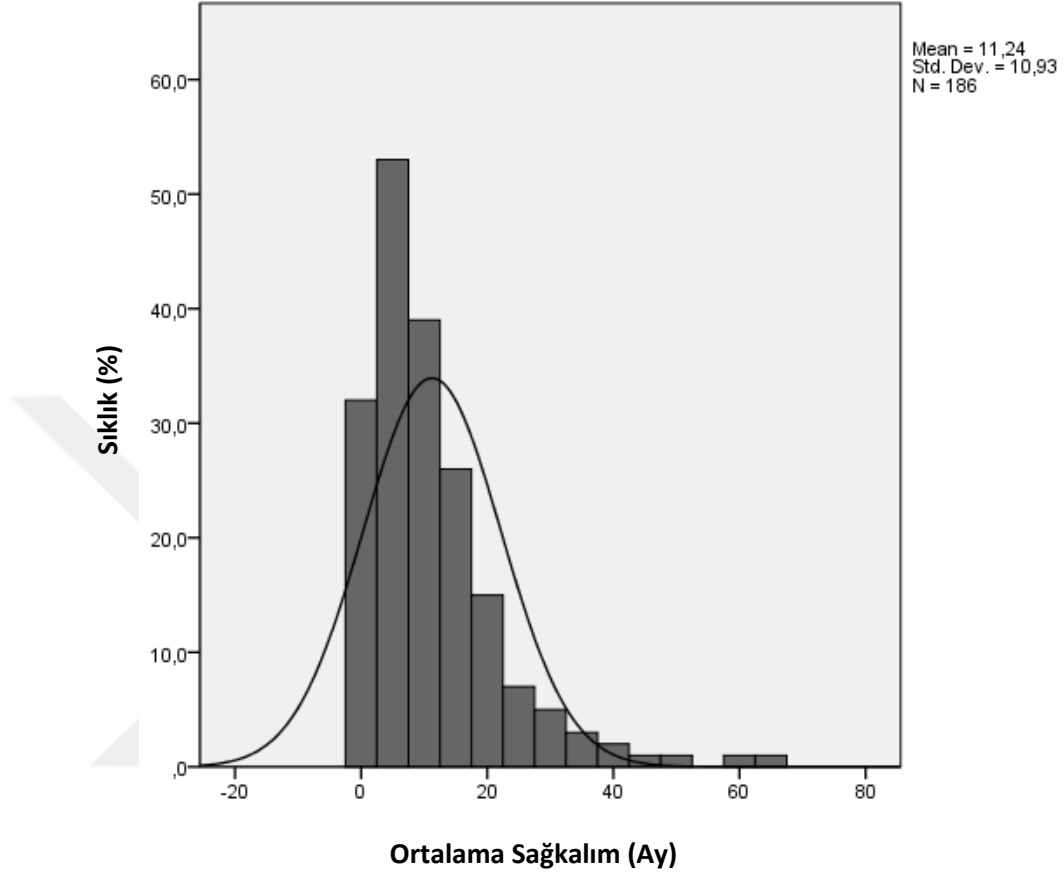
Metastaz yeri	Hasta Sayısı	%
Metastaz yok	153	56,4
Bilinmiyor	65	23,9
Akciğer	21	7,7
Karaciğer	10	3,7
Kemik	4	1,5
Sürrenal	3	1,1
Diğer	15	5,5
Total	271	100,0

Özofagus kanserli 271 hastadan 85'i hayattaydı. Erkek hastaların 87'si (%69), kadın hastaların 99'u (%68,3) vefat etmişti.



Şekil 1. Özofagus Kanserli Hastalarda Cinsiyete Göre Kaplan-Meier Genel Sağkalım Grafiği

Sağkalım değerlendirilmede verilerin normal dağılıma uyup uymadığı histogram grafiği ile test edildi.



Şekil 2. Özofagus Kanserli Hastaların Ortalama Sağkalım Dağılım Grafiği

Özofagus kanserli hastaların ortalama sağkalım süresi $11,2 \pm 10,9$ (0-63) ay olarak bulundu. Cinsiyete göre değerlendirildiğinde erkeklerde ortalama sağkalım $10,7 \pm 10,3$ ay, kadınlarda $11,6 \pm 11,4$ ay idi.

Özofagus kanserli hastalarda ortalama sağkalım açısından cinsiyetler arasında anlamlı fark izlenmedi ($p=0,5$).

Çalışmaya dahil edilen 352 mide kanserli hastanın 228'i (%64,8) erkek, 124'ü (%35,2) kadındı. Erkek/kadın oranı 1,8/1 olarak tespit edildi.

Mide kanserli hastalarda ortalama yaş $64,6 \pm 11,5$ (24-92)'tü. Erkeklerde ortalama yaş $65,1 \pm 11,3$ (24-87), kadınlarda ise $63,6 \pm 11,8$ (33-92) idi (Tablo 16).

Tablo 16. Mide Kanserli Hastaların Cinsiyetlerine Göre Yaş Dağılımı

Cinsiyet	Hasta Sayısı	Minimum Yaş	Maksimum Yaş	Ortalama Yaş	Standart Sapma
Erkek	228	24	87	65,1	11,3
Kadın	124	33	92	63,6	11,8
Toplam	352	24	92	64,6	11,5

Mide kanserli hastaların bir tanesi (%0,3) üçüncü dekatta, dokuzu (%2,6) dördüncü dekatta, 25'i (%7,1) beşinci dekatta, 60'ı (%17) altıncı dekatta, 134'ü (%38,1) yedinci dekatta, 92'si (%26,1) sekizinci dekatta, 30'u (%8,5) dokuzuncu dekatta ve bir tanesi de (%0,3) onuncu dekattaydı (Tablo 17).

Tablo 17. Mide Kanserli Hastaların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

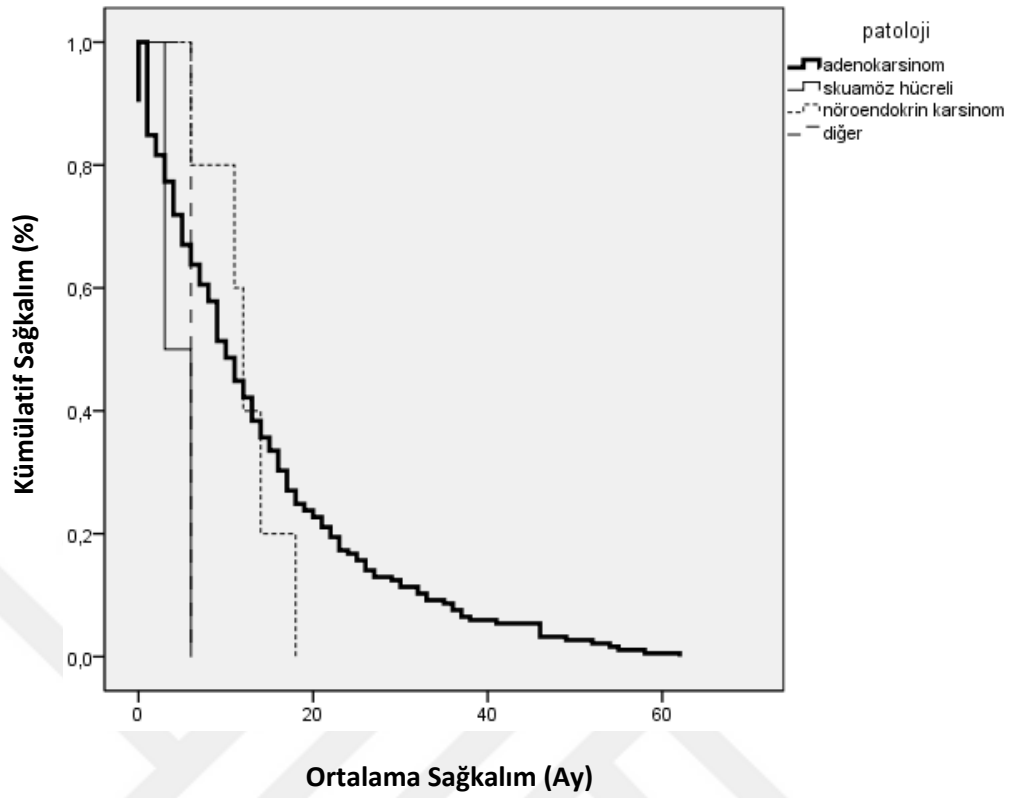
Yaş aralığı	Hasta sayısı	%
20-29	1	0,3
30-39	9	2,6
40-49	25	7,1
50-59	60	17
60-69	134	38,1
70-79	92	26,1
80-89	30	8,5
90-99	1	0,3
Toplam	352	100,0

Yapılan histopatolojik incelemede, mide kanserli 352 hastadan 326'sında (%92,6) adenokarsinom, 11'inde (%3,1) GIST(gastrointestinal stromal tümör), 10'unda (%2,8) nöroendokrin tümör, ikisinde (%0,6) yassı hücreli karsinom, ikisinde (%0,6) diğer türler (yolk salk tümörü ve lenfoepitelyoma benzeri karsinom) ve birinde (%0,3) non-hodgkin lenfoma tespit edildi (Tablo 18).

Mide kanserli hastalarda sağkalıma bakıldığında histopatolojik tipler arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,3$).

Tablo 18. Mide Kanserinde Histopatolojik Tiplere Göre Sıklık

Histopatolojik tip	Sıklık	%
Adenokarsinom	326	92,6
GIST	11	3,1
Nöroendokrin tümör	10	2,8
Yassı hücreli karsinom	2	0,6
Diğer	2	0,6
Non-hodgkin lenfoma	1	0,3
Total	352	100,0



Şekil 3. Mide Kanserli Hastalarda Histopatolojik Tiplere Göre Kaplan-Meier Sağkalım Eğrisi

Mide kanserli hastaların tümör yerleşimlerine bakıldığında olguların 12'sinde (%3,4) tümör lokalizasyonu veri yetersizliği nedeniyle belirlenemedi. Tümör, hastaların 154'ünde (%43,8) korpus, 72'sinde (%20,5) kardiya, 52'sinde (%14,8) antrum, dokuzunda (%2,6) pilora yerleşmişti; 26 (%7,4) hastada kardiya ve korpus, 17 (%4,8) hastada ise antrum ve korpus birlikte tutulmuştu. Hastaların 10'unda (%2,8) ise korpus, kardiya, antrum ve pilor farklı kombinasyonlar şeklinde tutulmuştu. Bunlar içinde üç hastada diffüz tutulum (linitis plastica) mevcuttu (Tablo 19).

Mide kanserli hastalarda tümör yerleşimine göre sağkalımda anlamlı fark yoktu ($p=0,4$).

Tablo 19. Mide Kanserinde Tümör Yerleşimine Göre Sıklık

Tümör Yerleşimi	Hasta Sayısı	%
Korpus	154	43,8
Kardiya	72	20,5
Antrum	52	14,8
Kardiya-korpus	26	7,4
Antrum-korpus	17	4,8
Pilor	9	2,6
Bilinmiyor	12	3,4
Diğer	10	2,8
Total	352	100,0

Mide kanserli hastalar evreleme bakımından araştırıldığında metastaz açısından kayıtlı görüntülemeleri incelendi. PET ve/veya BT’de metastaz düşündüren lezyonlar raporlanmış olan hastalar histopatolojik olarak verifikasyon yapılmamış olmasına rağmen metastatik olarak kabul edildi. Patolojik olarak non-hodgkin lenfoma tanısı olmuş olan bir hasta evrelendirmeye alınmadı.

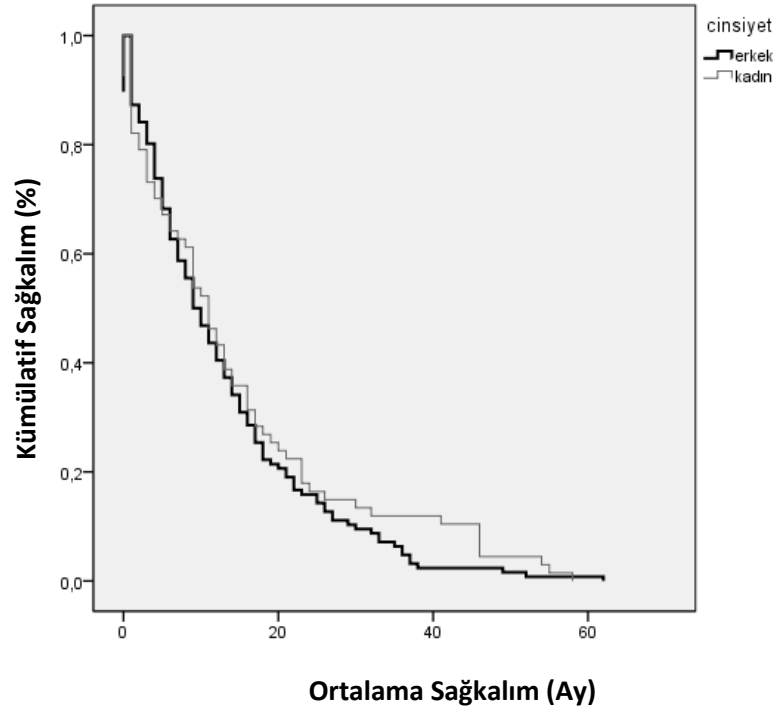
Veri yetersizliği nedeniyle mide kanserli hastaların 106’sının (% 30,1) evrelemesi yapılamadı; 20 (%5,6) hasta Evre IA, 12 (%3,4) hasta Evre IB, beş (%1,4) hasta Evre IIA, 25 (%7,1) hasta Evre IIB, 18 (%5,1) hasta Evre IIIA, 32 (%9,1) hasta Evre IIIB, 68 (%19,3) hasta Evre IIIC ve 65 (%18,5) hasta Evre IV olarak tespit edildi (Tablo 20).

Mide kanserli hastaların 24’ünde (%6,8) T evrelemesinde tümör T1 evresindeydi. Bunlardan üç hastanın görüntülemelerinde metastaz raporlanmıştı. Kalan 21 hasta (%5,9) erken evre mide kanseri olarak kabul edildi.

Tablo 20. Mide Kanserli Hastaların Evrelere Göre Dağılımı

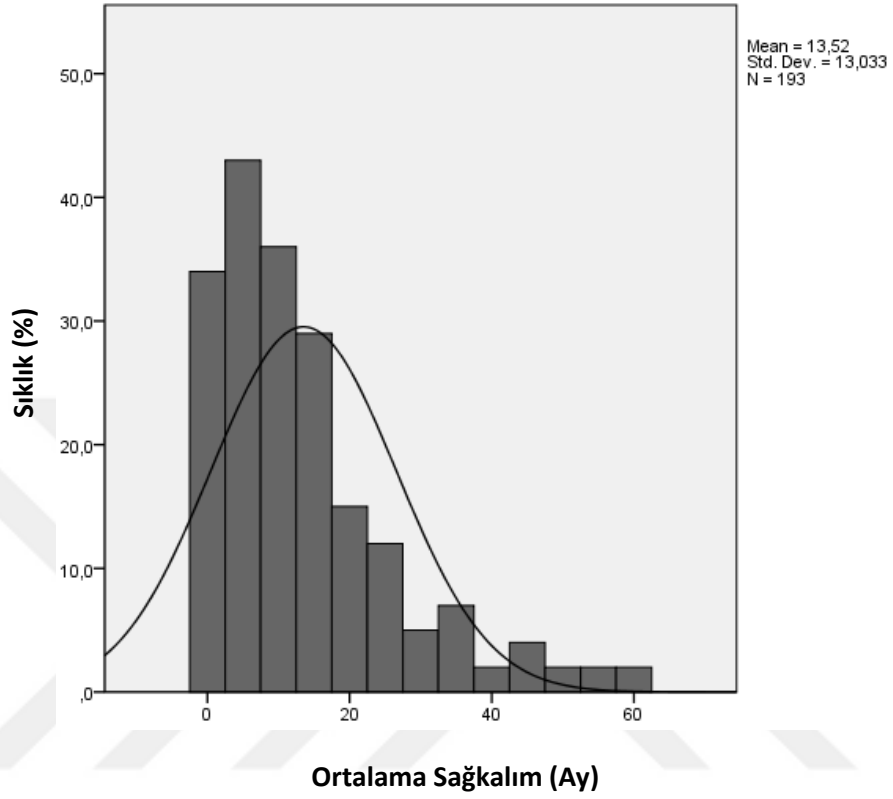
Evre	Hasta Sayısı	%
Bilinmiyor	106	30,1
Evre IA	20	5,6
Evre IB	12	3,4
Evre IIA	5	1,4
Evre IIB	25	7,1
Evre IIIA	18	5,1
Evre IIIB	32	9,1
Evre IIIC	68	19,3
Evre IV	65	18,5
Total	351	99,6

Mide kanserli 352 hastadan 158'i hayattaydı. ÖBS üzerinde kaydı bulunmayan yurt dışından gelmiş olan bir hastanın son durumu hakkında bilgi edinilemedi. Erkek hastaların 126'sı (%55,2), kadın hastaların ise 67'si (%54) vefat etmişti.



Şekil 4. Mide Kanserli Hastalarda Cinsiyete Göre Kaplan-Meier Genel Sağkalım Eğrisi

Sağkalım değerlendirilmede verilerin normal dağılıma uyup uymadığı histogram grafiği ile test edildi.



Şekil 5. Mide Kanserli Hastaların Ortalama Sağkalım Dağılım Grafiği

Mide kanserli hastaların ortalama sağkalım süresi $13,5 \pm 13$ (0-62) ay olarak bulundu. Cinsiyete göre değerlendirildiğinde erkeklerde ortalama sağkalım $12,8 \pm 11,8$ ay, kadınlarda $14,7 \pm 15$ ay idi.

Mide kanserli hastalarda ortalama sağkalım açısından cinsiyetler arasında anlamlı fark izlenmedi ($p=0,3$).

Tablo 21. Özofagus ve Mide Kanserli Hastalarda Çeşitli Parametrelerin Log-Rank Testi Sonuçları

	P Değeri	
	Özofagus Kanseri (n=186)	Mide Kanseri (n=194)
Histopatolojik Tip	0,6	0,3
Tümör Yerleşimi	0,1	0,4
Cinsiyet	0,5	0,3

n= vefat etmiş hasta sayısı

5. TARTIŞMA

- Özofagus kanserli 271 hasta ve mide kanserli 352 hasta olmak üzere 623 hasta ile yapmış olduğumuz çalışmada özofagus kanserinde erkek/kadın oranı 0,8/1 idi. Mide kanserinde ise erkek/kadın oranı 1,8/1 olarak tespit edildi.
- Özofagus kanserli hastaların yaş ortalaması $63 \pm 13,2$, mide kanserli hastaların ise $64,6 \pm 11,5$ idi.
- Özofagus kanserinde en sık yerleşim yeri distal kısım, mide kanserinde ise korpus olarak tespit edildi.
- Özofagus kanserli hastalarda en sık görülen histolojik tip yassı epitel hücreli karsinom ve mide kanserli hastalarda en sık görülen histolojik tip adenokarsinom olarak belirlendi.
- Özofagus kanserinde en sık metastaz yeri akciğer olarak tespit edildi. Mide kanserinde en sık tespit edilen evre Evre IIIc olarak belirlendi. Mide kanserli hastaların 24'ünde (%6,8) T evrelemesinde tümör T1 evresinde olup bu hastalardan üçünün görüntülemelerinde metastaz raporlanmıştı. Kalan 21 hasta (%5,9) erken evre mide kanseri olarak kabul edildi.
- Özofagus kanserli hastaların ortalama sağkalım süresi $11,2 \pm 10,9$ (0-63) ay iken mide kanserli hastaların ortalama sağkalım süresi $13,5 \pm 13$ (0-62) ay olarak bulundu.

Özofagus kanseri erkeklerde kadınlara göre daha yaygındır, en sık olarak 50 yaş üstünde ortaya çıkar (1). Özofagus kanserinde risk faktörü olarak cinsiyet faktörünün önemi net değildir. Son çalışmalar hormonal faktörlerin önemli olabileceğini göstermiştir (49). Mide kanserinin görülme sıklığı 30 yaşından sonra artar ve yedinci dekatta pik yapar. Erkek/kadın oranı yaklaşık 2/1'dir (50).

Tamer ve arkadaşlarının 1998-2005 yılları arasında Düzce bölgesinde yapılan üst GIS endoskopi sonuçlarını inceledikleri çalışmada 5551 hastada %3 erkek, %1,6 kadın olmak üzere toplam %2,3 olguda malignite saptanmıştır. Olguların %0,32'si özofagus kaynaklı, %1,99'u mide kaynaklıdır (51). Coşkun ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada Aydın bölgesinde 2009-2014 yılları arasında endoskopi yapıp özofagus kanseri tespit edilen

44 hastada erkek/kadın oranı 1,5/1, mide kanseri tespit edilen 157 hastada ise erkek/kadın oranı 2,4/1 olarak saptanmıştır (50). Uyanıkoğlu ve arkadaşları tarafından yapılan Erzurum yöresinde 2002-2004 ve 2010-2012 yıllarında saptanan özofagus kanserlerinin karşılaştırıldığı çalışmada 2002-2004 yıllarındaki özofagus kanserli erkek ve kadın oranı 1/1, 2010-2012 yıllarındaki özofagus kanserli erkek ve kadın oranı 0,9/1 olarak tespit edilmiştir (17). Albayrak ve arkadaşlarının 2010-2013 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi ve Erzurum Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi'nde endoskopi yapılarak üst gastrointestinal malignite tanısı almış olan 1007 hastanın incelendiği çalışmalarında hem özofagus kanserli hem de mide kanserli hasta gruplarında erkek ve kadın oranı 1,3/1 olarak raporlanmıştır (52). Kotan ve arkadaşlarının Van bölgesinde 1994-2000 yılları arasında özofagus kanseri nedeniyle opere edilen hastaların incelenmiş olduğu çalışmalarında erkek/kadın oranı 0,6/1 olarak bulunmuştur (15). Tuncer ve arkadaşları tarafından 1994-2000 yılları arasında Van gölü havzasında yapılan çalışmada ise özofagus kanseri tanısı alan 207 hastada erkek/kadın oranı 0,6/1, mide kanseri tanısı alan 301 hastada erkek/kadın oranı ise 1,6/1 olarak tesbit edilmiştir (7). Ayar ve arkadaşlarının 2011-2013 yıllarında Bayburt ilinde 1008 hastanın üst gastrointestinal endoskopi sonuçlarının analiz edildiği çalışmalarında dört olguda özofagus kanseri ve beş olguda mide kanseri tespit edilmiştir, malignite tespit edilen bu hastaların tamamının erkek olduğu saptanmıştır (53). Polat ve arkadaşlarının 1992-1999 yılları arasında Erzurum yöresinde mide kanseri tanısı alan hastaları inceledikleri çalışmada erkek/kadın oranı 2,5/1 olarak tespit edilmiştir (54). Şahin ve arkadaşlarının Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi verilerine göre yapmış olduğu, 2005-2009 yılları arasında mide kanseri tanısıyla opere edilen hastaların incelendiği çalışmada erkek/kadın oranı 4,2/1 olarak raporlanmıştır (55). Erikoğlu ve arkadaşlarının 1988-1996 ve 1996-2004 yılları arasında Selçuk Üniversitesi'nde mide kanseri tanısı ile opere edilen hastaların iki grup şeklinde incelendiği çalışmalarında birinci grupta erkek/kadın oranı 1,8/1, ikinci grupta ise 1,6/1'dir (56). Kama ve arkadaşlarının Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi verilerine göre, 1992-2003 yılları arasında mide adenokarsinomu nedeniyle opere edilmiş olan hastaları inceledikleri çalışmalarında erkek/kadın oranı 2,7/1 olarak saptanmıştır (57). Sezer ve arkadaşlarının İzmir Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi verileri ile yapmış olduğu, 1998-2008 yılları arasında mide adenokarsinom tanısı ile takip edilen hastaların incelendiği çalışmada erkek/kadın oranı 3/1'dir (35).

Bizim çalışmamızda özofagus kanseri tanılı hastalar arasında opere edilmiş olanlar da mevcuttu ve mide kanserli hastaların tamamı opere edilmişti. Özofagus kanseri erkeklerde daha sık görülüyor olmasına rağmen çalışmamızda özofagus kanserinde erkek/kadın oranı 0,8/1 idi. Mide kanserinde ise literatüre uygun olarak erkek hasta sayısı daha fazlaydı, erkek/kadın oranı 1,8/1 olarak tespit edildi.

Mide kanseri sağkalım çalışmaları incelendiğinde; yapılan bir çalışmada sağkalımda cinsiyet ile bir fark oluşmadığı tespit edilmiştir (58). Bazı çalışmalarda ise kadınlarda daha iyi bir prognozun olduğu gösterilmiştir (59). Çalışmamızda gerek özofagus kanserli hastalarda gerek mide kanserli hastalarda ortalama sağkalım açısından cinsiyetler arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Coşkun ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada Aydın bölgesinde 2009-2014 yılları arasında endoskopi yapıp malignite tespit edilen hastaların yaş ortalaması $62,18 \pm 12,07$ yıldır (50). Albayrak ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 2010-2013 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi ve Erzurum Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi'nde endoskopi yapılarak üst gastrointestinal malignite (özofagus, mide ve duodenum) tanısı almış olan 1007 hastanın yaş ortalaması $63,0 \pm 13,0$ yıldır (52). Uyanıkoğlu ve arkadaşları tarafından yapılan Erzurum yöresinde 2002-2004 ve 2010-2012 yıllarında saptanan özofagus kanserlerinin karşılaştırıldığı çalışmada birinci dönem özofagus kanserli hastalarda ortalama yaş 60, ikinci dönemde ise 64 yaş olarak tespit edilmiştir (17). Tuncer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada özofagus kanserli hastaların yaş ortalaması $54,7 \pm 12,3$, mide kanserlilerininki ise $54,8 \pm 12$ 'dir (7). Kotan ve arkadaşlarının Van bölgesinde 1994-2000 yılları arasında özofagus kanseri nedeniyle opere edilen hastaların incelenmiş olduğu çalışmalarında ortalama yaş $57,2$ 'dir (15). Şahin ve arkadaşlarının çalışmalarında mide kanserli hastaların yaş ortalaması $63,7 \pm 10,7$ 'dir (55). Erikoğlu ve arkadaşları tarafından iki grup olarak yapılan çalışmada mide kanserli hastaların yaş ortalaması birinci grupta 64,8, ikinci grupta ise 58,6'dır (56). Sezer ve arkadaşlarının çalışmalarında mide kanserli hastaların yaş ortalaması 58,3'tür (35).

Bizim çalışmamızda minimum yaş özofagus kanseri için 33 ve mide kanseri için 24 yaş olmasına rağmen yaş ortalamaları daha önce yapılan çalışmalara benzer olarak bulundu. Özofagus kanserli hastaların yaş ortalaması $63 \pm 13,2$, mide kanserli hastaların ise $64,6 \pm 11,5$ idi.

Özofageal kanserlerin yaklaşık %5'i servikal özofagusta, %20'si orta üçte birlik kısımda ve %75'i alt üçte birlik kısımda ortaya çıkar (1). Uzakdoğuda yapılan bir çalışmada özofagus malignitelerinin %64'ü distal özofagusda saptanmıştır (60). Mide kanseri, en sık olarak antrum ve distal 1/3 mide lokalizasyonunda izlenmektedir. Son yıllarda mide antrum ve korpus kanserlerinin sıklığında azalma görülmesine karşın, kardiya ve proksimal mide kanserlerinde artış olduğu bildirilmektedir (38). Coşkun ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada özofagus tümörlerinin %22,7'si proksimalde, %31,8'i orta özofagusta ve %45,5'i ise distalde tespit edilmiştir. Mide tümörlerinin %36,3'ü kardia, %4,5'i fundus, %40,7'si korpus ve %18,5'i ise antrum yerleşimli bulunmuştur (50). Uyanıkoğlu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada birinci dönem özofagus kanserli hastaların tümör lokalizasyonu değerlendirildiğinde %3'ü proksimal, %43'ü orta, %54'ü distal yerleşimli iken, ikinci dönemde yerleşim değerlendirmesi yapılan 62 vakanın %30' u orta, %70'i distal yerleşimlidir (17). Kotan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada tümör özofagus kanserli hastaların %5,2'sinde servikal, %36,8'inde orta ve %57,8'inde distal yerleşimlidir (15). Tuncer ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada özofagus kanserlerinin %88'i 1/3 alt uç, %6'sı orta bölüm ve %6'sı üst bölüm yerleşimlidir. Mide kanserlerinin ise %36'sı antrum, %21'i özofagokardiyal bileşke, %42'si korpus, %0.7'si fundus ve %4'ü diffüz yerleşimlidir (7). Polat ve arkadaşlarının mide kanserli hastalarla yapmış oldukları çalışmada lezyonlara anatomik lokalizasyonları yönünden bakıldığında yaklaşık yarısının (%52) antrum, diğer yarısının ise korpus ve daha proksimalinde yer aldığı görülmüştür (54). Albayrak ve arkadaşlarının çalışmalarında mide kanserli hastalarda en sık tutulum kardiya ve fundus olarak raporlanmıştır (52). Şahin ve arkadaşlarının çalışmasında ise mide kanserli hastaların %35.7'sinde antrum, %35.7'sinde korpus, %19'unda kardiya ve %9.5'inde tüm mide tutulmuştur (55). Erikoğlu ve arkadaşlarının çalışmalarında birinci grupta tümör yerleşimi %49,5 antrumda, %22,8 korpusta, %14,2 kardiya ve fundustadır; %13 hastada ise diffüz yerleşimli (linitis plastica) olduğu tespit edilmiştir. İkinci grupta ise tümör %41,7 hastada antrumda, %20 hastada korpusta, %25,2 hastada kardiya ve proksimal midede tespit edilmişken, %13 hastada ise diffüz tutulum (linitis plastica) saptanmıştır (56). Sezer ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada tümör yerleşimine bakıldığında en sık yerleşim yerinin %46,7 oranı ile korpus olduğu görülmüştür; tümör %29,6 oranında antrumda, %17,5 oranında kardiya da yerleşmiş ve %5,3 oranında ise tüm mideye yayılmıştır (35). Çelebi ve arkadaşlarının Atatürk Üniversitesi Genel Cerrahi kliniğinde 1987-1998 tarihleri arasında

mide kanseri nedeniyle opere edilen 233 hastanın incelendiği çalışmalarında mide tümörlerinin en sık antrumda yerleştiği saptanmıştır (61).

Çalışmamızda özofagus kanserlerinin %3,6'sında tümör lokalizasyonu veri yetersizliği nedeniyle belirlenememişken, %69'unda özofagusun alt 1/3'ünde, %18,1'inde özofagusun orta kısmında ve %4,1'inde özofagusun üst 1/3'ünde yerleşmişti. Hastaların %5,2'sinde ise özofagusun orta ve alt 1/3 kısmı birlikte tutulmuştu. Çalışmamızda literatüre uygun olarak özofagus kanserinin en sık yerleşim yeri distal kısım olarak tespit edildi. Mide kanserlerinin ise %3,4'ünde tümör lokalizasyonu veri yetersizliği nedeniyle belirlenemedi. Tümör, hastaların %43,8'inde korpus, %20,7'sinde kardiya, %14,8'inde antrum, %2,6'sında pilora yerleşmişti. %7,1 oranında kardiya ve korpus birlikte tutulmuştu. %2,8 oranında ise korpus, kardiya, antrum ve pilor farklı kombinasyonlar şeklinde tutulmuştu.

Kama ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada proksimal yerleşimli mide kanserinde sağkalım sonuçlarının daha kötü olduğu tespit edilmiştir (57). Sezer ve arkadaşlarının çalışmasında antrum yerleşimli tümörlerin en iyi sağkalıma sahip olduğu, tüm mideye yayılmış tümörlerin ise en kötü sağkalıma sahip olduğu saptanmıştır (35). Bizim çalışmamızda ise mide kanserli hastalarda tümör yerleşimine göre sağkalımda anlamlı fark yoktu ($p=0,4$).

Yassı hücreli karsinom özofagus kanserinin en yaygın tipidir (1). Uzakdoğuda yapılan bir çalışma sonuçlarına göre özofageal kanserlerin büyük kısmı (%82) yassı epitel hücreli kanserlerdir (60). Adenokarsinomlar midenin en sık görülen malignitesi olup, tüm mide kanserlerinin %90'ını oluştururlar (39). Coşkun ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada yapılan histopatolojik incelemede, özofagus tümörlerinin %84,1'i squamöz hücreli karsinom, %15,9'u adenokarsinom; mide tümörlerinin %87,9'u adenokarsinom, %3,8'i malign epitelyal tümör, %5,8'i lenfoma, %2,5'i nöroendokrin tümör olarak tespit edilmiştir (50). Uyanıkoğlu ve arkadaşlarının iki dönem şeklinde özofagus kanserli hastaları inceledikleri çalışmalarında birinci dönem hastaların %72'si yassı epitel hücreli kanser, %24'ü adenokanser, %6'sı indifferansiye kanser tanısı almıştır. İkinci dönem biyopsi sonucuna ulaşılabilen hastaların %75'i yassı epitel hücreli kanser, %12'si adenokanser, %8'i indifferansiye kanser, birer hasta papiller adenokanser ve küçük hücreli kanser olarak rapor edilmiştir. Her iki dönemde de en sık görülen kanser yassı epitel hücreli kanser olup, ilk

dönemde adenokanser ikinci döneme göre iki kat fazla saptanmıştır (17). Tuncer ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada özofagus kanserli hastaların histopatolojik incelemesinde; vakaların %80'i yassı epitel hücreli karsinom, %16'sı adenokanser ve %2,8'i sınıflandırılmayan malign tümör tanısı almıştır. Mide kanserli hastaların %93,6'sı adenokanser, %2,3'ü yassı epitel hücreli karsinom, %2,3'ü lenfoma, %0,6'sı karsinoid tümör, %0,9'u ise sınıflandırılmayan malign tümör tanısı almıştır (7). Albayrak ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada özofagus kanseri tanısı alan hastaların histopatolojik tiplerine bakıldığında %75 oranında yassı epitel hücreli karsinom, %23,6 oranında adenokarsinom tespit edilmiştir. Mide kanserli hastaların ise %87,6'sı adenokarsinom olarak raporlanmıştır (52). Polat ve arkadaşlarının mide kanserli hastaları inceledikleri çalışmalarında tümörlerin histopatolojik olarak büyük çoğunluğu (%91) adenokanserdir (54). Şahin ve arkadaşlarının mide kanserli hastaları inceledikleri çalışmalarında patoloji sonuçlarına göre ise %92,4'ü adenokarsinom, %7,1'i taşlı yüzük hücreli karsinom ve %2,3'ü maltoma olarak bulunmuştur (55).

Bizim çalışmamızda yapılan histopatolojik incelemede, özofagus kanserli hastaların %77,5'inde yassı epitel hücreli karsinom, %15,9'unda adenokarsinom, %4,4'ünde adenoskuamöz karsinom, %1,5'inde nöroendokrin karsinom ve %0,7'sinde diğer türler (granüler hücreli tümör ve mezenkimal tümör) tespit edildi. Mide kanserli hastaların ise %92,6'sında adenokarsinom, %3,1'inde GIST(gastrointestinal stromal tümör), %2,8'inde nöroendokrin tümör, %0,6'sında yassı epitel hücreli karsinom, %0,6'sında diğer türler (yolk salk tümörü ve lenfoepitelyoma benzeri karsinom) ve %0,3'ünde de non-hodgkin lenfoma tespit edildi. Literatüre uygun şekilde, çalışmamıza dahil etmiş olduğumuz özofagus kanserli hastalarda en sık görülen histolojik tip yassı epitel hücreli karsinom ve mide kanserli hastalarda en sık görülen histolojik tip adenokarsinom olarak belirlendi. Histopatolojik tiplere göre sağkalıma bakıldığında gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$).

Özofageal kanser direk invazyon, lenfatik yayılım ve hematojen yol ile olmak üzere üç şekilde yayılır. Özofagus kanserli hastalarda en çok metastaz lenf nodlarıdır. Uzak organ metastazları primer tümörün lokalizasyonu ve histolojik tipine göre değişebilir. Türkyılmaz ve arkadaşlarının 2002 ve 2007 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Kliniği'ne başvuran, hematojen uzak organ metastazı olan özofagus kanserli

50 hastanın incelendiği çalışmaları karaciğer %38,7 oranı ile en çok görülen uzak metastaz organıdır. İkinci olarak %33,9 hastada akciğer metastazı tespit edilmiştir (62).

Çalışmamızda görüntüleme yöntemlerinden yola çıkılarak yapılan araştırmada özofagus kanserli hastaların %56,4'ünde metastaz izlenmedi. %23,9 oranında hastada veri yetersizliğinden dolayı hastalığın metastatik olup olmadığı tespit edilemedi. Hastaların %7,7'sinde akciğer, %3,7'sinde karaciğer, %1,5'inde kemik, %1,1'inde sürrenal bezde metastaz tespit edildi. Geri kalan hastalarda ise akciğer, karaciğer, kemik, sürrenal tutulumların farklı kombinasyonları mevcuttu.

Mide kanseri hastalarında prognozün kötü olmasının nedenlerinden biri hastalığın genellikle geç evrede tanı almasıdır (57). Görülme sıklığının fazla olması nedeniyle özel tarama programlarının uygulandığı Japonya'da ise hastalık %40'dan fazla oranda erken evrede yakalanabilmektedir (63). Bunun aksine ülkemizde ve birçok batı ülkelerinde mide kanseriyle ilgili tarama programları bulunmadığından dolayı başvuran hastaların büyük bir kısmında mide kanseri tanısı konulduğunda hastalığın ileri evrede olduğu görülmektedir. Bölgemizde mide kanserli hastaların tedavi için hekime geç başvurdıkları ve hastalığın ileri evrede yakalandığı görülmektedir. Özellikle risk taşıyan ve semptomları olan kişiler başta endoskopi olmak üzere tarama programına alınmalıdır (38). Şahin ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada hastaların büyük bir kısmı (%76,2) ileri evrededir (55). Erikoğlu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada birinci grupta peroperatif bulgulara göre yapılan evrelemede hastaların %3,8'i Evre I'de, %19'u Evre II'de, %36'sı Evre III'te, %41'i ise Evre IV'te tespit edilmiştir. İkinci grupta ise hastaların %4,7'si Evre I'de, %28,8'i Evre II'de, %39,4'ü Evre III'te, %27'si ise Evre IV'te tespit edilmiştir (56). Kama ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada olguların %47'si Evre IV, %31'i Evre III hastalığa sahiptir. Sağkalımın ise hastalık evresi ilerledikçe azalmış olduğu görülmüştür (57). Sezer ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada olguların %10,5'i Evre I, %44,2'si Evre II, %9,9'u Evre III ve %35,4'ü Evre IV olarak tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada lenf nodu metastazı olan hastaların beş yıllık sağkalımları, lenf nodu metastazı olmayanlara göre anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur (35). Selçukbiricik ve arkadaşlarının 2000-2011 yılları arasındaki mide kanserli hastaları incelemiş oldukları çalışmada hastaların %49,3'ü Evre IV ve %24,5'i Evre III hastalığa sahiptir. Bu çalışmada Evre I hastalarda ortalama sağkalım 92 ay iken, metastatik hastalarda 10 ay olarak bulunmuştur (64). Tural ve arkadaşlarının 1999-2010

yılları arasındaki mide kanserli hastaları araştırdıkları çalışmada %25 hasta Evre III ve %50 hasta Evre IV olarak tespit edilmiştir (65). Kaçan ve arkadaşlarının 2009-2011 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Onkoloji kliniğine başvuran non-metastatik mide kanseri tanısı almış 120 hastanın değerlendirildiği çalışmalarında en sık görülen evre %71 oranı ile Evre III olarak belirlenmiştir ve ileri evrenin sağkalımı azalttığı gösterilmiş iken yaş ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (18). Koç ve arkadaşlarının 2000-2009 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde endoskopik olarak tanısı konulmuş ve cerrahi tedavileri yapılmış mide kanserli olguların incelendiği çalışmalarında laparotomi ve/veya gastrektomi yapılmış olan mide kanserli 1006 hastada %5,4 oranında erken evre mide kanseri tespit edilmiştir (66).

Bizim çalışmamızda mide kanserli hastaların veri yetersizliği nedeniyle %30,1'inin evrelemesi yapılamadı. Hastaların %5,6'sı Evre IA, %3,4'ü Evre IB, %1,4'ü Evre IIA, %7,1'i Evre IIB, %5,1'i Evre IIIA, %9,1'i Evre IIIB, %19,3'ü Evre IIIC ve %18,5'i Evre IV olarak tespit edildi. Hastaların % 5,9'unda erken evre mide kanseri tespit edildi. Daha önce yapılmış olan çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da hastalarımızın büyük kısmında hastalık Evre III ve Evre IV olarak saptandı. Evreleri belirlenebilen hastalar içinde %33,5 oranıyla en kalabalık grubu Evre III hasta grubu oluşturuyordu.

Özofagus kanserli çoğu hasta tanıdan sonra bir yıl içinde hayatını kaybeder, hastaların beş yıllık sağkalımı yalnızca %8-20'dir. Bu hastaların büyük bir bölümünde ölümün primer sebebi metastazlardır (11). Türkyılmaz ve arkadaşları tarafından hematojen yolla uzak organ metastazı yapmış olan özofagus kanserli hastaların incelendiği çalışmada ortalama sağkalım 7,3 ay olarak hesaplanmıştır (62). Kotan ve arkadaşlarının özofagus kanseri nedeniyle opere edilmiş olan hastaları inceledikleri çalışmada mortalite %10,5 olarak bulunmuştur (15).

Bizim çalışmamızda özofagus kanserli hastaların opere ya da metastatik olup olmadığına bakılmaksızın sağkalım araştırıldı. Mortalite %68,6, ortalama sağkalım süresi $11,2 \pm 10,9$ (0-63) ay olarak bulundu.

Mide kanseri, prognozu kötü olan ve ileri evrelerde tespit edildiği zaman kür ihtimali olmayan bir kanser türüdür (56). Sezer ve arkadaşlarının çalışmalarında hastaların %46,6'sının ortalama sağkalımının bir yıldan az olduğu saptanmıştır (35).

T.C.Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu'na ait 2009 kanser istatistikleri verilerine göre mide kanseri ortalama sağkalım süresi 21,5 (20,6-22,5) ay olarak raporlanmıştır (19).

Bizim çalışmamızda mide kanserli 352 hastadan 158'i hayattaydı. Mide kanserli hastaların ortalama sağkalım süresi $13,5 \pm 13$ (0-62) ay olarak bulundu.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Çalışmamızda 271 özofagus kanseri ve 352 mide kanseri tanılı toplam 623 kişi değerlendirmeye alındı.
- Özofagus kanserli hastaların 126'sı (%46,5) erkek, 145'i (%53,5) kadın ve mide kanserli hastaların 228 (%64,8)'i erkek, 124 (%35,2)'ü kadındı.
- Özofagus kanserli hastalarda ortalama yaş $63 \pm 13,2$ (30-93) olarak tespit edildi. Erkeklerde ortalama yaş $62,8 \pm 13,5$ (30-93), kadınlarda $63,2 \pm 12,9$ (33-88) idi.
- Mide kanserli hastalarda ortalama yaş $64,6 \pm 11,5$ (24-92) olarak tespit edildi. Erkeklerde ortalama yaş $65,1 \pm 11,3$ (24-87), kadınlarda ise $63,6 \pm 11,8$ (33-92) idi.
- Yapılan histopatolojik incelemede özofagus kanserli hastalarda en sık görülen tip %77,5 oranı ile yassı hücreli karsinom ve mide kanserli hastalarda en sık görülen tip ise %92,6 oranıyla adenokarsinomdu.
- Özofagus kanserinde en sık yerleşim yeri özofagusun alt 1/3'lük kısmı iken mide kanserinde ise korpus olarak saptandı.
- Özofagus kanserli hastaların %23,9'u metastaz açısından değerlendirilemezken, %19,5'i metastatik ve en sık metastaz yeri akciğerdi.
- Mide kanserli hastaların %30,1'i metastaz açısından değerlendirilemezken, %18,5'i metastatik yani Evre IV olarak tespit edildi. Evresi değerlendirilebilen mide kanserli hastalar içinde en sık tespit edilen evre ise Evre IIIc idi.
- Mide kanserli hastaların 24'ünde (%6,8) T evrelemesinde tümör T1 evresindeydi. Bunlardan üç hastanın görüntülemelerinde metastaz raporlanmıştı. Kalan 21 hasta (%5,9) erken evre mide kanseri olarak kabul edildi.
- Sağkalım açısından değerlendirildiğinde özofagus kanserli hastaların ortalama sağkalım süresi $11,2 \pm 10,9$ (0-63) ay iken mide kanserli hastaların ortalama sağkalım süresi $13,5 \pm 13$ (0-62) ay olarak bulundu.
- Hem özofagus kanserli hastalarda hem de mide kanserli hastalarda cinsiyetin, tümör yerleşiminin ve histopatolojik tipin sağkalımda anlamlı fark oluşturmadığı görüldü.

Özofagus ve mide kanserleri ülkemizde sıkça görülen kanserler arasındadır. Özellikle bölgemizde her iki kanser türü de sıkça görülmektedir. Mide kanserli hastaların yalnızca %5,9'unda erken evre mide kanseri tespit edilmiş olması vakaların önemli bir kısmının ileri evrede tanı aldığını göstermektedir.

Doktora geç başvurma nedeni ile tanı gecikmesi sonucu vakaların çoğu ileri evrede tespit edilmektedir. Toplumun ve özellikle birinci basamak sağlık çalışanlarının özofagus ve mide kanserleri için risk oluşturabilecek durumlar açısından bilinçlendirilmesi ve malignite düşündürebilecek semptomlar yönüyle aydınlatılması adına daha etkin çalışmalar yapılabilir. Risk faktörü taşıyan hastaların tarama programlarına alınması ve dispeptik yakınması olan hastalarda erken dönemde üst endoskopik inceleme yapılması erken tanıda oldukça önemlidir.

Sonuç olarak ülkemizde de sık görülen ve yüksek mortaliteye sahip özofagus ve mide kanserlerinin erken tanısına yönelik ileriki zamanlarda ulusal tarama programları uygulanması düşünülebilir. Japonya'da olduğu gibi ülkemizde de endoskopik kitle taramaları ile özofagus ve mide kanserlerinin erken evrede tespit edilmesi, ülkemizin özellikle Kuzeydoğu Anadolu bölgesinde sık görülen kanser ölümlerini önemli oranda azaltacaktır.

KAYNAKLAR

1. Mayer RJ. Upper Gastrointestinal Tract Cancers. In: Kasper DL, editor. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th ed: McGraw-Hill Education; 2015. p532-7.
2. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012: [İnternet] World Health Organization; [Erişim tarihi: 05 Şubat 2017]. Web sayfası: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
3. Tuncer İ, Topçu N, Uğraş S, ve ark. Van Gölü Havzasında Gastrointestinal Kanserlerin Dağılımı; 1002 Olgunun Analizi. T Klin J Gastroenterohepatol 2003;14(3):161-6.
4. Yalcin S. Gastric cancer in Turkey—a bridge between West and East. Gastrointest Cancer Res 2009;3(1):29-32.
5. D'Journo XB, Thomas PA. Current management of esophageal cancer. J Thorac Dis 2014;6(2):253-64.
6. Mao WM, Zheng WH, Ling ZQ. Epidemiologic risk factors for esophageal cancer development. Asian Pac J Cancer Prev. 2011;12(10):2461-6.
7. Tuncer İ, Uygan İ, Kösem M, ve ark. Van ve çevresinde görülen üst gastrointestinal sistem kanserlerinin demografik ve histopatolojik özellikleri. Van Tıp Dergisi 2001;8(1):10-3.
8. Aytuğ N. Özofagus Hastalıkları. İçinde: Sivri B, editor. İç Hastalıkları. 3th ed. 2012. s306-8.
9. Donohoe C, Doyle S, McGarrigle S, et al. Role of the insulin-like growth factor 1 axis and visceral adiposity in oesophageal adenocarcinoma. Br J Surg 2012;99(3):387-96.
10. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RF, Theise ND. WHO classification of tumours of the digestive system. 4th ed. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RF, Theise ND, editors. Lyon: World Health Organization; 2010.
11. Türkyılmaz A, Aydın Y. Özofagus Hastalıklarında Tanısal Teknikler.2011 [Erişim Tarihi: 05 Şubat 2017]. Web Sayfası: <http://www.toraks.org.tr/uploadFiles/book/file-/131201218424-24253.pdf>
12. Eroğlu A, Türkyılmaz A, Aydın Y, et al. Current management of esophageal perforation: 20 years experience. Dis Esophagus 2009;22(4):374-80.
13. Yuan S, Yu Y, Chao KC, et al. Additional value of PET/CT over PET in assessment of locoregional lymph nodes in thoracic esophageal squamous cell cancer. J Nucle Med 2006;47(8):1255-9.

14. Compton CC, Byrd DR, Garcia-Aguilar J, et al. AJCC Kanser Evreleme Atlası. 7th ed. S E, editor: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013.
15. Kotan Ç, Kisli E, Sönmez R, et al. Özofagus kanserinin cerrahi tedavisinde deneyimimiz: 57 olgunun analizi. Van Tıp Dergisi 2001;8(2):54-60.
16. Ürün Y, Akbulut H. Özofagus Kanserinde İndüksiyon ve Adjuvan Tedavi. 2013 [Erişim Tarihi: 5 Şubat 2017]. Web Sayfası: <http://www.toraks.org.tr/uploadFiles/book/file-/1042013132254-4752.pdf>
17. Uyanıkoğlu A, Binici DN, Coşkun M. Erzurum yöresi 2002-2004 ve 2010-2012 yıllarında saptanan özofagus kanserlerinin karşılaştırılması. Endoskopi Dergisi 2014;22(1):4-7.
18. Kaçan T, Babacan NA, Kılıçkap S, et al. Non-metastatik mide kanserli olgularda prognostik faktörler. Cumhuriyet Med J 2013;35(3):326-31.
19. Türkiye Kanser İstatistikleri: T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu; 2014. [Erişim Tarihi: 9 Ocak 2017]. Web Sayfası: http://kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik-/2009kanseraporu.pdf.
20. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. CA: Cancer J Clin 2011;61(2):69-90.
21. Bollschweiler E, Berlth F, Baltin C, et al. Treatment of early gastric cancer in the Western World. World J Gastroenterol 2014;20(19):5672-8.
22. Faria GR, Pinto-de-Sousa J, Preto JR, et al. Three decades of clinical-pathological trends in gastric cancer: prospective data from a Portuguese hospital. Int J Surg 2013;11(6):472-6.
23. Göral V. Mide Kanserinde Etyopatogenezi. Güncel Gastroenteroloji 2015;19(1):48-56.
24. Zabaleta J. MicroRNA: a bridge from H. pylori infection to gastritis and gastric cancer development. Front Genet 2012;3:294.
25. Xu G, Song P, Reed P. The relationship between gastric mucosal changes and nitrate intake via drinking water in a high-risk population for gastric cancer in Moping county, China. Eur J Cancer Prev 1992;1(6):437-44.
26. Buiatti E, Palli D, Decarli A, et al. A case-control study of gastric cancer and diet in Italy. Int J Cancer 1989;44(4):611-6.
27. Sertkaya A. Obezite ve malignite. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005;1(37):56-60.
28. Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. Cancer Causes & Control 2008;19(7):689-701.

29. Tramacere I, Negri E, Pelucchi C, et al. A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk. *Ann Oncol* 2011;23(1):28-36.
30. Raj A, Mayberry J, Podas T. Occupation and gastric cancer. *Postgrad Med J* 2003;79(931):252-8.
31. Boysen T, Mohammadi M, Melbye M, et al. EBV-associated gastric carcinoma in high- and low-incidence areas for nasopharyngeal carcinoma. *Br J Cancer* 2009;101(3):530.
32. Takada K. Epstein-Barr virus gastric carcinoma. *Mol Pathol* 2000;53(5):255.
33. Edgren G, Hjalgrim H, Rostgaard K, et al. Risk of gastric cancer and peptic ulcers in relation to ABO blood type: a cohort study. *Am J Epidemiol* 2010;172(11):1280-5.
34. Dolar ME. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı; [Erişim Tarihi: 08 Şubat 2017]. Web Sayfası: <http://gastro.uludag.edu.tr/eski-site/k1104.php>
35. Sezer TÖ, Tosun S, Görgün M, ve ark. Mide Kanserinin Cerrahi Tedavisi: 172 Hastanın Geriye Dönük Değerlendirilmesi. *Tepecik Eğit Hast Derg* 2010;20(2):70-6.
36. Tang LH, Selby LV. Pathology of Gastric Cancer. In: Strong VE, editor. *Gastric cancer: Principles and practice*: Springer; 2015. p57-76.
37. Ma J, Shen H, Kapesa L, Zeng S. Lauren classification and individualized chemotherapy in gastric cancer. *Oncol Lett* 2016;11(5):2959-64.
38. Kısaoğlu A, Özoğlu B, Yıldırım Mİ, ve ark. Mide Kanserinde Cerrahi: 504 Olgu. *Abant Med J* 2014;3(3):220-5.
39. Kumar V, Abbas AK, JC A. Ağız Boşluğu ve Gastrointestinal Kanal. İçinde: Tuzlalı S, Güllüoğlu M, Çevikbaş U, editör. *Robbins Temel Patoloji*. 9th ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 2013. s551-602.
40. Hu B, El Hajj N, Sittler S, et al. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *J Gastrointest Oncol* 2012;3(3):251-61.
41. Alacalı M. Mide Kanseri, Mide Kanseri Taramaları ve Mide Kanserinden Korunma. *Ankara M J* 2012;12(4):195-8.
42. Waddell T, Verheij M, Allum W, et al. Gastric cancer: ESMO–ESSO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24(6):57-63.
43. Fenoglio-Preiser C, Carneiro F, Correa P, et al. Gastric carcinoma. In: Hamilton SR, Aaltonen LA, editors. *Pathology and genetics of tumours of the digestive system*. Lyon: IARCPress; 2000. p39-52.

44. Türken O. Mide Kanserinde Tanı ve Tarama Yöntemleri. *Türkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics* 2012;5(3):6-10.
45. Yeğin EG, Duman DG. Mide Kanserinde Endoskopik Ultrasonografi. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics* 2015;8(1):56-64.
46. D'elia F, Zingarelli A, Palli D, Grani M. Hydro-dynamic CT preoperative staging of gastric cancer: correlation with pathological findings. A prospective study of 107 cases. *Eur Radiol* 2000;10(12):1877-85.
47. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010;17(6):1471-4.
48. Reis E, Doğanay M, Yüksek YN, ve ark. İlerlemiş Mide Kanserlerinde Genişletilmiş Lenf Nodu Disseksiyonunun Yeri. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol* 2000;11(3):103-8.
49. Mathieu LN, Kanarek NF, Tsai HL, et al. Age and sex differences in the incidence of esophageal adenocarcinoma: results from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Registry (1973–2008). *Dis Esophagus* 2014;27(8):757-63.
50. Coşkun A, Borazan S, Yükselen V, ve ark. Aydın bölgesindeki üst gastrointestinal sistem malignitelerinin özellikleri. *Endoskopi Dergisi* 2015;23(3):67-9.
51. Tamer A, Korkut E, Korkmaz U, Akcan Y. Üst gastrointestinal endoskopi sonuçları: Düzce Bölgesi. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2005;6(2):31-4.
52. Albayrak F, Ozturk Y, Dursun H, Albayrak Y. Should every region use the same gastric cancer scanning and treatment approaches? let's reconsider: a northeastern turkey example. *BMC Gastroenterol* 2016;16(1):120.
53. Ayar Y, Şahbaz NA, Bolatkıran Y, ve ark. Bayburt ilinde yapılan üst gastrointestinal endoskopi sonuçları. *Haseki Tıp Bülteni* 2013;51:116-9.
54. Polat G, Koruk M, Onuk MD, ve ark. Erzurum yöresinde mide kanserinin demografik özellikleri. *Eurasian J Med* 2000;32(2):63-5.
55. Şahin M, Tanrıku Y, Erel S, ve ark. Mide Kanserlerinde Gastrektomi Deneyimlerimiz. *Bidder Tıp Bilimleri Dergisi* 2010;1(2):20-6.
56. Erikoğlu M, Yol S, Tavlı Ş, ve ark. Mide kanserleri: On beş yıllık deneyimlerimiz. *Genel Tıp Derg* 2005;15(2):71-5.
57. Kama NA, Atılı M, Dağlar G, ve ark. Mide kanserinin cerrahi tedavisi: 11 yıllık tecrübemiz. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2005;25(4):538-45.
58. Siewert JR, Böttcher K, Stein HJ, Roder JD. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg* 1998;228(4):449.

59. Maehara Y, Watanabe A, Kakeji Y, et al. Prognosis for surgically treated gastric cancer patients is poorer for women than men in all patients under age 50. *Br J Cancer* 1992;65(3):417-20.
60. Liu SZ, Wang B, Zhang F, et al. Incidence, survival and prevalence of esophageal and gastric cancer in Linzhou city from 2003 to 2009. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14(10):6031-4.
61. Çelebi F, Balık AA, Yıldırğan Mİ, ve ark. Malign mide tümörleri: 233 olgunun analizi. *Eurasian J Med* 1999;31(2):65-8.
62. Türkyılmaz A, Eroğlu A, Aydın Y, et al. Survival in esophageal cancer patients with hematogenous distant organ metastases. *Turk J Med Sci* 2009;39(3):415-21.
63. Noguchi Y, Morinaga S, Yamamoto Y, Yoshikawa T. Is there a role for nontraditional resection of early gastric cancer? *Surg Oncol Clin N Am* 2002;11(2):387-403.
64. Selçukbiricik F, Tural D, Bilici A, et al. Clinicopathological features and localization of gastric cancers and their effects on survival in Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14(1):553-6.
65. Tural D, Selçukbiricik F, Akar E, et al. Gastric cancer: A case study in Turkey. *J Cancer Res Ther* 2013;9(4):644-8.
66. Koç OH, Sarı YS, Bektaş H, et al. Do we adequately diagnose early gastric cancer in Turkey. *Turk J Gastroenterol* 2011;22(3):255-9.