

**T.C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**2009-2014 YILLARI ARASINDA KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ONKOLOJİ KLİNİĞİNE BAŞVURAN MİDE KANSERLİ HASTALARIN KLİNİK  
VE PATOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK  
İNCELENMESİ**

**Dr. Samet Kaymaz**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ**

**2015**

**T.C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**2009-2014 YILLARI ARASINDA KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ONKOLOJİ KLİNİĞİNE BAŞVURAN MİDE KANSERLİ HASTALARIN KLİNİK  
VE PATOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK  
İNCELENMESİ**

**Dr. Samet Kaymaz**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Kazım Uygun**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI BAŞKANI  
Prof. Dr. Sadettin Hülagü**

**Etik Kurul Onay Tarihi ve Numarası : 16.06.2015 - KOU KAEK 2015/172**

**2015**

## İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b> .....	iii
<b>KISALTMALAR</b> .....	iv
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	vi
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	vii
<b>1. AMAÇ ve KAPSAM</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	3
2.1. Mide Kanseri.....	3
2.1.1. İnsidans ve Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Etyoloji ve Patogenez.....	4
2.1.2.1. Çevresel Risk Faktörleri.....	5
2.1.2.2. Hasta İlişkili Risk Faktörleri.....	7
2.1.3. Patoloji.....	9
2.1.4. İmmünohistokimya ve moleküler biyoloji.....	10
2.1.5. Klinik Bulgular.....	11
2.1.6. Tanı Yöntemleri.....	12
2.1.6.1. Endoskopi.....	13
2.1.6.2. Bilgisayarlı Tomografi.....	13
2.1.6.3. Peritoneal Sitoloji.....	14
2.1.6.4. Laparoskopi ve Laparoskopik Ultrason.....	14
2.1.6.5. Lenfatik Haritalama.....	14
2.1.6.6. PET BT.....	14
2.1.6.7. CEA.....	15
2.1.7. Prognostik Faktörler.....	15
2.1.7.1 Hasta İle İlişkili Faktörler.....	15

2.1.7.2. Tümör İle İlişkili Faktörler .....	16
2.1.7.3. Tedavi İle İlişkili Faktörler .....	17
2.1.8. Histopatolojik Sınıflandırma.....	18
2.1.8.1. Lauren Sınıflaması .....	18
2.1.8.2. WHO Sınıflaması (2000).....	19
2.1.9 Mide Kanserinin Yayılım Şekilleri .....	20
2.2. Mide Kanserinde Evreleme .....	21
2.3. Mide Kanserinde Tedavi .....	23
2.3.1 Cerrahi Tedavi .....	23
2.3.2. Endoskopik Tedaviler.....	24
2.3.3. Radyoterapi.....	25
2.3.4. Kemoterapi.....	26
2.3.5. Hedefe Yönelik Tedaviler.....	27
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM.....</b>	<b>28</b>
3.1. Çalışma Düzeni .....	28
3.2. İstatiksel analiz.....	28
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>30</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>44</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>50</b>
<b>7. ÖZET.....</b>	<b>52</b>
<b>8. ABSTRACT.....</b>	<b>53</b>
<b>9. KAYNAKLAR .....</b>	<b>54</b>

## TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimi yanı sıra, tıp fakóltesi birinci sınıftan bu yana eğitimin süresince üzerimde emeği olan hocalarıma minnettarım.

İyi bir hekim olmam için desteklerini hep yanımda hissettiğim anneme, babama ve kardeőime, biricik eőim ve en büyük yardımcım Dr. Aslı Kal Kaymaz'a, canım oğlum Çınar'a teşekkür ve sevgilerimi sunarım.

Samet Kaymaz  
Kasım 2015

## **KISALTMALAR**

**ABD:** Amerika Birleşik Devletleri

**AJCC:** American Joint Committee on Cancer

**N Ratio:** Metastatik lenf nodu sayısının rezeke edilen lenf nodu sayısına oranı

**BKİ:** Beden Kitle İndeksi

**CEA:** Karsino embriyonik antijen

**PS:** Performans statüsü

**LDH:** Laktat dehidrogenaz

**TC:** Türkiye Cumhuriyeti

**Hp:** Helikobakter Piloni

**MALT:** Mucosa associated lymphoid tissue

**WHO:** World Health Organization

**EBV:** Epstein Barr Virüs

**DCC:** Deleted in Colon Cancer

**UNC5H:** UNC-5 homolog ailesi

**CK:** Sitokeratin

**EGF:** Epidermal growth faktör

**EUS:** Endoskopik Ultrason

**ESD:** Endoskopik Submukozal Diseksiyon

**PET:** Pozitron Emisyon Tomografisi

**LN:** Lenf Nodu

**EMR:** Endoskopik Mukozal Rezeksiyon

**5-FU:** 5-fluorourasil

**DCF:** Doksetaksel, Sisplatin, 5- fluorourasil

**ECF:** Epirubisin, Sisplatin ve sürekli infüzyonel Fluorourasil

**İPK:** İntraperitoneal Kemoterapi

**KRT:** Kemoradyoterapi

**KT:** Kemoterapi

**RT:** Radyoterapi

**İHK:** İmmunohistokimyasal

**FISH:** Flörosan insitu hibridizasyon

**KOU:** Kocaeli Üniversitesi

**NCNN:** National Comprehensive Cancer Network

**HER-2:** Human epidermal growth factor receptor 2

**XP:** Kapesitabin+ Sisplatin

**FUFA:** 5-fluorourasil+ Folinik asit

**FOLFIRI:** 5-Fluorourasil+ Folinik asit+ İrinotekan

**XELOX:** Kapesitabin+ Oksaliplatin

**EOX:** Epirubisin+ Oksaliplatin+ Kapesitabin,

**FOLFOX:** Folinik asit + 5-Fluorourasil+ Oksaliplatin

**KOB:** Kardiyoözofageal bileşke

## TABLO DİZİNİ

Tablo 1 Mide Kanseri Gelişiminde Artmış Risk ile İlişkili Faktörler.....	9
Tablo 2 American Joint Committee on Cancer (AJCC)Gastrik Kanser TNM evrelemesi.	10
Tablo 3 Olguların Cinsiyete Göre Dağılımı.....	30
Tablo 4 Olguların Tanı Anındaki Yaşlarına Göre Dağılımı .....	30
Tablo 5 Olguların Tümörün Yerleşim Yerine Göre Dağılımı .....	31
Tablo 6 Olguların Performans Skoruna Göre Dağılımı.....	31
Tablo 7 Olguların Tanı Anındaki Kilo Kaybına Göre Dağılımı.....	32
Tablo 8 Olguların Tanı Anındaki Anemi Varlığına Göre Dağılımı .....	32
Tablo 9 Tümörlerin Lenfatik, Vasküler ve Perinöral İnvazyon Durumları .....	33
Tablo 10 Olguların Tümörün Histopatolojisine Göre Dağılımı.....	33
Tablo 11 Tümörlerin Histolojik Farklılaşma Derecelerine Göre Dağılımları .....	34
Tablo 12 Tümörlerin HER-2 Ekspresyonuna Göre Dağılımı .....	34
Tablo 13 Olguların Evrelerine Göre Dağılımı .....	35
Tablo 14 Olguların İlk Metastaz Yaptığı Bölgeler .....	35
Tablo 15 Olgulara Uygulanan Tedavi Yaklaşımları .....	36
Tablo 16 Olguların Uygulanan Cerrahi Yaklaşımına Göre Dağılımı .....	36
Tablo 17 Metastatik Hastalarda Verilen Kemoterapi Rejimleri .....	37
Tablo 18 Non-Metastatik Olgularda Kemoterapi Rejimleri .....	38
Tablo 19 İkinci Sıra KT Alan Olguların KT Rejimine Göre Dağılımı .....	38
Tablo 20 Prognostik Faktörlerin Sağkalım ile İlişkisi .....	40
Tablo 21 Cinsiyete Göre Sağkalım Süresi .....	41
Tablo 22 Evreye Göre Sağkalım Süresi.....	42



## ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1 Kaplan-Meier Genel Sağkalım Eğrisi .....	41
Şekil 2 Cinsiyete Göre Kaplan-Meier Genel Sağkalım Eğrisi .....	42
Şekil 3 Evreye Göre Kaplan-Meier Genel Sağkalım Eğrisi .....	43
Şekil 4 Cerrahi Seçeneğine Göre Kaplan-Meier Genel Sağkalım Eğrisi.....	43



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mide kanseri, dünya genelinde kansere bağlı ölümlerde ilk sıralarda yer almaktadır. ABD'nde yılda 21.320 yeni hasta mide kanseri tanısı almakta ve bunların 10.540'ının mide kanseri nedeniyle öldüğü bildirilmektedir (1). Mide kanserinin sıklığı coğrafi farklılıklar göstermektedir. Japonya, Güney Amerika, Doğu Avrupa'da insidans her 100.000 kişide 30 ile 85 iken, ABD ve İsrail'de her 100.000 kişide 4 ile 8 arasında değişmektedir (2-4). Türkiye'de ise gastrointestinal sistem kanserleri içerisinde mide kanserleri ikinci sırada yer almaktadır ve Asya ülkelerine benzer şekilde ciddi bir sağlık sorunu olarak görünmektedir.

Son yıllarda, dünya genelinde insidansı azalmakla beraber, özellikle, Japonya'da mide kanseri nedeniyle gerçekleşen ölümler gerek erken tarama ve gerekse halkın bu konuda duyarlı olması nedeniyle erken tanıya bağlı olarak çok azalmıştır (2). Görülme sıklığındaki bu azalmaya rağmen, prognoza bakıldığında istenilen iyileşme sağlanamamıştır. Geçen son dört dekatta beş yıllık genel sağkalım oranında çok az bir değişim görülmüş ve bu oran %20'nin altında kalmıştır (5). Hastaların çoğu ileri evrede teşhis edilir ve bu evredeki hastalıkta bilinen küratif tedavi yaklaşımı bulunmamaktadır. Küratif tedavinin temel taşı uygun hastalarda cerrahi oluşturmaktadır. Kötü prognostik faktörlerin önceden doğru bir şekilde tespit edilmesi, cerrahi sonrasında daha agresif tedavilerin belirlenmesinde yol gösterici olabilecektir (6-8).

Mide kanserinin evrelemesinde ise AJCC tarafından oluşturulan 2010'da güncellenen TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır (9). Lenf nodu metastazının varlığı (N evresi) ve tümörün mide duvarına penetrasyon derecesi (T evresi) radikal cerrahi uygulanan hastalarda en önemli ve güvenilir prognostik faktörler olarak tanımlanmıştır (10,11). Metastatik lenf nodu sayısının çıkarılan lenf nodu sayısına oranının (N ratio) da prognoz üzerine etkisi olabileceği bildirilmiştir (12,13). Son yıllarda yapılan moleküler ve histokimyasal çalışmalarda yeni prognostik faktörler de tanımlanmıştır (14,15).

Mide kanseri ile ilgili prognoza etkili edebileceği düşünülen birçok faktör araştırma konusu olmuştur. Cinsiyet, yaş, kan grubu ve kan transfüzyonu, vücut kitle indeksi, tümör lokalizasyonu, tümörün çapı, makroskopik tipi, histolojik farklılaşma derecesi, evresi, metastatik lenf nodu, tümör belirteçleri (CEA, Ca 19-9), ameliyat öncesi hemoglobin ve albümin düzeyi, uygulanan ameliyat tipi, lenf diseksiyonu, kemoterapi modaliteleri,

radoterapi, mide kanseri hastalarında prognostik faktörler olarak birçok farklı çalışmada araştırılmıştır (16).

Bizim yaptığımız bu retrospektif çalışmada Ocak 2009 ile Aralık 2014 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Medikal Onkoloji kliniğine başvuran toplam 10668 kanser hastası arasından tespit edilen 632 tanesi mide kanseriydi. 632 mide kanseri hastasından takiplerine düzenli gelen, dosyasına ulaşabildiğimiz 236 hasta çalışmaya dahil edildi. Mide kanseri tanısı alan 236 hasta cinsiyet, yaş, sigara, alkol, PS, başvuru semptomu, tanı anında anemi varlığı, LDH seviyesi, tümörün lokalizasyonu, makroskopik tipi, histolojik farklılaşma derecesi ve evresi, metastatik lenf nodu varlığı, uygulanan ameliyat tipi, lenfatik, vasküler, perinöral invazyon varlığı, kemoterapi, radyoterapi uygulanma durumları, prognostik faktörlerin sağkalım sürelerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Mide Kanseri:

#### 2.1.1. İnsidans ve Epidemiyoloji:

Mide kanserleri, tüm dünyada sık görülen ve toplum sağlığını tehdit eden önemli bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaya devam etmektedir. Mide kanseri dünyada en yaygın görülen dördüncü kanser türü olup, kanserle ilişkili ölümlerin en sık ikinci nedenidir (17). Mide karsinomunun görülme sıklığı dünyada çok büyük değişkenlik göstermekte olup, Japonya ve Şili gibi ülkelerde 78/100.000 ve 70/100.000 gibi yüksek sıklıklarda görülebilmektedir. 75 yaş üzerinde ise bu oran %11'lere çıkmaktadır (2,3).

Gelişmiş ülkelerde mide kanseri çoğunlukla kardial bölgeden ortaya çıkmaktadır. Buna karşın, kardial dışı adenokanserler belirgin coğrafik dağılım göstermekte ve Japonya, Kore, Çin, Tayvan, Kosta Rika, Peru, Brezilya ve Şili'de daha sık olarak görülmektedir (4,18). Türkiye'de ise, T.C. Sağlık Bakanlığı, Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı, 2004-2006 yılları arası kanser istatistik verilerine göre insidansı yüz binde 9.92 olup, akciğer, prostat, cilt ve meme kanserlerinden sonra en sık görülen 5. kanser türü olarak karşımıza çıkmaktadır (19). Bunun yanında gerek erkeklerde gerekse kadınlarda sırasıyla yüz binde 12.9 ve 6.8 ile en sık rastlanan 5. kanser tipidir. Yine en son verilere göre Erzurum bölgesi ülkemizde mide kanserinin en sık rastlandığı bölge olup, diğer bölgelerde ise sıklık birbirine benzemektedir (20).

Mide kanseri ile yaş sıklı ilişkilidir. Sıklıkla 5. ve 7. dekatlar arasında ve düşük sosyoekonomik gruplarda ortaya çıkmaktadır. Hastalığın insidansının yüksek olduğu ülkelerde hastalık daha erken yaşlarda pik yapar ve daha düşük risk alanlarında da görülür. Genel olarak erkeklerde kadınlara göre çok daha sık görülür (21). Türkiye'de mide adenokarsinomu en sık 45-65 yaş arasında görülmektedir (22).

Son 30 yılda mide kanserinin görülme sıklığı %20 azalmasına rağmen mortalite oranı %30 artmıştır (5,17). Mide kanseri sıklığındaki azalma daha çok midenin distalinde görülen intestinal tip mide kanseri sıklığının azalmasından kaynaklanmaktadır. Ancak midenin proksimalinde ortaya çıkan diffüz tipte mide kanseri insidansı artmıştır. İntestinal tip mide kanseri erkeklerde iki kat daha fazla görülür ve insidansı 50-70 yaşları arasında sıklıdır. Diffüz tip mide kanseri kadın ve erkeklerde eşit oranda olup en çok 40-60 yaşları arasında görülmektedir (23,24).

### 2.1.2. Etiyoloji ve Patogenez:

Mide kanserinin etyopatogenezi çok etkenlidir. Hastaların yalnızca %4'ünde aile öyküsü vardır. 1953'te Aird, A kan grubu ile mide kanseri arasındaki ilişkiyi tanımlamıştır. A kan grubunda, 0 kan grubu hastalara göre rölatif risk 1-2 kat daha fazladır. Etiyoloji ile ilgili çalışmalar, beslenme alışkanlıkları, mide mikroçevresindeki değişiklikler etrafında yoğunlaşmaktadır. (23,25). Mide kanseri ile ilişkili risk faktörleri Tablo 1'de listelenmiştir.

**Tablo 1:** Mide kanseri gelişiminde artmış risk ile ilişkili faktörler \*

<b>Kazanılmış faktörler</b>	
	Nutrisyonel
	Mesleksel
	Sigara kullanımı
	H.Pylori enfeksiyonu
	Epstein-Barr virüs
	Radyasyon maruziyeti
	Daha önce benign gastrik ülser nedeniyle cerrahi olma
	Daha önce MALT lenfoma nedeniyle tedavi olma
<b>Genetik faktörler</b>	
	A kan grubu
	Pemisyöz anemi
	Aile hikayesi
	Hereditör diffüz gastrik kanser (CDH1 mutasyonu)
	Ailesel gastrik kanser
	Hereditör nonpolipozis kolon kanseri
	Familiyel adenomatöz polipozis
	Li-Fraumeni sendromu
	BRCA1 ve BRCA2
	Prekürsör lezyonlar
	Adenomatöz gastrik polipler
	Kronik atrofik gastrit
	Displazi
	İntestinal metaplazi
	Menetrier hastalığı
	Etnisite
	Obesite

\* Cancer Principles & Practice of Oncology, 9th edition. Bölüm 80, syf. 925.

### 2.1.2.1. Çevresel Risk Faktörleri

Mide kanseri insidansında coğrafi ve etnik farklılıklar olmakla beraber yüksek insidans saptanan bölgeden düşük insidans saptanan bölgeye göç edenlerde zaman içinde insidansın göçmenlerde düşük insidans seviyelerine gerilediği saptanmıştır. Sonuç olarak birtakım çevresel faktörlerin sanıldığından daha fazla rol oynadığı düşünülmüş ve bu yönde birçok çalışma yapılmıştır (26,27).

#### - Diyet

Birçok vaka kontrol ve kohort çalışmaları; çok miktarda tuz alan ve geleneksel olarak tuz ile saklanan et, balık, sebze tüketen toplumlarda mide kanseri sıklığının fazla olduğu göstermektedir. 2007'den itibaren de tuz ve tuzda saklanan besinler mide kanserinin muhtemel risk faktörleri arasına alınmıştır (28). Fazla miktarda tuz tüketiminin mide mukozasına zarar vererek karsinogeneze duyarlılığı arttırdığı hayvan deneylerinde de gösterilmiştir (29). Karsinogenezde Hp ve fazla tuz tüketimi arasında potansiyel olarak sinerjistik bir etkileşme olduğu saptanmıştır. (30).

Nitrit ve nitratların da mide kanseri oluşumuna etkili oldukları düşünülmektedir. Nitritler amin ve amidler ile birleşerek nitrozamin ve nitrozamidleri meydana getirirler. Bu maddelerin artışının hipoklorhidri ve artmış mide pH'sı ile birlikte olduğu bildirilmiştir. Bu maddelerin hayvanlarda kanserojen olduğu gösterilmiştir. Nitratlar kurutulmuş tahıllarda ve gıda koruyucularında bulunmaktadır. Nitritler bu gıdalar ile alınmakla birlikte genellikle nitratlardan oluşmaktadır (31).

Özellikle meyve, sebze tüketimini mide kanserine karşı koruyucu etkisi olduğu kabul edilmektedir. Yapılan birçok vaka kontrollü çalışmalarda çok tüketenlerde aza tüketenlere oranla % 30-40'lara varan risk azalması olduğu gösterilmiştir. Özellikle narenciye az tüketilmesi mide kanseriyle güçlü ilişkili olduğu görülmüştür (32). Meyve, sebzelerin sağladığı koruyucu etkinin özellikle sahip oldukları C vitamini sayesinde nitrat bileşenlerinin oluşumunu azaltmasına bağlanmaktadır. Bu etkiyi çiğ sebzelerin sağladığı gösterirken pişmiş sebzelerin benzer koruyucu etkiyi sağlamadığı görülmektedir (33). Tahıl liflerinin ise özellikle diffüz tip kanserlerde güçlü bir koruyucu etkiye sahip olduğu prospektif bir çalışmayla gösterilmiştir (34).

### **- Obezite**

Aşırı vücut ağırlığı artmış mide kanseri riskiyle ilişkilidir. 9492 mide kanseri vakasının incelendiği bir metaanalizde beden kitle indeksinin 25'ten büyük olması ile tanımlanan artmış vücut ağırlığının mide kanseri riskinde artmayla ilişkili olduğu ve artan BMI değeri ile birlikteliğin daha da kuvvetlendiği belirtilmiştir (35).

### **- Sigara**

Mide kanseri ile sigara arasındaki bağlantı çok belirgin değildir. Sigara içiminin mide kanserinin arttırdığını ve bunun tütün yüküne bağlı olduğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır. 42 çalışmayı içeren bir metaanaliz sonucunda erkeklerde daha fazla olmak üzere riskin 1.53 kat arttığı gösterilmiştir (36).

### **- Helikobakter Piloni**

Helikobakter pilori, Dünya Sağlık Örgütü tarafından kesin karsinojen olarak kabul edilmiştir. İntestinal tip kanserler atrofiden, başlayıp metaplazi, displazi ve karsinom şeklinde ilerleyen kaskadın son halkası olarak kabul edilmiştir. Bu tipin en sık nedeni Hp'dir. Aşırı tuz tüketimi mukozal hasar yaparak inatçı Hp enfeksiyonlarına zemin hazırladığı ve bu 2 faktörün sinerjistik etkisiyle kansere gidişin hızlandığı bildirilmektedir (37). Düzenli non-steroid antiinflamatuvar ilaç kullanan ve Hp ile enfekte hastalarda distal mide kanseri sıklığının daha az olduğu retrospektif bir çalışmada bildirilmektedir (38).

### **- Epstein-Barr Virüs**

Epstein-Barr virus enfeksiyonu nazofaringeal karsinom başta olmak üzere birçok malignensi ile ilişkili bulunmuştur. Kore'de yapılan bir çalışmada mide kanseri hastalarının % 13'ünün tümör hücrelerinde EBV varlığına rastlanmıştır. Tam mekanizması kesin olmamakla beraber EBV'nin DNA metilasyonu ile mutajen etki göstererek kanserogeneze yol açtığı düşünülmektedir. Klinikopatolojik olarak EBV ilişkili mide kanserleri daha iyi seyirlidir ve daha az metastaz eğilimi göstermektedir (39).

#### - Alkol

Alkol tüketimi ile mide kanseri riski arasında tutarlı bir ilişki saptanmamıştır. Hatta Avrupa'da yapılan bir çalışmada günde bir bardak şarap tüketiminin mide kanserlerinden koruyucu olduğu bildirilmektedir (40).

#### - Sosyoekonomik Durum

Distal bölgeyi tutan mide kanseri riski düşük sosyoekonomik durumdaki popülasyonlarda 2 kata kadar artarken, proksimal mide kanserleri yüksek sosyoekonomik durumdaki popülasyonda daha sık görülür (41).

#### - Geçirilmiş Mide Cerrahisi

Mide cerrahisinden sonra mide kanseri riskinde yıllar içinde artan özellikle 15-20 yıllar civarında ortaya çıkan risk artışı söz konusudur. Tersmette ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada riskin 1,5-3,0 kat arttığı rapor edilmiştir. Yapılan cerrahi tekniğin tipi ve takip süresinin önemlidir. *Billroth 1* (gastrojejunostomi) prosedürünün, *Billroth 2* (gastro-duodenostomi) prosedürüne göre daha fazla risk taşıdığı görülmüştür. Kesin nedeni bilinmemekle beraber alkalen safra reflüsünün patolojide rol oynadığı düşünülmektedir (42).

#### - Üreme Hormonları

Mide kanseri dünya genelinde kadın cinsiyette daha az sıklıkta görülmektedir. Menopoz yaşının geç olması ve fertil olan çağın uzunluğu (en az 30 yıl) gibi faktörlerin azalmış mide kanseri riskine eşlik ettiğini gösteren çalışmalar üreme hormonlarının koruyuculuğu olduğunu düşündürmektedir (43).

### 2.1.2.2. Hasta İlişkili Risk Faktörleri

#### - Kan Grubu

Genetik faktörlerin rolü ilk olarak kan grupları ve kronik gastrit ile yapılan çalışmalarla ortaya çıkmıştır. A kan grubuna sahip bireylerde diğer major kan gruplarına göre % 20 daha fazla mide kanseri olduğu gösterilmiştir. Benzer oranda pernisiyöz anemi sıklığı da bu bireylerde daha fazladır. Bu ilişkinin kan grubu antijeninin direkt kendisi ile değil o antijenlerle ilişkili genler aracılığıyla olduğu düşünülmektedir (44).



### - Ailesel Predispozisyon

Mide kanserinin genetik yatkınlığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Bazı ailelerde altta yatan genetik temel açıklanamamakla beraber, kesin risk faktörleri tanımlanmış aileler vardır. Bazı çalışmalar aile bireyleri arasında Hp sıklığının artmış olmasının bu durumu yarattığını gösterse de vaka kontrollü bir çalışmada aile öyküsünü Hp'den bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (45). Başka bir vaka kontrollü çalışmada Hp ve diğer risk faktörleri kontrol altındayken ailede birinci derece akrabada mide kanseri olması kadınlarda anlamlı şekilde artan riskle beraber iken erkeklerde riskin artmadığı gösterilmiştir (46). Ayrıca mide kanserinin herediter nonpoliposis kanser sendromu, *Li fraumeni* sendromu, *Peutz-Jeghers* sendromu, herediter diffüz gastrik kanser sendromu gibi çeşitli kalıtsal kanser sendromlarında görülen varyasyonları olduğu da bilinmektedir. Ancak bu sendromlar çok nadir görülmektedir (47).

### - Genetik Polimorfizm

Mide kanseri ile ilişkili değişik genetik polimorfizmler tanımlanmıştır. İnterlökin 1 beta, Hp enfeksiyonuna yanıtta proinflamatuvar bir belirteç olarak çok önemlidir ve onu kodlayan gendeki tanımlanmış çeşitli polimorfizmler mide kanseri riskinde artışa sebep olur. Metilen tetrahidofolat reduktaz ve interferon gama reseptör geninde de aynı şekilde tanımlanmış polimorfizmler mevcuttur (48).

### - Mide Polipleri

Mide polipleri farklı bir endikasyonla yapılan mide endoskopisi esnasında rastlantısal olarak saptanan herhangi bir klinik semptomaya yol açmayan poliplerdir. Yine de saptanmış olmaları bazı türlerinin kansere yakın olması sebebiyle önemlidir. Mide polipleri genel olarak hiperplastik ve adenomatöz polip olarak ikiye ayrılır. Genel olarak hiperplastik poliplerden kanser gelişmeyeceği kabul edilse de 1,5 cm'den büyük hiperplastik poliplerde karsinom riski artmaktadır. Mide adenomlarının 2 cm'den büyük olması durumunda karsinom riski taşır. Gastrik adenomlardaki malignite riski çeşitli çalışmalarda farklı olarak bildirilmiştir. Bildirilen en yüksek risk % 11'dir (49). Hipertrofik gastropati (menetrier hastalığı) ile mide kanseri sıklığında artış olduğu bu hastaların % 10'unun mide kanserine ilerlediği saptanmıştır (50).

### - Mide Ülseri

Benign mide ülserleri ve mide kanseri arasındaki ilişki muhtemelen Hp gibi ana risk faktörleri ile ilişkilidir. Japonya da peptik ülserli Hp eradikasyon tedavisi almış 1120 hastayla yapılan bir çalışmada ortalama 3,4 yıllık izlem sonunda mide kanserinin sadece mide ülserli hastalarda geliştiği ancak duodenal ülserli hastalarda gelişmediği saptanmış. Mide kanseri gelişen hastaların ise çoğunlukla persistan Hp enfeksiyonu geçiren hastalar olduğu görülmüştür (51).

### - Pernisiyöz Anemi

Pernisiyöz anemi pariyetal hücrelere karşı gelişen otoantikörlerle karakterize otoimmün atrofik gastritin bir sekeli olarak kabul edilir. Özellikle intestinal tip kanserlerde artmış risk ile birliktedir. Çeşitli araştırmalarda 2- 6 kat artan riskten bahsedilir (52).

### 2.1.3. Patoloji:

Gastrik kanserlerin büyük bölümü adenokarsinomdur. Morfolojik özelliklerine göre gastrik kanserler WHO sınıflamasına göre 5 tipe ayrılır, bunlar; adenokarsinom, adenosquamöz karsinom, squamöz hücreli karsinom, indifferansiye karsinom ve sınıflandırılmayan karsinomlardır (53-55).

Adenokarsinomlar diferansiyasyon derecelerine göre papiller, tübüler, müsinöz ve taşlı yüzük hücreli tümörler olarak 4'e ayrılırlar. Aynı tümör içinde değişik derecelerde diferansiyasyon gösteren karışık bir yapı saptanır ve hakim olan yapıya göre sınıflandırma yapılır (53).

Lauren tarafından 1965 yılında daha basit bir sınıflandırma yapılmıştır (56). Buna göre mide kanserleri intestinal tip ve difüz tip olarak ikiye ayrılırlar. Ayrıca bu iki gruba girmeyen mikst tip de tanımlanmıştır. İntestinal tip, hücresel yapısıyla tanımlanırken, difüz tip büyüme paterni ile tanımlanır. Bu sınıflamaya göre polipoid ve yüzeysel karsinomlar intestinal tipe, linitis plastica ise difüz tipe girer. Ülseratif tümörler ise her iki tipe de girebilir. İntestinal tipin prognozu daha iyidir ve hastalık insidansının yüksek olduğu alanlarda daha sık görülmektedir. Erken mide kanserinin mikroskobik görünümü, mikroskobik görünüm ile korelasyon gösterir. Tip I ve IIa intestinal tipe, tip IIc ve III difüz tipe uyar (57).

Bu sınıflandırmaların dışında, Borrmann sınıflaması, tümörün makroskopik görünümüne göre tanımlanmıştır (58). Buna göre Tip I (polipoid), Tip II (fungiformülserovejetan), Tip III (ülser-infiltran), Tip IV (diffüz-infiltratif) şeklinde 4 grup tanımlanmıştır. Stout (Tümör Patolojisi Atlası) sınıflamasında, makroskopik görünümüne göre, tümör ülserovejetan, penetran, yayılan, yüzeysel yayılan, linitis plastica, özgü olmayan tip olarak, Ming sınıflamasında, büyüme paternine göre, ekspansif ve infiltratif olarak (59), Japon Gastrik Kanser Topluluğu sınıflamasına göre, papiller, tübüler, az diferansiye, müsinoz, taşlı yüzük hücreli olarak sınıflandırılmıştır (60).

Mide kanserlerinin %95'ini adenokarsinomlar oluşturmaktadır. Geriye kalan %5'lik kısmın yarısını mide lenfomaları, diğer yarısını ise yassı hücreli karsinom, leiomyosarkom, karsinoid tümör, adenoakantom gibi nadir tümörler oluşturur (23,54). Adenokarsinomlar genellikle ülser bir lezyon (%75), polipoid kitle (%10), diffüz skirö lezyon (%10) veya yüzeysel mukozal lezyon (%5) şeklinde ortaya çıkabilirler. Midedeki lezyonların 2 cm'den büyük olması, kenarlarının yüzeyselden kabarık olması gibi özellikler malignite ihtimalini düşündürür (23,61).

#### **2.1.4. İmmünohistokimya ve moleküler biyoloji:**

Normal gastrik epitel hücrelerinin invaziv kansere dönüşümünün moleküler temeli daha yeni yeni aydınlanmaktadır. Bugüne kadar, gastrointestinal tümörlerde bulunan kromozomal değişiklikler tam olarak tanımlanmamıştır ve uzun süredir kullanılmakta olan geleneksel sitogenetik teknikler tümör hücrelerinden elde edilen mitotik hücrelerin sayısının düşüklüğü nedeniyle tam başarılı olamamaktadır. Kolonik karsinogeneze benzer olarak, hem onkogenleri hem de tümör supresör genlerini içeren birçok genetik aberasyonlar tanımlanmıştır. Tümör supresör genleri ile ilgili olarak birkaç kromozom lokusunda heterozigosite kaybı ve p53 ve DCC genlerinde mutasyonlar yayınlanmıştır (56). DCC ve UNC5C genlerinde metilasyonun gastrik karsinogeneze gözlemlendiği bildirilmiştir (5,6). Diğer epitelyal neoplazmalarda olduğu gibi mide karsinomları da sitokeratin (CK) IF ekspresse ederler. Keratinler ile birlikte epitelyal membran antijen ve CEA'de gastrik adenokarsinom için immünreaktivite gösterir. Bulunan keratinler genellikle basit epitelyum tipinde olup, düşük molekül ağırlıklıdır. Fakat bazen skuamöz epitelde görülen CK 13 ve 16 gibi belirleyiciler de bulunabilir. Gastrik adenokarsinomun CK 7/CK 20 ekspresyon paterni önemli oranda değişir. Vakaların yaklaşık % 70'i CK 7

pozitif, % 20'si CK 20 pozitiftir. Bazı vakalarda (özellikle diffüz tiplerde) keratin ve vimentinin koekspresyonu vardır (54,62).

Gastrik karsinomlar epidermal growth faktör (EGF) kodlayan genlerin amplifikasyonu, transforme growth faktör alfa, platelet derived growth faktör, insülin growth faktör ve P185 (Her-2/neu geni) gibi diğer karsinomlarda saptanmış, benzer genetik değişikliklerin bazılarını sergilerler. Bcl-2 proteininin hatalı ekspresyonu, E-cadherin amplifikasyonunun azalması veya disfonksiyonu, ras onkogeninin ve p53 tümör supresör genin nokta mutasyonu, 7p, 17p, 1q ve 5q kromozomlarında heterozigositenin kromozomal kaybı gibi moleküler değişiklikler de gözlenebilir (63,64). Her-2/neu amplifikasyonu, metastaza eğilim ve kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmektedir. EGF reseptör sisteminin overekspresyonu artmış malignensi için biyolojik bir belirleyici olabilir (54,64).

### **2.1.5. Klinik Bulgular**

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

Kilo kaybı ve karın ağrısı ilk olarak en sık saptanan semptomlardır. Kilo kaybı artan katabolizmadan ziyade bulantı, kusma, disfaji ve karın ağrısına bağlı yetersiz kalori alımına bağlıdır. Erken evre hastalarda karın ağrısı epigastrik bölgede daha hafif ve belirsiz iken ilerleyen evrelerde daha belirgin hale gelir. Proksimal mide kısımlarını ve gastroözefageal bileşkeyi tutan kanserlerde ise disfaji daha sık görülmektedir. Bulantı ve erken doyma ise tümör kitlesine ve diffüz tip karsinomlarda linitis plastikayla giden hastalarda mide esnekliğinin azalmasına bağlı sıklıkla görülen semptomlardır. Distal bölge tümörleri de mide çıkışında darlığa yol açarak benzer semptomlarla başvururlar. Demir eksikliği olan veya olmayan gizli gastrointestinal kanama hastalar da sık görülür. Epigastrik bölgede ele gelen kitle olması en sık fizik muayene bulgusudur ve ileri evre hastalığın habercisidir (65). Psödoakalazyaya sendromu, *Auerbach pleksusuna* doğru lokal yayılım veya kitle basısına bağlı olarak gastroözefageal bölge tümörlerinde görülebilir. Bu nedenle akalazyaya semptomlarıyla gelen yaşlı hastalarda ayırıcı tanıda mide kanseri göz önünde bulundurulmalıdır (66). Hastaların yaklaşık % 25'i mide ülseri öyküsüne sahiptir.

Bu nedenle mide ülserli hastalara ülser tamamen iyileşene kadar izlenmeli iyileşme olmazsa rezeke edilmelidir (65).

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

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

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

Peritoneal yayılım ise overde büyüme ile (*Krukenberg* tümörü) veya rektal muayenede *cul de sac*’ da kitle ile başvurabilir. Assit peritoneal yayılımda sık rastlanır. Ele gelen karaciğer kitleleri saptanabilirken, metastatik karaciğer hastalığı diffüz veya multifokal olabilmesine rağmen her zaman serum transaminaz ve alkalin fosfatazda yükseklikle seyretmez ve sarılık, karaciğer yetmezliği gibi durumlar preterminal evreden önce çıkmaz (67).

İlk başvuruda paraneoplastik fenomenlere bağlı semptomlar nadiren görülür. Dermatolojik olarak aniden ortaya çıkan deri kıvrımları üzerinde lokalize siyah renkli kadifemsi döküntüler olarak tariflenebilecek; *diffüz seboraik keratoz* ve *acantosis nigricans* bunlara örnek verilebilir. Başka neoplastik anormalliklerde görülebilir; mikroanjiopatik hemolitik anemi, membranöz nefropati, hiperkoagulabilite durumları ve poliarteritis nodosa bunlar nadiren ilk başvuruda saptanabilecek durumlardır (68).

### **2.1.6 Tanı Yöntemleri**

Geçmişte dispeptik şikâyetleri olan hastalara baryumlu üst gastrointestinal sistem çalışmaları kullanılmıştır. Fakat günümüzde endoskopik yöntemlerle hem lezyonun direkt görülebilmesi hem de biyopsi alınabilmesi ilk tercih edilen yöntemin endoskopi olmasına neden olmuştur. Tedaviye cevap vermeyen inatçı dispepsilerde, orta yaş üstünde, anemi belirgin kilo kaybı gibi durumlarda mutlaka endoskopi yapılmalıdır. Mide kanserinde

biyokimyasal testler normal olabilir ancak gizli kanama nedenine bağlı kan kaybı nedeni ile demir eksikliği anemisi siktir. Karaciğer tutulumuna bağlı olarak karaciğer enzimlerinde yükselme, asit ve peritoneal tutulum da varsa albüminde düşme görülür. İleri derece karaciğer tutulumlarında üre ve karaciğer enzimleri de düşer (69).

Mide kanseri için bilinen bir serum tümör belirteci yoktur. CEA yaygın mide kanserinde ve tedavi sonrası hastalığın ilerleyişinde kullanılabilir bir belirteç gibi gözükmemektedir. İlerlemiş hastalığı olan olguların yaklaşık % 30'unda CEA serum seviyeleri yükselir. Mide kanserli olguların % 20-60'ında CEA, % 25-50'inde, CA19.9 ve % 35'inde CA 72. 4 yükselir. Byrne ve arkadaşları, mide kanserinde CA 72-4'ün, CEA ve CA19. 9'dan daha duyarlı olduğunu ve hastalık evresini ve aktivitesini daha iyi yansıttığını bildirmektedirler (70).

#### **2.1.6.1. Endoskopi**

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

Endosonografi ultrasonografi (EUS) ile 3 mm'den büyük perigastrik lenf gangliyonları saptanabilmektedir. EUS ile tümörün invazyon derinliği net olarak ortaya konabilir. Tümörün invazyon derinliği, evre ve prognozla direkt ilişkilidir. EUS'nin tümör ile fibrotik doku arasında ayrımı net yapamaması kısıtlılığını oluşturmaktadır (71).

#### **2.1.6.2. Bilgisayarlı Tomografi**

Gereksiz laparotomilerin engellenmesi amacıyla, yeni tanı almış tüm mide kanserlerinde abdominopelvik BT çekilmesi şarttır. Üst mide kanserlerinde toraks BT de önem kazanır. BT'nin uzak metastaz ve asit saptanmasında rolü tartışılmaz ancak BT'nin kısıtlı olduğu bazı durumlar vardır. Özellikle 5 mm'nin altındaki metastazları saptamada etkinliği azdır. Lenf nodu tutulumunu belirlemedeki oranı % 25-86 civarındadır. Erken evre mide kanseri tespitinde BT nin yeri yoktur (71).

### **2.1.6.3. Peritoneal Sitoloji**

Periton sıvısının analizi ile gizli peritoneal karsinomatozis saptanabilir. Bu yüzden bazı ekoller preop dönemde periton sıvısını analiz edilmesini önermektedir. Yapılan pek çok çalışmada, pozitif peritoneal sitolojisi olan hastanın prognozunun büyük metastazları olan hastalarla eş olduğu (3-9 ay) saptanmıştır. Pozitif sitoloji varlığı genellikle inoperabilite kriteridir. Fakat bazı ekollere göre neoadjuvan tedavi sonrasında, peritoneal sitolojinin tekrar değerlendirmeye tabi tutulması gerektiği savunulmaktadır (71).

### **2.1.6.4. Laparoscopi ve Laparoskopik Ultrason**

BT'nin etkisiz kaldığı durumlarda laparoscopi evrelemede tamamlayıcı rol oynar. Laparoscopi esnasında tüm peritoneal yüzey ve karaciğer gözlemlenir. Laparoskopinin diğer bir kullanım alanı ise irrezektibl görülen hastaları neoadjuvan tedavi sonrası operabilitenin saptanmasıdır. Amerikan Ulusal Kanser Birliği lokorejyonel mide kanserli hastalarda operasyon öncesinde laparoskopik evrelemeyi önermektedir. Laparoskopik ultrason ek teknik teçhizat ve cerrahi deneyim gerektirdiğinden ve henüz tek başına helikal BT ve laparoscopi üzerine etkinliği tespit edilmediğinden rutin uygulanmamaktadır (71).

### **2.1.6.5. Lenfatik Haritalama**

Malign melanom ve meme kanserlerinin tersine, mide kanserlerinde atlayıcı (skip) metastazların % 15 oranına çıkması bekçi lenf nodu biyopsi çalışmalarını etkisiz kılmaktadır (71).

### **2.1.6.6. PET BT**

Hücrelerin florodeoksiglukozu, farklı metabolik etkinlikleri nedeniyle değişen miktarlarda almasına dayalı çalışan PET çalışmaları mide kanserinde evreleme aracı olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu teknik ile BT' de saptanamayan özellikle abdomen dışı metastazlar ve neoadjuvan tedavinin etkinliği saptanabilir. PET' in en önemli dezavantajı pahalı bir yöntem olmasıdır. Ek olarak PET' in diğer evreleme araçlarına bir üstünlüğü tespit edilememiştir (71).

### 2.1.6.7. CEA

Erken evre mide kanserlerinde genelde CEA normal seviyelerde olduğundan bir tarama aracı olarak kullanılmamaktadır. Mide kanserli olguların sadece % 30'unda CEA yüksekliği izlenir. Ancak CEA' nın nüks tümörlerde ve tedaviye yanıtı değerlendirmede etkinliği ispatlanmıştır (71).

### 2.1.7. Prognostik Faktörler

Mide kanserli olgularda tedavi sonrası yaşam süresi ile ilişkili çok sayıda faktör vardır. Yaşam süresinde belirgin bir düzelmeyen olmamasının nedeni ise hastaların büyük çoğunluğunun geç dönemde (Evre III ve evre IV) teşhis edilmesidir (66,67). Mide kanserinde en önemli prognostik faktör R0 rezeksiyondur. Ayrıca tümörün anatomik yayılımı ve evresi diğer önemli faktörleri oluşturmaktadır (68).

#### 2.1.7.1. Hasta İle İlişkili Faktörler

- **Yaş:** Mide kanseri daha çok ileri yaş grubunda meydana gelmektedir, genellikle 60 yaşın üzerinde pik yapmaktadır (69). 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 yaşı önemli olmadığı sonucuna varılmıştır (70).

- **Cinsiyet:** Mide kanseri erkeklerde kadınlara oranla 2 kat fazla görülmektedir. Mide kanseri için insidansın erkeklerde daha yüksek olduğu bilinmektedir (71). Ancak yapılan çalışmalarda cinsiyetin prognoza etkisi nadir olarak saptanmıştır (72).

- **Obezite:** Obez kişilerdeki karsinojenik etkinin mekanizması açık değildir. Aşırı vücut ağırlığı artmış mide kanseri riskiyle ilişkilidir. 9492 mide kanseri vakasının incelendiği bir meta analizde beden kitle indeksinin 25' ten büyük olması ile tanımlanan artmış vücut ağırlığının mide kanseri riskinde artmayla ilişkili olduğu ve artan BKİ değeri ile birlikteliğin daha da kuvvetlendiği belirtilmiştir (35).

- **Kan grubu:** O grubuna göre A kan grubu bireylerde mide kanserinin daha sık görüldüğü bilinmektedir. 5-yıllık yaşam süresi sırasıyla % 9'a karşı % 19 olarak A kan grubuna sahip olgularda O grubuna göre daha iyidir (44).



- **Laboratuvar parametreleri:** Mide kanserli hastalarda preoperatif albumin ve hemoglobin seviyelerinin düşük olmasının prognozu olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Ayrıca hastanın genel durumunun ve ek morbiditelerin hasta ilişkili bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmektedir. Anemi, yaş, kilo kaybı, ağrı varlığı gibi diğer faktörlerin önemli olmadığı da vurgulanmıştır (72).

### 2.1.7.2. Tümör İle İlişkili Faktörler

- **Makroskopik Tip:** Ülsere lezyonların ağrı ve kanamaya neden olması nedeniyle erken teşhis edilmesi prognozun iyi olmasında etkili bir faktördür. Ülseratif kanserlerin prognozunun daha iyi, infiltratif tip kanserlerin prognozunun daha kötü olduğu bildirilmektedir (72).

- **Tümörün Büyüklüğü:** Küçük olan tümörler daha iyi prognoza sahiptir. Bunun daha çok invazyon derinliği ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yokuta ve arkadaşları 697 hastayı içeren retrospektif çalışmada prognoz ile ilişkisini değerlendirmiş. Tek değişkenli analiz sonuçlarında tümör çapı prognostik bir faktör olmakla beraber, çok değişkenli analizde tümör çapı prognostik faktör olarak bulunmamıştır (73).

- **Tümör lokalizasyonu:** Proksimal bölgeye yerleşen tümörlerin çoğu ileri evre tümörlerdir ve distal bölge tümörlerine göre prognozları daha kötüdür. Proksimal bölge tümörlerinin daha kötü diferansiye olması ve mediastinal ve periözofagiyal lenfatik yayılım yapma eğilimleri, tanının daha ileri evrede konulmasına bağlanmıştır. Proksimal mide kanserli hastaların rezeke edilmesi de anatomisinden dolayı aşırı derecede zor, tehlikeli ve standart cerrahi yöntemlerine sıklıkla uymamaktadır. Gerçekten yapılan çalışmalarda proksimal mide kanserli hastalardaki postoperatif morbidite ve mortalite oranı distal mide kanserleri ile kıyaslandığında önemli derecede yüksektir. Son yirmi yılda, kardiya ve mide 1/3 üst tümörlerinin insidansında artma gösterilmekle birlikte, antrum (% 50) halen en sık yerleşim bölgesidir. Antral bölge tümörlerinde, pilorik obstrüksiyona bağlı erken teşhis edilmesi, iyi prognoza etkilidir (73).

- **Evre:** Evre, en önemli prognostik ölçüttür. İnvazyon derinliği arttıkça metastaz oranı artmaktadır. Tümörün invazyon yeteneği direk olarak gross görünümü ile ilişkilidir. Polipoid tümörler lümene doğru büyüme paterni gösterir, infiltratif tümörlere göre metastaz oranları daha düşüktür, daha iyi prognoza sahiplerdir. 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 sağkalım evre IA'da % 90, evre IB'de % 80, evre II'de % 65, evre IIIA'da % 50, evre IIIB'de % 30 ve evre IV de % 5'dir (72).

- **Histolojik tip ve diferansiyasyon derecesi:** Histolojik tip ile prognoz arasındaki ilişki kullanılan sınıflamaların farklılığına bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir. Lauren sınıflamasına göre intestinal tip tümörler diffüz tipe oranla daha iyi prognozludurlar ve iyi diferansiye tümörlerin az diferansiye tümörlere kıyasla prognozları daha iyidir. Bunun yanında histopatolojik derecelemenin yaşam süresini etkilemekten ziyade rezektabiliteyi etkilediği bildirilmektedir (72).

- **Lenf nodu tutulumu:** Tutulan lenf bezinin bölgesi ve sayısı önemlidir. Lenf nodu (LN) tutulumu sağ kalımı oldukça belirgin şekilde etkilemektedir. 5-yıllık sağkalım LN (-) olgularda ortalama % 50 iken, LN (+) olgularda % 10'a düşer (98). Birçok araştırmada lenf nodu metastazının yanı sıra metastatik lenf nodu sayısının önemi vurgulanmaya başlanmıştır. LN tutulumuyla sağ kalım arasında uyumlu bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (72).

- **Perinöral invazyon:** Tümör müküler tabakada sınırlı olduğu zaman, perinöral invazyon varlığının prognozu olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir. Tanaka ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada seroza invazyonu olmayan vakalarda perinöral invazyon negatif olguların pozitif olgulara göre anlamlı derecede daha iyi prognoz gösterdiklerini bildirmişlerdir (74).

### 2.1.7.3. Tedavi İle İlişkili Faktörler

- **Cerrahi:** Mide adenokanserinde 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 başarıyla uygulanmaya başlamıştır. R0 rezeksiyonun, yaşam süresini belirlemedeki etkinliğinde şüphe yoktur. Küratif rezeksiyon, en etkili prognostik faktörlerden biri olarak düşünülmektedir. Küratif rezeksiyon yapılan vakalarda ortalama yaşam süresi 35 ile 75 ay arasında değişirken, nonküratif rezeksiyonlarda (R1-R2) ortalama yaşam süresi 7-11 ay arasındadır. Palyatif gastroenterostomi yapılan hastalarda ise 3-5 aydır (75).

- **Lenfadenektomi:** Ameliyatı yapan merkez ve cerrahın deneyiminin yaşam süresi üzerine olumlu etkisi olduğu saptanmıştır. D2 disseksiyonun yaşam süresi üzerine etkinliği halen tartışmalıdır (76).

### **2.1.8. Histopatolojik Sınıflandırma**

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

1. Dünya Sağlık Örgütü ( WHO ) sınıflaması 2000: Adenokarsinom (intestinal, diffüz), Papiller, Tübüler, Müsinöz, Taşlı Yüzük Hücreli, Adenoskuamöz karsinom, Skuamöz Hücreli Karsinom, Andifferansiye karsinom
- 2- Lauren sınıflaması 1965, (histolojik özelliklerine göre): İntestinal ve Diffüz tip.
- 3-Borrmann sınıflaması 1926, (makroskopik görünümüne göre): Tip I (polipoid), Tip II (fungiform-ülserovejetan), Tip III (ülser), Tip IV (infiltratif).
- 4-Ming sınıflaması 1977, (büyüme patternine göre): Ekspansif ve infiltratif.
- 5-Stout (Tümör Patolojisi Atlası) sınıflaması 1953, (makroskopik görünümüne göre):Ülsero-vejetan, Penetran yayılan, Yüzeysel yayılan, Linitis plastika, Özgü olmayan tip
- 6-Tümör lokalizasyonuna göre: Proksimal ve Distal.
- 7-İnvazyon derinliğine göre: Erken mide kanseri, İlerlemiş mide kanseri.
- 8-Differansiasyon derecesine göre: İyi Differansiye, Orta Derecede Differansiye, Az Differansiye.
- 9-Gastrik Kanser için Japon topluluğu 1981: Papiller, Tübüler, Az Differansiye, Müsinöz, Taşlı Yüzük Hücreli.

#### **2.1.8.1. Lauren Sınıflaması**

1965 yılında ortaya atılan ve kabul gören bu sınıflamaya göre temel olarak tümörler intestinal ve diffüz olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Mide tümörlerinin % 70'i intestinal tiptir. Lauren sınıflamasına göre tümörlerin yaklaşık % 25'i hem intestinal hem diffüz tümör özellikleri içermekte olup bu tümörler diffüz gruba alınmaktadır. Geniş alanda intestinal tip, fokal alanda diffüz tip morfoloji içeren tümörlerde bu sınıflamanın tam anlamıyla uygulanması problem oluşturmaktadır. Üçüncü tip ise morfolojik olarak bu iki gruba alınamayan ve sınıflandırılmayan (*indeterminate*) tümörlerdir (77).

İntestinal tipte Erkek/Kadın oranı 2/1 olup, ortalama görülme yaşı 55'tir. Genellikle lümen içine doğru gelişen ve duvarı infiltre eden kitle oluştururlar. Tipik olarak intestinal metaplazi ve Hp gastriti zemininde gelişirler. Diyet ve çevresel faktörler intestinal tip kanserin etiolojisinde önemli rol alır. Diffüz tipte cinsiyet dağılımı eşit veya hafif kadın üstünlüğü görülmektedir. Hastalar intestinal tipe göre daha genç yaşta olup tanı aldıklarında ortalama yaş 48'dir. İntestinal tipe oranla Hp gastriti ve intestinal metaplazi ile birliktelik düşüktür. Muhtemelen çevresel faktörlerle desteklenmiş genetik etiyojik faktörler tümör oluşumundan sorumludur. Yaşam süresi intestinal tipe göre düşüktür (68,69).

#### **2.1.8.2. WHO Sınıflaması (2000)**

WHO sınıflamasına göre mide kanserleri dört temel gruba ayrılırlar:

##### **- Müsinöz Adenokarsinom**

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

##### **- Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom**

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

##### **- Tübüler Adenokarsinom**

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

##### **- Papiller Adenokarsinom**

Tümör fibrovasküler bağ doku çevresinde dizilim gösteren silindirik küboidal hücrelerden oluşan parmaklı çıkıntılar seklindedir. Bazı tümörlerde ise tübüler yapılar

eşlik edebilir, bunlar papillotubuler tümör olarak adlandırılır. Nadiren mikropapiller yapı bulunabilir (78).

### **2.1.9. Mide Kanserinin Yayılım Şekilleri**

Mide kanserleri direkt, lenfojen, hematojen, 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 parakardiyak ve küçük kurvaturdaki lenf bezlerine metastaz yaparken, orta 1/3 yerleşim gösteren tümörler sağ parakardiak, küçük kurvatur ve infrapilorik lenf bezlerine, alt 1/3 yerleşimli tümörler ise küçük kurvatur ve infrapilorik lenf bezlerine metastaz yapmaktadırlar.

#### **- 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 özofagusu, distalde duodenuma doğru yayılım gösterebilirler. Genellikle diffüz tip tümörler duodenuma invazyon gösterirler. Mide kanserleri direkt olarak pankreas, dalak hilusu, transvers kolon, karaciğer hilusu, omentum, diyafram ve karın duvarına yayılım gösterebilir. Özofagusu yayılım gösteren olguların Barret özofagusundan gelişen adenokarsinomlardan ayırımı zor olabilir.

#### **- Peritoneal Yayılım**

Peritoneal yayılım; assit, omental implant, pelvik *cul de sac* ve bilateral over tutulumu (*Krukenberg* tümörü) şeklinde karşımıza çıkabilir. Peritona yayılım gösteren tümörlerde,

assit sıvısının sitolojik incelemesinde sıklıkla malign hücreler saptanır. Genç hastalarda, hem intestinal hem diffüz tip kanserlerde peritoneal yayılım daha sıktır. Tüm mide duvarı boyunca yayılıp serozaya ulasan tümörler peritoneal yayılım gösterebilirler. Diffüz tip kanserlerde periton yayılımı, intestinal tip'e oranla daha sıktır (79).

## **2.2. Mide Kanserinde Evreleme**

Mide kanseri evrelemesinde Amerikan Birleşik Kanser Komitesi'nin (AJCC) en son 2010' da güncellediği, TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır (Tablo 2).

**Tablo 2:** American Joint Committee on Cancer (AJCC) Gastrik Kanser TNM evrelemesi (7th edition, 2010) (80)

### **Primer tümör (T)**

- Tx: Primer tümör
- T0: Primer tümörün varlığına dair kanıt yok.
- Tis: Karsinoma in situ. Lamina propria invazyonu olmayan intraepitelyal tümör.
- T1: Tümör lamina propria, muskularis mukoza veya submukozaya invaze  
T1A: Tümör lamina propria veya muskularis mukozaya invaze  
T1B: Tümör submukozaya invaze
- T2: Tümör muskularis propriaya invaze
- T3: Visseral peritonyum veya komşu dokuların invazyonu olmadan tümör subserozal konnektif dokuya invaze
- T4: Tümör visseral peritonyum (seroza) veya komşu dokulara (T4B) invaze  
T4A: Tümör visseral peritonyuma (seroza) invaze  
T4B: Tümör komşu dokulara invaze

## Lenf nodları (N)

- NX: Bölgesel lenf nodu değerlendirilemiyor
- N0: bölgesel lenf nodu metastaz yok
- N1: 1-2 bölgesel lenf nodunda metastaz
- N2: 3-6 bölgesel lenf nodunda metastaz
- N3: 7 veya daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz
- N3A: 7-15 bölgesel lenf nodunda metastaz
- N3B: 16 veya daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz

## Histolojik derece

- G1: İyi differansiye  
G2: Orta derecede differansiye  
G3: Kötü differansiye

## Metastaz

- M0: Uzak metastaz yok  
M1: Uzak metastaz

## Anatomik derece/Prognostik gruplar

**Evre 0:** Tis N0 M0

**Evre 1A:** T1 N0 M0

**Evre 1B:** T2 N0 M0

T1 N1 M0

**Evre 2A:** T3 N0 M0

T2 N1 M0

T1 N2 M0

**Evre 2B:** T4a N0 M0

T3 N1 M0

T2 N2 M0

T1 N3 M0

**Evre 3A:** T4a N1 M0

T3 N2 M0

T2 N3 M0

**Evre 3B:** T4b N0 M0

T4b N1 M0

T4a N2 M0

T4b N2 M0

**Evre 3C:** T3 N3 M0

T4b N3 M0

T4a N3 M0

**Evre 4:** M1(Uzak metastaz)

## **2.3. Mide Kanserinde Tedavi**

### **2.3.1. Cerrahi Tedavi**

Cerrahi tedavi, mide kanserinde tek potansiyel küratif tedavi yöntemidir. Tümörün komplet rezeksiyonu önerilmekte, ancak hangi operasyon tipinin (geniş lenfadenektomi ile birlikte subtotal veya total gastrektomi) uygulanacağı halen tartışma konusudur. Cerrahinin primer amacı; cerrahi sınırlarda tümör saptanmayacak şekilde, tümörün tamamen çıkarılmasıdır (R0 rezeksiyon). Ancak sadece % 50 hastada R0 rezeksiyon sağlanabilmektedir (81,82).

Rezeksiyon sınıflamasının tanımı:

- R0: Hastalığın makroskopik ve mikroskopik olarak komplet rezeksiyonu
- R1: İnkomples rezeksiyon (mikroskopik olarak reziduel hastalık kalması)
- R2: İnkomples rezeksiyon (uzak metastaz olmadan makroskopik olarak reziduel hastalık kalması) (83).

Non-küratif rezeksiyonlarda (R1-R2) ortalama yaşam süresi 7-11 ay arasındadır. 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 (75).

#### **- Cerrahi Tedavide Prensipler**

Distal bölge mide kanserlerinde subtotal gastrektomi tercih edilir. Distal gastrektomi ile total gastrektominin benzer sonuçları olmasına rağmen distal gastrektomi sonrası daha az komplikasyon görülür (84). 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 (85). Kılavuzlar, T1b-T3 tümörlerde distal, subtotal veya total gastrektomi önermektedirler. T4 tümörlerde ise bunlara ilaveten, en blok rezeksiyon önerilmektedir. Splenektomi mümkünse rutin veya profilaktik olarak yapılmamalıdır. Yapılan bir randomize çalışmada, total gastrektomi ile birlikte splenektomi yapılanlarda, postop mortalite ve morbidite oranlarını biraz daha yüksek ancak sağkalımlarının daha iyi olduğu saptanmış ancak her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışma sonuçları profilaktik splenektomiye desteklememektedir (86).



Eğer peritoneal yayılım, uzak metastaz, lokal ileri hastalık (invazyon veya büyük damar tutulumu) varsa tümör anrezektabl kabul edilmektedir. Anrezektabl tümörlerde eğer kanama mevcutsa, kanamanın semptomatik palyasyonu amacıyla cerrahi sınır pozitif olmasına rağmen, sınırlı rezeksiyon önerilebilmektedir. Palyatif gastrik rezeksiyon hasta semptomatikse yapılmalıdır. Palyatif rezeksiyon sırasında LN diseksiyonuna gerek yoktur. Obstrüktif semptomları olan hastalarda proksimal mideye gastrojejunostomi ile birlikte gastrik bypass uygulanması faydalı bir yaklaşımdır (87).

#### **- Lenf Nodu Diseksiyonu**

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

#### **- Cerrahi Tipi**

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

#### **2.3.2. Endoskopik Tedaviler :**

- 1-Endoskopik Mukozal Rezeksiyon (EMR)
- 2-Endoskopik Submukozal Diseksiyon (ESD)
- 3-Endoskopik Palyatif Yaklaşımlar

Endoskopik Mukozal Rezeksiyon ve ESD erken evre mide kanseri, hastalarında cerrahi tedaviye alternatif olarak uygulanmaktadır. EMR ile ilgili deneyimlerin çoğu erken evre kanserlerin sık görüldüğü rutin tarama programlarına sahip uzak doğu ülkelerindedir (93). ESD ile en blok eksizyon yapılmasının erken mide kanserinde EMR'ye göre kür açısından daha efektif olduğu görülmektedir (94-96).

Endoskopik teknikler için uygun hastaların seçimi önemlidir. Erken evre mide kanserinde LN metastazı olasılığını artıran bazı durumlar tanımlanmıştır; tümör karakteri, tümörün büyüklüğü, submukozal invazyonun bulunması, kötü diferansiye tümör olması, lenfatik ve vasküler invazyonun bulunması (97). EMR' un endikasyonları da şöyle sıralanır; karsinoma in situ (Tis), T1a olan iyi ve orta derece diferansiye olarak yorumlanan mukozaya sınırlı lezyonlar, ülserasyon olmaması, LN metastazı olmaması, lenfovasküler invazyon olmaması (98).

Endoskopik yöntemle mide kanseri hastalarında palyasyon amaçlı yaklaşımlarda mevcuttur. Tümöral ülserle bağlı kanamalarda endoskopik ablasyon tedavisi acil müdahale için kullanılabilir. Tümöre bağlı obstruksiyon bulguları varlığına stent ile mide geçişinin açıklığı sağlanabilir. Yine iştahsızlık, disfaji ve malnutrisyonun uzun dönem palyasyonu için endoskopik olarak perkutan enterogastrostomi tüpleri yerleştirilebilir (99).

### **2.3.3. Radyoterapi**

Radyoterapi, rezektabl mide kanseri olan hastaların tedavisinde post-operatif ve preoperatif şekillerde olmak üzere birçok randomize kontrollü çalışmada değerlendirilmiştir. Kemoradyoterapi uygulaması, cerrahiyle radyoterapinin lokal-rejyonel kontrolü daha iyi sağlanması, sistemik kemoterapi ile mikroskobik hastalığın baskılanması ve kemoterapinin radyasyonun etkilerini potansiyalize edeceği fikriyle geliştirilmiştir. Kemoterapi bir kaç mekanizma ile radyasyonun etkisini arttırabilmektedir. Radyasyonun hücredeki hedefi DNA yapısıdır. DNA hasarını, çift sarmallı yapıyı kırarak meydana getirmektedir. Tümör hücresi bu etkiyi DNA tamiri yaparak dengelemeye çalışmaktadır. DNA tamirini inhibe eden ilaçlar bu nedenle radyasyon etkisini potansiyalize edebilmektedirler. Hidroksiüre, fluorourasil, sisplatin ve irinotekan gibi kemoteropötikler DNA tamirini inhibe etmektedirler. Radyoterapi ile en sık kombine edilen sitotoksik ajan fluorourasildir. Yakın zamanda paklitakselin de radyoterapiyle kombinasyonunun efektif olduğu gösterilmiştir (100).

Gastrointestinal sistem çalışma grubu'nun (GITSG) anrezektabl mide adenokarsinomlu hastalarda yaptığı çalışmada, kombine tedavinin optimal RT veya KT den daha üstün olduğu gösterilmiştir (69). Zhang ve arkadaşlarının yaptığı bir randomize çalışmada preoperatif RT ile yüksek rezeksiyon oranları sağlanabildiği bildirilmektedir (% 79) (101). Preoperatif kemoradyoterapinin amacı tümör dokusunun küçültülerek R0 rezeksiyon

yapılmasının kolaylaştırılması ve tümör hücrelerinin ekimi ve diğer alanlara implante olma ve büyüme yetilerini etkilemektedir. Ayrıca tam rezeksiyon olasılığını artırmaktadır (102). Rezektabl mide kanseri olan hastalarda preoperatif KRT'nin değerini araştıran randomize prospektif faz 3 çalışma yürütülmektedir (103).

#### **2.3.4. Kemoterapi**

İleri evre mide kanserlerinin tedavisinde prognozun iyileştirilmesinde, operasyondan sonra ise mikrometastazları önlemek için kemoterapiye ihtiyaç duyulmaktadır. Yapılan tedavilerde kemoterapi rejimine bakılmaksızın, kemoterapinin sağ kalım üzerine olumlu etkileri olduğu tespit edilmiştir. Mide kanseri tedavisinde tanımlanmış bir standart kemoterapi rejimi bulunmamaktadır. Kemoterapi rejimlerinde en sık kullanılan ajan 5-fluorourasil (5-FU)'dir. Tek ajan olarak da uygulanabildiği gibi, DCF (dosetaksel, sisplatin, fluorourasil) ve ECF (epirubisin, sisplatin ve sürekli infüzyonel fluorourasil) kombine rejimlerinin önemli bir parçası olarak da kullanılabilir. Mide kanserinde objektif yanıt oranına sahip en yaygın KT ajanları, 5-FU, doksorubisin, sisplatin, metotreksat, mitomisin ve etoposidi içermektedir. Tek ajanlarla yapılan monoterapi ile % 15-20 civarında yanıt oranı elde edilmektedir. 5-FU en yaygın olarak çalışılmış ve % 20'lik bir yanıt oranı sağlamaktadır. Tek ajanlarla tam yanıtlar nadirdir ve parsiyel regresyonlar nispeten kısadır (104).

İleri evre mide kanserinde kullanılan ana ilaç 5-FU dahil pek çok KT ajanının farmakolojisinin daha iyi anlaşılması kombinasyon rejimlerinin gelişmesine yol açmıştır. Kombinasyon tedavilerinin, ileri evre mide kanserli hastalarda yanıt oranını iyileştirdiği bildirilmiştir (% 30-60) Günümüzde ülkemizde en sık kullanılan kombinasyon rejimlerini 5-FU-sisplatin, ECF ve DCF oluşturmaktadır. İrinotekan, gemesitabin, oksoliplatin ve taksoterden oluşan yeni ajanlar umut vermektedir (105,106).

Mide kanserlerinde nükslerin yaklaşık yarısı mide yatağında ya da çevresindeki LN'lerinden gelişmektedir. Bu nedenle mide kanserlerinde intraperitoneal kemoterapi (İPK) tedavi modalitesi araştırılmaktadır. İPK'nin amacı kemoterapötik ajanların etkinliğini artırılmasıdır. İntraperitoneal yolun, intravenöz yola üstünlüğü peritoneal boşlukta yüksek ilaç konsantrasyon sağlanmasıdır İPK ile ortalama yanıt oranı % 25-60 arasında bulunmuştur (81). Mide kanseri tedavisinde İPK uygulamalarında en sık kullanılan ajanlar mitomisin-C, sisplatin ve fluorourasildir (107).

Kombinasyon rejimlerinde 5-FU yerine kapesitabin kullanımı da randomize çalışmalarda değerlendirilmektedir (68).

### **2.3.5. Hedefe Yönelik Tedaviler**

*Human Epidermal Growth Factor Receptor* geni (HER-2), Human Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) ailesinin bir üyesidir ve HER-2 geni aşırı ekspresyonu mide kanserlerinde % 9.5-12 arasında görülür. İntestinal tip mide kanserlerinde daha sık aşırı ekspresyon saptanmaktadır. Bazı çalışmalar HER-2 pozitifliğinin kötü prognozla ilişkili olduğunu gösterirken bazı çalışmalar bu ilişkiyi teyit etmemektedir. HER-2 aşırı ekspresyonu immunohistokimyasal (İHK) ve/veya flörosan insitu hibridizasyon (FISH) yöntemleri ile saptanmaktadır. İHK yöntemi ile +++ olan olgular, FISH ile incelemeye gerek duyulmadan HER-2 aşırı ekspresyonu için pozitif olarak kabul edilmektedir. Ama İHK +++ daha az olan olgularda HER-2 pozitivitesi şüphelidir ve bu olgular FISH yöntemi ile incelenmesi gerekmektedir. İHK +++ olan veya FISH pozitif olan olgularda tedaviye trastuzumab eklenmesi yararlıdır. İHK 0 veya + olan olgular HER-2 aşırı ekspresyonu açısından negatif kabul edilir ve trastuzumab tedavisinden yarar görmezler (108,109).

HER-2 pozitif olan mide kanseri hastalarında trastuzumabın etkinliğini araştıran ilk çok merkezli prospektif, faz 3 çalışma ToGA çalışmasıdır. Çalışmanın sonucunda, trastuzumab + KT, tek başına KT'ye göre daha üstün bulunmuştur. Ortanca sağkalımı tek başına KT grubuna göre 2,5 ay uzattığı görülmüş, toksisite ve yan etki açısından 2 grup arasında fark saptanmamıştır (110). Bevasizumab, erlotinib, sorafenib ve setuksimab ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

### **3. GEREÇ YÖNTEM**

#### **3.1. Çalışma Düzeni**

Çalışma grubunu Ocak 2009 ile Aralık 2014 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniği'ne başvuran, hastanemizde veya başka bir merkezde mide adenokanseri tanısı almış olan 236 hasta oluşturdu. Hastalar ile ilgili bilgilere hastanemizde kullanılan bilgisayar otomasyon sistemi, hastalara ait hastane dosyaları ve onkoloji birimindeki hasta dosyaları retrospektif olarak incelenmesi ile ulaşıldı. 6 aydan uzun süredir kontrole gelmeyen hastalarla ilgili bilgiler evlerine telefon edilerek Eylül 2015 tarihi itibari ile sağkalım bilgileri güncelleştirildi.

Çalışma protokolü Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi etik komitesi tarafından onaylandı. (Etik Kurul Onay Tarihi ve Numarası : 16.06.2015 - KOU KAEK 2015/172).

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

#### **3.2. İstatiksel Analiz**

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı. Çalışmadaki ölçüm değişkenlerine ait temel istatistikler, ortalama, medyan, standart sapma, minimum ve maksimum değerleriyle birlikte verildi. Nümerik değişkenler ortalama +/- standart sapma olarak, kategorik değişkenler ise frekans (yüzdeler) olarak ifade edildi. Sağ-kalım analizinde Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı ve

çoklu karşılaştırmalar Log-Rank testi ile değerlendirildi.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak önemlilik için yeterli kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Medikal Onkoloji kliniğine Ocak 2009- Aralık 2014 tarihleri arasında başvuran toplam 10668 hasta arasından 632'si (% 6) mide kanseriydi. 632 mide kanseri hastasından takiplerine düzenli gelen, verilerine ulaşabildiğimiz 236 (% 2,2) hasta çalışmaya dahil edildi. Bunların 151'i (% 64) erkek, 85'i (% 36) kadın hasta idi. Erkek kadın oranı 1,8/1'dir (Tablo 3). Olguların tanı anındaki ortalama yaşı 58 (23-85) yıl idi. Erkek olgularda ortalama yaş 57,38 (28-81), kadın olgularda 57,69 (23-85) idi (Tablo 4).

**Tablo 3:** Olguların Cinsiyete Göre Dağılımı

	SAYI	YÜZDE
<b>ERKEK</b>	151	64
<b>KADIN</b>	85	36
<b>TOPLAM</b>	236	100

**Tablo 4:** Olguların Tanı Anındaki Yaşlarına Göre Dağılımı

CİNSİYET	SAYI(%)	ORTALAMA TANI YAŞI(YIL)	MINİMUM(YIL)	MAKSİMUM(YIL)
<b>ERKEK</b>	151 (64)	57,38	28	81
<b>KADIN</b>	85 (36)	57,69	23	85
<b>TOPLAM</b>	100 (100)	57,49	23	85

Olguların sigara ve alkol kullanımına göre dağılımları incelendiğinde; sigara içenlerin sayısı 134 (% 57), sigara içmeyenlerin sayısı 102 (% 43) olarak tespit edildi. Alkol kullananların sayısı 31 (% 13), alkol kullanmayanların sayısı 205 (% 87) olarak tespit edildi. Çalışmaya alınan olguların tümör yerleşim yerine göre dağılımı incelendiğinde, olguların 21'sinin (% 9) kardiyözefagial bileşke yerleşimli, 90'ının (% 36) korpus

yerleşimli, 99'unun (% 42) antrum yerleşimli, 11'inin (% 5) pilor yerleşimli olduğu saptandı. Olguların 15'inde (% 7) diffüz infiltratif tutulum (*linitis plastica*) olduğu saptandı (Tablo 5).

**Tablo 5:** Olguların Tümörün Yerleşim Yerine Göre Dağılımı

	<b>SAYI</b>	<b>YÜZDE</b>
<b>KÖB</b>	21	9
<b>KORPUS</b>	90	36
<b>ANTRUM</b>	99	42
<b>PİLOR</b>	11	5
<b>LİNİTİS PLASTİKA</b>	15	7
<b>TOPLAM</b>	236	100

Olgular performans skorlarına göre incelendiğinde skoru 0 ve 1 olan 175 (% 73) hasta performans skoru 2 olan 51 (% 22) hasta, performans skoru 3 olan 9 (% 4) hasta, performans skoru 4 olan 1 hasta (% 0.4) olduğu tespit edildi (Tablo 6).

**Tablo 6:** Olguların Performans Skoruna Göre Dağılımı

<b>PERFORMANS SKORU</b>	<b>SAYI</b>	<b>YÜZDE</b>
<b>0-1</b>	175	73
<b>2</b>	51	22
<b>3</b>	9	4
<b>4</b>	1	0.4
<b>TOPLAM</b>	236	100

Olgular tanı anında son altı aydaki kilo kaybına göre incelendiğinde 19'unda (% 8) kilo kaybı olmadığı, 86'sında (% 37) vücut ağırlığının % 10'dan daha az kilo kaybı olduğu, 131'inde (% 55)vücut ağırlığının %10'dan daha fazla kilo kaybı olduğu saptandı (Tablo 7).



**Tablo 7:** Olguların Tanı Anındaki Kilo Kaybına Göre Dağılımı

	<b>SAYI</b>	<b>YÜZDE</b>
<b>KİLO KAYBI YOK</b>	19	8
<b>% 10'DAN DAHA AZ</b>	86	86
<b>% 10'DAN DAHA FAZLA</b>	131	55
<b>TOPLAM</b>	236	100

Olgular tanı anındaki anemi varlığı hemoglobin değeri 12 gr/dl altı ve üstü şeklinde değerlendirildi. 236 olgunun 131'inde (% 55) hemoglobin değeri 12 gr/dl'nin üstünde saptandı, 105'inde (% 45) hemoglobin değerinin 12 gr/dl'nin altında olduğu saptandı (Tablo 8).

**Tablo 8:** Olguların Tanı Anındaki Anemi Varlığına Göre Dağılımı

	<b>SAYI</b>	<b>YÜZDE</b>
<b>HB &gt; 12 GR/DL</b>	131	55
<b>HB &lt; 12 GR/DL</b>	105	45
<b>TOPLAM</b>	236	100

Olgular lenfatik, vasküler ve perinöral invazyon açısından değerlendirildiğinde 236 olgunun 137'sinde (% 58,1) invazyon bilgisine ulaşamadı. 95 hasta palyatif cerrahi yada opere olmadığı için, 42 hastanın da patoloji raporlarında yer almadığından dolayı lenfatik invazyon bilgisine ulaşamadı. Lenfatik invazyon bilgisine ulaşılabilen 99 olgunun 62'sinde (% 62,6) lenfatik invazyon saptanırken 37 (% 37,4) olguda lenfatik invazyon saptanmadı (Tablo 9).

236 olgunun 146'sinde (% 61,9) vasküler invazyon bilgisine ulaşamadı. 95 hasta palyatif cerrahi yada opere olmadığı için, 51 hastanın da patoloji raporlarında yer almadığından dolayı vasküler invazyon bilgisine ulaşamadı. Vasküler invazyon bilgisine ulaşılabilen 90 olgunun 49'ünde (% 54,4) vasküler invazyon saptanırken 41 (% 45,6) olguda vasküler invazyon saptanmadı (Tablo 9).

236 olgunun 148'ünde (% 62,7) perinöral invazyon bilgisine ulaşılamadı. 95 hasta palyatif cerrahi yada opere olmadığı için, 53 hastanın da patoloji raporlarında yer almadığından dolayı perinöral invazyon bilgisine ulaşılamadı. Perinöral invazyon bilgisine ulaşılabilen 88 olgunun 39'ünde (% 44,3) perinöral invazyon saptanırken 49 (% 55,7) olguda perinöral invazyon saptanmadı (Tablo 9).

**Tablo 9:** Tümörlerin Lenfatik, Vasküler ve Perinöral İnvazyon Durumları (n=236)

	SAYI	YÜZDE
<b>LENFATİK</b>	62	26,3
<b>VASKÜLER</b>	49	20,8
<b>PERİNÖRAL</b>	39	16,5

Olgular tümörün histopatolojik alt türüne göre sınıflandırıldığında olguların; 174'ünde (% 74) adenokarsinom, 58'sinde (% 24) taşlı yüzük hücreli karsinom saptandı (Tablo 10).

**Tablo 10:** Olguların Tümörün Histopatolojisine Göre Dağılımı

	SAYI	YÜZDE
<b>ADENOKARSİNOM</b>	174	74
<b>TAŞLI YÜZÜK HÜCRELİ</b>	58	24
<b>DİĞER</b>	4	2
<b>TOPLAM</b>	236	100

Olgular tümörün diferansiyasyon derecesine göre sınıflandırıldığında 236 olgunun 89'unda (% 37) diferansiyasyon derecelendirilmesinin yapılmadığı saptandı. Derecelendirilme yapılan 33 olgu (% 15) kötü diferansiye, 46 olgu (% 20) orta derece diferansiye, 68 olgu (% 28) iyi diferansiye saptandı (Tablo 11).

**Tablo 11:** Tümörlerin Histolojik Farklılaşma Derecelerine Göre Dağılımları

	SAYI	YÜZDE
İYİ	68	28
ORTA	46	20
KÖTÜ	33	15
DERECELENDİRME YAPILMAMIŞ	89	37
TOPLAM	236	100

Olgularımız HER-2 ekspresyon durumlarına göre değerlendirildiğinde olguların 80'inde (% 34) ekspresyon durumunun histopatolojik olarak incelendiği ve bunların 9'unda (% 12) HER - 2 ekspresyonu olduğu saptanırken 71 tanesinde (% 88) HER-2 ekspresyonu saptanmadığı gösterilmiştir (Tablo 12).

**Tablo 12:** Metastatik Olguların HER-2 Ekspresyonuna Göre Dağılımı

	SAYI(n=109)	YÜZDE	UYARLANMIŞ YÜZDE
HER2 -	71	65	88,7
HER2 +	9	8,2	11,3
TOPLAM	80	73,2	100
DURUMU BİLİNMEYEN	29	26,8	

Olguların evreleri değerlendirildiğinde elde edilen bulgular şu şekildeydi; tümörün invazyon derinliği (T) durumuna göre en sık T3; 82 (% 56) tümörler saptanırken lenf nodu durumuna göre en sık N3; 46 (% 32) tutulum olduğu görüldü. Olgular tanı anında metastaz durumlarına göre değerlendirildiğinde hastaların % 46' sını olan 110 hastada metastaz olduğu görülmüştür. Olgular evrelerine göre sınıflandırıldığında 13'ü (% 6) evre 1, 47'si (% 20) evre 2, 67'si (% 28) evre 3, 109 'ü (% 46) evre 4 olarak belirlenmiştir (Tablo 13).

**Tablo 13:** Olguların Evrelerine Göre Dağılımı

	<b>SAYI</b>	<b>YÜZDE</b>
<b>EVRE 1</b>	13	6
<b>EVRE 2</b>	47	20
<b>EVRE 3</b>	67	28
<b>EVRE 4</b>	109	46
<b>TOPLAM</b>	236	100

Tanı anında metastatik olan olgularda saptanan metastaz bölgeleri şöyleydi; periton 38 (% 31), karaciğer 35 (% 27), multiple 28 (% 22), kemik 7 (% 5), akciğer 5 (% 4) diğer 14 (% 11). Buna göre en sık metastazın peritonda saptandığı, ikinci sıklıkta karaciğer metastazı olduğu görüldü(Tablo 14).

**Tablo 14:** Olguların İlk Metastaz Yaptığı Bölgeler

	<b>SAYI</b>	<b>YÜZDE</b>	<b>METASTAZLAR İÇİNDE ORANI</b>
<b>PERİTON</b>	38	16,1	29,9
<b>KARACİĞER</b>	35	14,8	27,6
<b>MULTİPLE</b>	28	11,9	22
<b>KEMİK</b>	7	3	5,5
<b>AKCİĞER</b>	5	2,1	3,9
<b>DİĞER</b>	14	5,9	11

Metastazı olmayan olgulara uygulanan tedavi modaliteleri değerlendirildiğinde; olguların 127 olgunun 125'ine (% 98,6) küratif cerrahi uygulandığı, 90'ına (% 71) adjuvan KRT verildiği, 101'ine (% 79,5) adjuvan KT verildiği görüldü (Tablo 15). Cerrahi uygulanmayan 2 hastadan birinin neoadjuvan KT sonrası tedavi değerlendirilmesi beklenirken, diğerinin KT tedavisi alamadan vefat ettiği belirlendi. Metastazı olan 109 hasta uygulanan tedavi modaliteleri açısından değerlendirildiğinde 86'sının (% 78,9) metastatik KT aldığı görüldü.

**Tablo 15: Metastaz Olmayan Hastalarda Uygulanan Tedavi Yaklaşımları**

	SAYI	YÜZDE
<b>CERRAHİ(n=127)</b>		
•VAR	125	98,4
•YOK	2	1,6
<b>ADJUVAN KRT(n=127)</b>		
•VAR	90	71
•YOK	37	29
<b>ADJUVAN KT(n=127)</b>	101	79,5
<b>METASTATİK HASTALARDA KEMOTERAPİ</b>		
•VAR	86	78,9
•YOK	23	21,1

KT: Kemoterapi, RT: Radyoterapi, KRT: Kemoradyoterapi

\*Tedavisiz İzlem: Cerrahi veya Krt, Kt veya RT Almayan Olgular

Cerrahi yaklaşım uygulanan 172 olgunun 68'ine (%54,4) total gastrektomi, 73'üne (% 25,5) subtotal gastrektomi, 31 (% 4,4) olguya palyatif cerrahi uygulandığı saptandı (Tablo 16).

**Tablo 16: Olguların Uygulanan Cerrahi Yaklaşımına Göre Dağılımı(n=236)**

	SAYI	YÜZDE
<b>SUBTOTAL GASTREKTOMİ</b>	73	30,9
<b>TOTAL GASTREKTOMİ</b>	68	28,8
<b>İNOPERABLE</b>	64	27,1
<b>PALYATİF CERRAHİ</b>	31	13,1

Tanı anında 236 olgunun 109'ünde (% 46) metastaz mevcuttu, 127'inde (% 54) metastaz mevcut değildi. Bu 2 grup verilen kemoterapi rejimine göre değerlendirildi. Metastatik grupta 72 olgunun (% 66,1) modifiye Doseksel+sisplatin+5-fluorourasil (mDCF), 9 olgunun (% 8,3) kapesitabin+sisplatin, 1 olgunun (% 0,9) kapesitabin+sisplatin+trastuzumab kemoterapi rejimlerini aldığı belirlendi (Tablo 17). Evre 4 olgularda progresyonsuz sağ kalım süreleri incelendiğinde 86 olgunun birinci seri metastatik kemoterapi aldığını ve bunların PS1'nin ortalama 4,92 ay olarak saptandı. İkinci seri metastatik kemoterapi alan

16 olgunun PS2'nin 5,38 ay olarak saptandı. Üçüncü seri olarak kemoterapi alan 4 olgunun PS3'nün 4,5 ay olarak saptandı. Tedavi serisi ilerledikçe izlenen sağkalımın artması hasta sayısının azalması nedeniyle olduğu düşünüldü.

**Tablo 17: Metastatik Hastalarda Verilen Kemoterapi Rejimleri**

	<b>SAYI</b>	<b>YÜZDE</b>
<b>mDCF</b>	72	66,1
<b>SİSPLATİN+KAPESİTABİN</b>	9	8,3
<b>XP+TRASTUZUMAB</b>	1	0,9
<b>mDG+ SİSPLATİN</b>	2	1,8
<b>DİĞER</b>	2	1,8
<b>TEDAVİ ALMAYANLAR</b>	23	21,1
<b>TOPLAM</b>	109	100

mDCF: modifiye Dozetaksel+sisplatin+5-fluorourasil, XP: Kapesitabin+sisplatin, mDG:modifiye De Gramont

Metastazi olmayan grupta yer alan 127 olgunun aldığı kemoterapi rejimleri şöyleydi; 84 olgunun (% 66,1) FUFA, 8 olgunun kapesitabin(% 6,3), 7 olgunun da (% 5,5) mDCF kemoterapi rejimlerini aldığı belirlendi (Tablo 18). Bunlar evrelerine göre ayrıldığında evre 1 olan 1 olgu FUFA KT'si, evre 2 olan 40 olgu FUFA, bir olgu da kapesitabin KT'si, evre 3 olan 43 olgu FUFA KT'si, 7 olgu mDCF KT'si, 7 olgu kapesitabin KT'si, 1 olgu CFF KT'si, 1 olgu da kapesitabin+sisplatin KT'si aldığı belirlendi.

**Tablo 18:** Metastazı Olmayan Olgularda Kemoterapi Rejimleri

	<b>SAYI</b>	<b>YÜZDE</b>
<b>FUFA</b>	84	66,1
<b>KAPESİTABİN</b>	8	6,3
<b>mDCF</b>	7	5,5
<b>CFF</b>	1	0,8
<b>KAPESİTABİN+SİSPLATİN</b>	1	0,8
<b>TEDAVİ ALMAYANLAR</b>	26	20,5
<b>TOPLAM</b>	127	100

FUFA: 5-fluorourasil+folinik asit, mDCF: modifiye Dozetaksel+sisplatin+5-fluorourasil

CFF: Sisplatin+5-fluorourasil+folinik asit

Nüks veya progresyon nedeniyle ikinci sıra kemoterapi verilen 38 olguya en sık verilen rejimlerin ise mDCF, kapesitabin+sisplatin, FOLFIRI rejimleri olduğu görüldü (Tablo 19).

**Tablo 19:** İkinci Seçim KT Alan Olguların KT Rejimine Göre Dağılımı (n=38)

	<b>SAYI</b>	<b>YÜZDE</b>
<b>mDCF</b>	18	47,3
<b>KAPESİTABİN+SİSPLATİN</b>	9	23,6
<b>FOLFIRI</b>	6	15,7
<b>XELOX</b>	2	5,2
<b>EOX</b>	1	2,6
<b>FOLFOX</b>	1	2,6
<b>DİĞER</b>	1	2,6
<b>TOPLAM</b>	38	100

mDCF: modifiye Dozetaksel+sisplatin+5-fluorourasil, FOLFIRI: 5-fluorourasil+folinik asit+irinotekan,

XELOX: kapesitabin+oksaliplatin, EOX: epirubisin+oksaliplatin+kapesitabin,

FOLFOX: folinik asit +5-fluorourasil+oksaliplatin

Olgularımız yaş gruplarına göre 45 yaş altı ve üstü ile; 60 yaş altı ve üstü şeklinde yaş gruplarına göre sağkalım ile ilişkileri değerlendirildiğinde 45 yaş ve altında 44 olgu, 45 yaş üstünde 192 olgu; 60 yaş ve altında 132 olgu, 60 yaş üstünde 104 olgu mevcuttu. Yaş gruplarının sağkalım ile ilişkisi analiz edildiğinde; yaş grupları arasında sağkalım oranı açısından 60 yaş altı ve 60 yaş üstü olgularda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,004$ ). 60 yaş altı olgularda ortalama sağ kalım ortanca değeri 16 ay iken, 60 yaş üstü olgularda bu süre 12 ay olarak belirlendi. 45 yaş ve altı ile 45 yaş üstü grupları arasında sağkalım oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,906$ ).

Olgularımızın cinsiyete göre sağkalım ile ilişkileri değerlendirildiğinde; kadın ve erkek cinsiyet arasında sağkalım oranı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p= 0,386$ ).

Olgular tümörün yerleşim yerine göre sağkalım ile ilişkileri değerlendirildiğinde; proksimal ve distal bölge tümörleri arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,115$ ). Ancak linitis plastikalı olgularda sağkalımın anlamlı şekilde düşük olduğu saptandı ( $p=0,024$ ).

Tümörün histopatolojik tipine göre adenokarsinom ve taşlı yüzük hücreli tümörler arasında sağkalım açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,398$ ).

Olgular anemi varlığına göre sağkalım ile ilişkileri değerlendirildiğinde; hemoglobin değeri 12 gr/dl üstünde olan olgularla, 12 gr/dl altında olan olgular arasında sağkalım oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,033$ ).

Lenfatik invazyon olan olgularda olmayanlara göre sağkalımın daha kötü olduğu saptandı ( $p=0,001$ ). Vasküler invazyon olan olgular değerlendirildiğinde invazyon saptanan olgularda sağkalımın daha kötü olduğu görüldü. ( $p=0,001$ ) Perinöral invazyona bakıldığında ise aynı şekilde invazyon olan olgularda sağkalımın daha kötü olduğu görüldü. ( $p=0,004$ ).

Olguların evrelerine göre sağkalım ile ilişkileri değerlendirildiğinde evre 4 olgularda daha kötü sağkalım oranı varken evre küçüldükçe sağkalımın da iyileştiği görüldü ( $p<0,001$ ). Tedavi seçeneklerine göre değerlendirilen olgularda küratif cerrahi yapılabilen olgularda sağkalım oranının anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü ( $p<0,001$ ). Adjuvan KRT durumlarına bakılınca adjuvan KRT alan olguların sağkalım oranlarının istatistiksel anlamlı olarak daha iyi olduğu saptandı ( $p<0,001$ ). ). İncelenen prognostik faktörlerin sağkalım ile ilişkisi tablo Tablo 20’de gösterilmektedir.

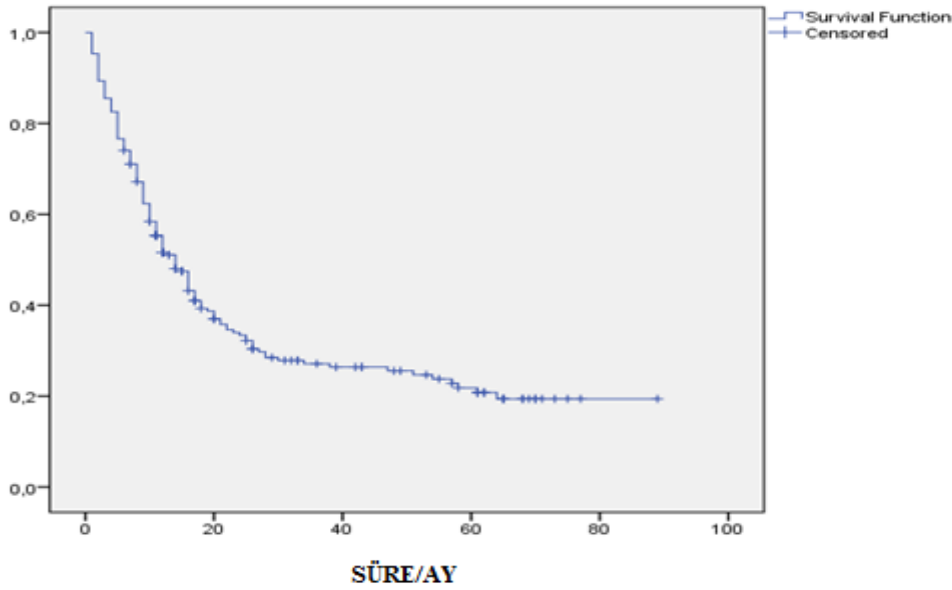


**Tablo 20:** Prognostik Faktörlerin Sağkalım ile İlişkisi

	ORTANCA(AY)	P
YAŞ		
≤45	11	0,906
>45	16	
≤60	16	0,004
>60	12	
CİNSİYET		
ERKEK	14	0,386
KADIN	14	
TÜMÖR YERİ		
PROKSİMAL	16	
DİSTAL	11	0,024
LİNİTİS PLASTİKA	7	
HİSTOPATOLOJİ		
ADENOKARSİNOM	15	0,398
TAŞLI YÜZÜK	11	
LENFATİK		
VAR	17	<0,001
YOK	48	
VASKÜLER		
VAR	16	<0,001
YOK	42	
PERİNÖRAL		
VAR	16	<0,001
YOK	54	
EVRE		
EVRE1	49	
EVRE2	17	<0,001
EVRE3	15	
EVRE4	7	

Olgularımız izlem süresi ve genel sağkalım süresi açısından değerlendirildiğinde; izlem süresi için *interquartil* aralık ortanca 11 ay (1-89 ay) genel sağkalım süresi ortanca değeri: 11,5 ay (1-89 ay) 5-yıllık sağkalım ise % 30,5 olarak hesaplanmıştır (Şekil 1).

**Şekil 1:** Kaplan-Meier Genel Sağkalım Eğrisi

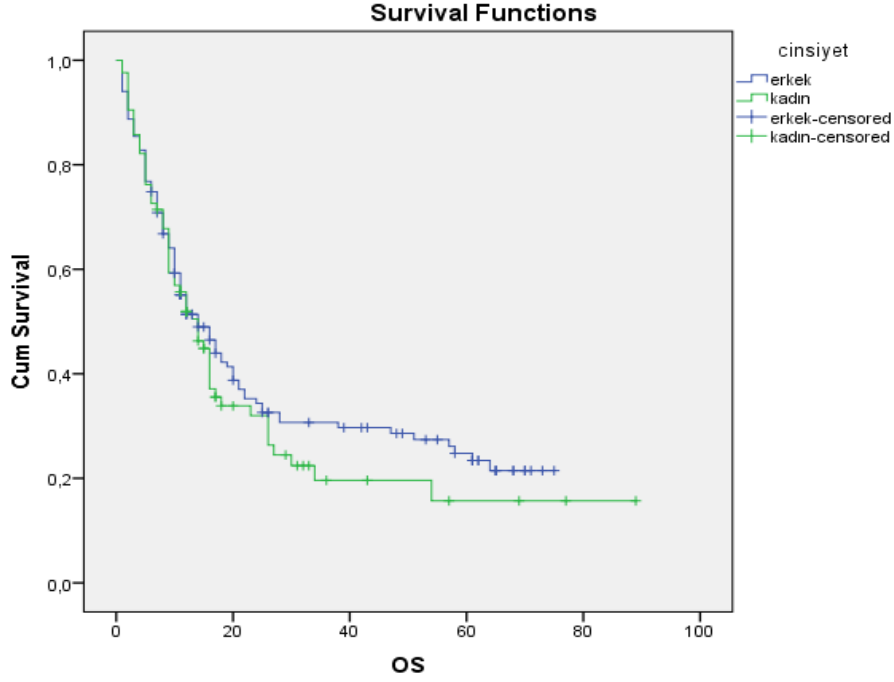


İki yüz otuz altı olgu cinsiyetlerine göre sağkalım süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı. ( $p=0,386$ ) Kadınlarda sağkalım süresi ortanca değeri: 12 ( $\pm 16,44$ ) ay iken erkeklerde 11 ( $\pm 21,18$ ) ay olarak hesaplandı (Tablo 21).

**Tablo 21:** Cinsiyete Göre Sağkalım Süresi

	ORTANCA (AY)	MİN-MAX (AY)	P
<b>CİNSİYET</b>			
<b>KADIN</b>	12	1-89	
<b>ERKEK</b>	11	1-75	0,608

**Şekil 2:** Cinsiyete Göre Kaplan-Meier Genel Sağlıkım Eğrisi

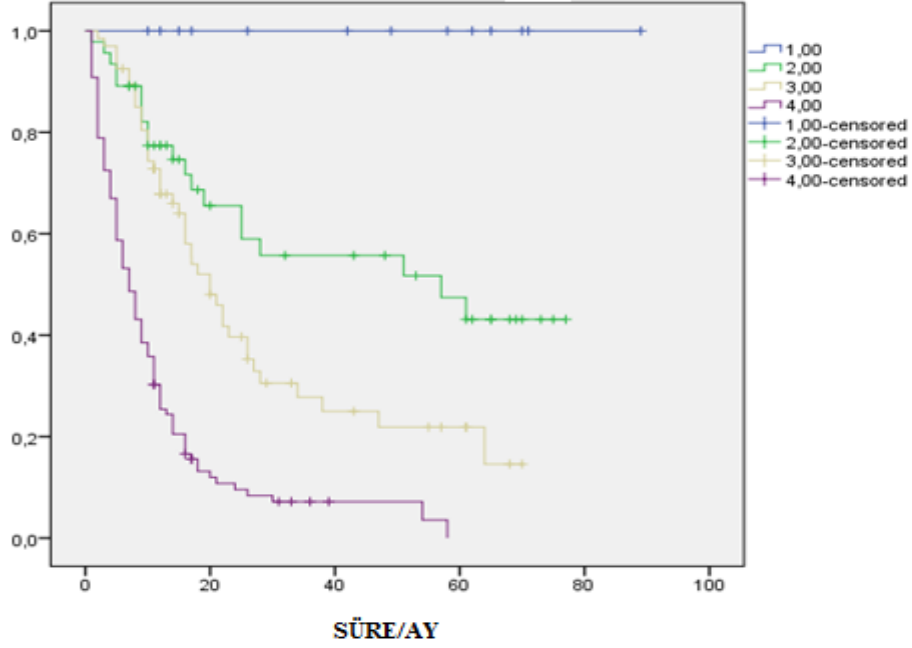


Olguların evrelerine göre sağlıkım süreleri Kaplan-Meier metoduyla değerlendirildiğinde evre 1 olarak saptanan 13 olgunun ortalanca sağlıkım süresi 49 ay ( $\pm 26,58$ ), evre 2 olarak saptanan 47 olgunun ortalanca sağlıkım süresi 17 ay ( $\pm 25,11$ ) evre 3 olarak saptanan 67 olgunun ortalanca sağlıkım süresi 15 ay ( $\pm 16,98$ ) evre 4 olarak saptanan 109 olgunun ortalanca sağlıkım süresi 7 ay ( $\pm 10,06$ ) olarak hesaplanmıştır (Tablo 22).

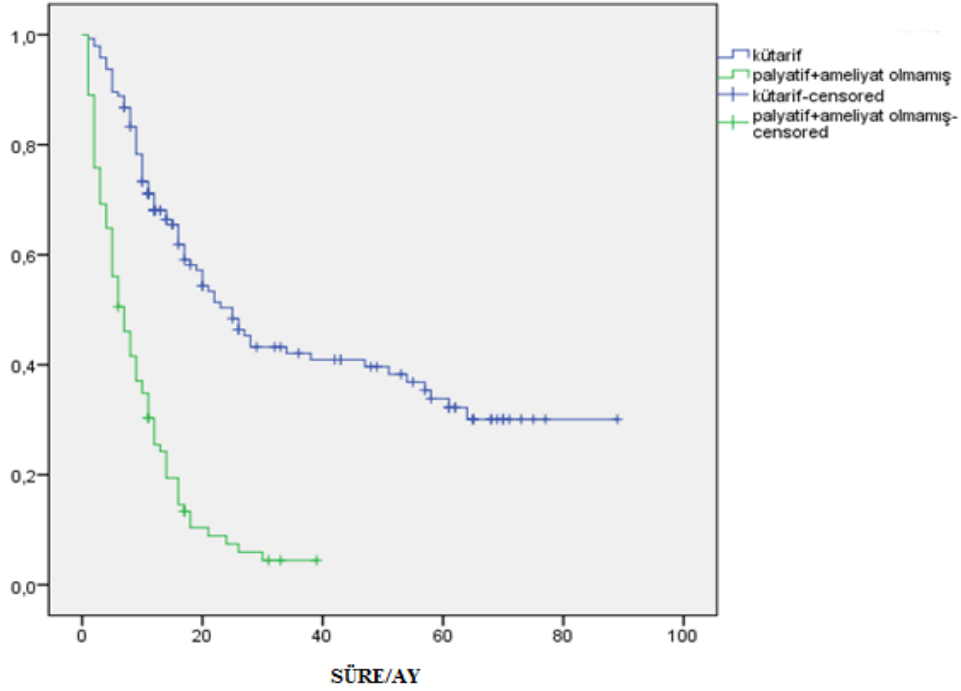
**Tablo 22:** Evreye Göre Sağlıkım Süresi

	ORTANCA (AY)	MİN-MAX (AY)	P
<b>EVRE 1</b>	49	10-89	
<b>EVRE 2</b>	17	1-77	<0,001
<b>EVRE 3</b>	15	2-70	
<b>EVRE 4</b>	7	1-58	

Şekil 3: Evreyeye Göre Kaplan-Meier Genel Sağkalım Eğrisi



Şekil 4: Cerrahi Seçeneğine Göre Kaplan-Meier Genel Sağkalım Eğrisi



## 5. TARTIŞMA

Mide kanseri, dünya genelinde kansere bağlı ölümlerde ilk sıralarda yer almaktadır. ABD’nde yılda 21.320 yeni hasta mide kanseri tanısı almakta ve bunların 10.540’ının mide kanseri nedeniyle öldüğü bildirilmektedir (1). Mide kanserinin sıklığı coğrafi farklılıklar göstermektedir. Japonya, Güney Amerika, Doğu Avrupa’da insidans her 100.000 kişide 30 ile 85 iken, ABD ve İsrail’de her 100.000 kişide 4 ile 8 arasında değişmektedir (2-4). Türkiye’de ise gastrointestinal sistem kanserleri içerisinde mide kanserleri ikinci sırada yer almaktadır ve Asya ülkelerine benzer şekilde ciddi bir sağlık sorunu olarak görünmektedir.

Son yıllarda, dünya genelinde insidansı azalmakla beraber, özellikle, Japonya’da mide kanseri nedeniyle gerçekleşen ölümler gerek erken tarama ve gerekse halkın bu konuda duyarlı olması nedeniyle erken tanıya bağlı olarak çok azalmıştır (2). Mungan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ülkemizde 1978’den 1998’e kadar olan dönemde mide kanseri görülme sıklığında azalma tespit edilmiştir (111). Görülme sıklığındaki bu azalmaya rağmen, prognoza bakıldığında istenilen iyileşme sağlanamamıştır. Geçen son dört dekatta beş yıllık genel sağkalım oranında çok az bir değişim görülmüş ve bu oran %20’nin altında kalmıştır (5). Hastaların çoğu ileri evrede teşhis edilir ve bu evredeki hastalıkta bilinen küratif tedavi yaklaşımı bulunmamaktadır. Küratif tedavinin temel taşı uygun hastalarda cerrahi oluşturmaktadır. Kötü prognostik faktörlerin önceden doğru bir şekilde tespit edilmesi, cerrahi sonrasında daha agresif tedavilerin belirlenmesinde yol gösterici olabilecektir (6-8).

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemiz için de mide kanserleri önemli bir sağlık problemi olma durumunu korumaktadır. Bu çalışmada Ocak 2009 ile Aralık 2014 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Medikal Onkoloji kliniğine başvuran, mide adenokanseri tanısı alan 236 hastanın verilerini inceledik. Prognostik faktör olarak bilinen cinsiyet, yaş, tümörün HER-2 ekspresyon durumu, tümörün lokalizasyonu, histolojik derece ve evresi, metastatik lenf nodu durumu, uygulanan ameliyat tipi, kemoterapi, radyoterapi uygulanma durumları, takip süresi ve nüksün sağkalım sürelerine etkilerini değerlendirilmeyi amaçladık.

Mide kanserleri daha çok ileri yaş gruplarını etkilemektedir. Ancak son yıllarda bu kanserin insidansı özellikle 40 yaşından genç hastalarda dramatik olarak artmıştır.

Görülme sıklığı 50 yaşından sonra artmakta ve 60-70 yaşları arasında en yüksek seviyeye ulaşmaktadır. Ortalama tanı yaşı Amerika'da 50 iken ülkemizde 56'dır. Erkeklerde görülme sıklığı kadınlardan daha fazladır (2/1). Memik ve arkadaşları mide kanseri sıklığı yönünden yurdumuzun doğu ile batı bölgeleri arasında önemli farklılıkların bulunduğunu ve mide kanseri sıklığının tüm kanserler içinde % 9,4 olduğunu saptamışlardır (112). Tuncer ve arkadaşlarının Van gölü havzasında 2003 yılında yaptıkları 1002 olguluk bir çalışmada; mide kanseri tüm gastrointestinal maligniteler içinde en sık rastlanan kanser olup, gastrointestinal kanserlerin % 47'sini oluşturduğu bildirilmiştir. Çalışmada erkek/kadın oranının 2/1, yaş ortalamasının kadınlarda 55, erkeklerde 58 olarak tespit edildiği rapor edilmiştir (113). Selçukbiricik ve arkadaşları çalışmasında, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi verilerinde ortanca tanı yaşı 58 iken, erkek kadın oranı 2/1 olarak yayınlandı (114). Bizim çalışmamızdaki olgu grubunun ortanca yaş 58 ve erkek/kadın oranı 1,8/1 olarak (% 64 erkek, % 36 kadın) saptanmıştır. Sonuçlarımız Türkiye verileri ile benzerlik gösteriyordu.

Machara ve arkadaşları'nın 1992'de yapmış oldukları çalışmada genç yaş kötü prognostik faktör olarak belirtilmiştir (115). Aynı şekilde Persiani ve arkadaşları 2005'te yayınlamış oldukları çalışmada genç yaşın kötü prognozla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (116). Birçok çalışmada genç olguların daha ileri evrelerde başvurduğu, proksimal tümörlerin ve diffüz tip oranının daha fazla olduğu belirtilmiştir. Yine genç olgularda tümör biyolojisinin daha agresif bir karakter taşıdığı düşünülmektedir (115,117). Bizim çalışmamızda 45 yaş ve altı 44 olgu tüm hastaların % 18,6'sını kapsamaktadır ve bu yaş grubundaki olgularla 45 yaş üstü hasta grubundaki olgular arasında prognozda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,906$ ). Yaş grupları arasında sağkalım açısından sadece 60 yaş ve altı 132 hasta ile 60 yaş üstü 104 hasta gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,004$ ). 60 yaş altı olgularda ortalama sağ kalım ortanca değeri 16 ay iken, 60 yaş üstü olgularda bu süre 12 ay olarak belirlendi. Bizim çalışmamızda 45 yaş ve altı 44 olgunun 24'ü (% 54,5) evre 4, 11 olgu (% 25) evre 3, 6 olgu (% 13,7) evre 2, 3 olgu da evre 1 (% 6,8) olarak tespit edildi. Genç hastalarda ileri evre tümörlerin görülmesinin en muhtemel sebebinin tümör davranışının agresif olmasından çok bu yaş grubunda kanser tanısının ön planda düşünülmemesi olduğu ileri sürülmektedir.

Son yıllarda mide kanseri insidansındaki düşme eğilimine rağmen, proksimal lokalizasyonlu mide kanserlerinde artış olduğu bildirilmektedir. Proksimal tümörler daha

büyük boyutlarda olması, giderek sıklığının artması, daha derin invazyon yapması ve lenf nodu metastazının daha sık olması nedeniyle distal tümörlere göre daha kötü prognozudur (41). Bizim çalışmamızda olgularımızın 21'inin (% 9) kardiyözefagial bileşke yerleşimli, 90'nın (% 36) korpus yerleşimli, 99'unun (% 42) antrum yerleşimli, 11'inin (% 5) pilor yerleşimli olduğu saptandı. Olguların 15'inde (% 7) diffüz infiltratif tutulum (*linitis plastica*) olduğu saptandı. Bizde de distal kanserlerin sık olması literatür ile uyumlu olarak yorumlandı. Ayrıca proksimal tip ile distal tip kanserler arasında sağkalım açısından anlamlı fark yokken diffüz tutulum gösteren linitis plastikali olgular istatistiksel anlamlı olarak daha mortal seyretmişti ( $p=0,024$ ).

Tuncer ve arkadaşlarının Van gölü havzasında yaptıkları çalışmada mide kanserlerinin 451'i (%97) adenokarsinom, 7 (% 1,5)'si epidermoid karsinom, 6 (% 1,2)'si lenfoma, biri karsinoid tümör, biri küçük hücreli karsinom olarak tespit etmişlerdir (113). Selçukbiricik ve arkadaşlarının çalışmasında % 61,9 adenokarsinom, % 31,9 taşlı yüzük hücreli karsinom, % 3 nöroendokrin tümör saptanmış (114). Bizim çalışmamızda da Türkiye verileri ile uyumlu olarak; % 74 adenokarsinom % 24 taşlı yüzük hücreli karsinom % 2 diğer patolojik tipler saptandı. Ancak histopatolojik alttipler arasında sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,398$ ).

Taşçı ve arkadaşlarının yaptıkları 549 olguluk çalışmada tümörlerin % 17,30'u iyi derecede farklılaşmış, % 27,14'ü orta derecede farklılaşmış, % 47,54'ü az farklılaşmış olduğu görülmüştür (118). Bizim çalışmamızda % 28 iyi derece farklılaşmış, % 20'si orta derecede farklılaşmış, % 52'si az farklılaşmış olduğu görülmüştür. Sonuç olarak bizim bulgularımız literatür ile benzerdir. Yine çalışmamızda iyi diferansiye olgularda prognozun da iyi olduğu görülmüştür.

Mide kanserlerinde ilk metastaz yeri olarak birçok araştırmada karaciğer metastazlarının 1. sırada olduğu rapor edilmiştir. Ülkemizde Van bölgesindeki olgularda Tuncer ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, en sık metastaz yerinin karaciğer olduğu rapor edilmiştir (113). Fakat ilginç olarak hem Selçukbiricik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki Cerrahpaşa Tıp Fakültesi sonuçları hem de bizim çalışmamızda en sık metastaz lokalizasyonu olarak 1. sırada periton (% 30), 2. sırada karaciğer (% 27) olarak saptanmıştır (138). Ülkemizin batı bölgelerinde elde edilen bu farklı metastaz bölgesi verilerinin açıklığa kavuşturulması için ek çalışmalara gerek vardır. Metastaz lokalizasyonunun sağkalım ile ilişkisi değerlendirildiğinde periton metastazı olan olgularla

karaciğer metastazı olan olgular arasında sağkalım oranını açısından istatistiksel olarak fark bulunmadı ( $p < 0,126$ ).

TNM evrelendirme sistemi mide kanserinin evrelendirilmesi, prognoz tayini ve tedavinin şekillendirilmesinde son derece önemli ve yol gösterici bir evreleme sistemidir. Selçukbiricik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 796 olgunun % 3,6'sı evre 1, % 5,4'ü evre 2, % 24,5'i evre 3, ve % 49,3'ü evre 4 olarak rapor edilmiştir (114). Malkoç ve arkadaşlarının yaptığı 334 hastayı kapsayan çalışmada ilk tanı anında olguların % 11,2'sinin evre 1, % 16,6'sının evre 2, % 41,4'ünün evre 3, % 28'inin evre 4 tümöre sahip olduğu rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda olguların % 6'sı evre 1, % 20'si evre 2, % 28'i evre 3, % 46'sı evre 4 olarak saptanmıştır. Sonuçlarımızın literatür geneliyle uyumlu gözükmektedir.

Mide kanserinde cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi tedavi seçeneklerinden bir veya birkaçı kombine olarak uygulanabilir. Mide kanserinde tek potansiyel kür şansı olan tedavi yöntemi cerrahidir. Siewert ve arkadaşlarının yayınladığı mide kanseri nedeniyle cerrahi yapılan 1654 hastayla ilgili Alman çalışmasında hastaların % 23,1'ine subtotal gastrektomi, % 71,1'ine total gastrektomi, % 5,8 ise palyatif yaklaşımlar olarak rapor edilmiş (10). Selçukbiricik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olgulara uygulanan cerrahi tipi: % 33,2 total gastrektomi, % 21,8 subtotal gastrektomi, % 42,8 inoperabl idi (114). Bizim çalışmamızda olguların % 30,9'u subtotal gastrektomi, % 28,8'i total gastrektomi, % 40,2'si inop/palyatif cerrahi olarak saptanmıştır. Siewert ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada inoperabl hastaların çalışmaya katılmaması sebebiyle bizim çalışmamızla veri olarak mukayese edilmesi tam olarak doğru olmasa da, bizim çalışmamızda en sık uygulanan cerrahi prosedürün subtotal gastrektomi olduğu, bizim çalışmamızın bahsi geçen çalışmalardan farklı bir bulgusu olduğu ortaya konmuştur.

Harrison ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada invazyon derinliği, LN metastazı ve uzak metastaz bulunması ana prognostik faktör olarak saptanmıştır (119). Ding ve arkadaşları yaptıkları çalışmada LN metastazının en önemli prognostik faktör olduğunu saptamışlardır (120). Siewert ve arkadaşlarının yaptığı küratif cerrahi sonrası 1654 hastanın verilerinin derlendiği çalışmada tümör boyutu, invazyon derinliği, LN tutulumu ve uzak metastaz varlığının prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır (10). Maruyama ve arkadaşlarının yaptığı 4734 hastanın verilerinin derlendiği çalışmada invazyon derinliği, LN metastazı,



makroskopik tip, lokalizasyon ve histopatolojik tipin en önemli prognostik faktörler olduğu saptanmıştır (121).

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

Mide kanseri tedavisinde hedefe yönelik tedavi olarak ToGA çalışmasıyla kanıt değeri artan trastuzumab (EGFR antikoru) kullanılmaya başlanmış, NCCN 2013 kılavuzunda da yer almıştır (110). Bizim çalışmamızda, sadece 80 hastaya HER2 reseptör durumuna bakıldığı bunlardan da sadece 9 tanesinde anlamlı pozitiflik saptandığı görüldü. Ülkemizde Her2 durumunun saptanması ve trastuzumab kullanımının sağlık otoritelerince yakın zamanlarda onaylanması nedeniyle olgu sayısı oldukça düşüktür. Mevcut verilerin sayısal azlığı sebebiyle istatistiksel anlamlı sağkalım oranı vermek imkânsızdır. Trastuzumabın mide kanserli olgularımızda değerinin saptanabilmesi için daha fazla olgu içeren çalışmalara gereksinim vardır.

Randomize faz 3 çalışması olan İntergroup (INT 0116) çalışmasında KRT alan ve sadece cerrahi yapılan olgular karşılaştırılmıştı. Bu çalışmada adjuvan KRT alan grupta istatistiksel anlamlı olacak şekilde ortanca sağkalımın daha iyi olduğu gösterildi (122). Bizim çalışmamızda da adjuvan KRT alan olgularda istatistiksel olarak anlamlı şekilde sağkalımın daha iyi olduğu saptanmıştır.

Kuzey Kanser Tedavi Grubu'nun (NCCTG), 5-FU, doksorubisin ve semustin (metil-CCNU) (FAME) veya 5-FU, doksorubisin ve sisplatin (FAP) ya da yalnız 5-FU kemoterapi rejimi uygulanan 252 hasta arasında yaptıkları çalışmada genel sağkalımda hiçbir fark gözlenmemiştir. Onbir randomize kontrollü çalışmanın 1993'de yapılan bir meta-analizi, postoperatif kemoterapinin, küratif rezeksiyonla elde edilenin ötesinde

sağkalıma anlamlı katkı sağlamadığını göstermiştir (123). Bizim çalışmamızda da farklı kemoterapi rejimleri arasında sağkalıma katkı açısından istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır. Ancak retrospektif bir çalışma olduğu için kemoterapinin sağkalıma etkisi yok gibi bir anlam çıkartılamaz, zira öyle bir kanıya varmak için olguların bir kısmına sadece cerrahi, bir kısmına cerrahi+ KT verilen vaka kontrol çalışması yapmak gerekmektedir.

Bizim çalışmamızda metastatik hastalara en sık uygulanan KT rejimi mDCF olarak belirlenmiştir. NCCN 2014 sistemik tedavi önerilerinde sınıf 1 öneri olarak mDCF protokolü önerilmektedir. Birçok çalışmada mDCF'nin diğer rejimlere üstünlüğü saptanmıştır (124,125). Bu durumda Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Medikal Onkoloji kliniğinde tercih edilen KT rejimi literatürle paralellik göstermektedir. Çalışmamızda non-metastatik olgulara en sık verilen adjuvan KT rejiminin FUFA olduğu görülmüştür. Bu rejim NCCN tarafından sınıf 1 öneri olarak 2014 kılavuzunda bulunmaktadır.

Çalışmamızda metastatik olgularda sağkalım süresi ortanca 7 ay, evre 1 olgularda ortalama 49 ay, evre 2 olgularda 17 ay, evre 3 olgularda ortalama 15 ay olarak hesaplandı. Olgularımızın evrelerine göre 1 yıllık, 3 yıllık ve 5 yıllık genel sağkalımlarını 1988-2005 tarihleri arasında tanı konan opere mide kanserli 10601 hastanın verilerinin araştırıldığı SEER çalışmasıyla karşılaştırdık (126). Bizim çalışmamızda evre arttıkça 1 yıllık, 3 yıllık ve 5 yıllık sağkalım oranlarının kötüleştiğini gördük. SEER çalışması verileriyle karşılaştırdığımızda evre ile sağkalım arasında benzerlik vardı. Genel sağkalım medyan değeri 11,2 ay iken bizim çalışmamızda 11,5 ay olarak hesaplandı. Sonuç olarak bizim bulgularımız literatür ile benzerdir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda Ocak 2009 ile Aralık 2014 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Medikal Onkoloji kliniğine başvuran, mide adenokanseri tanısı alan 236 hastanın verilerini inceledik ve prognostik faktörlerin sağkalım süresi ile ilişkisini araştırdık. Sonuç olarak saptadığımız bulgular şu şekilde özetlenebilir.

1. En sık erkek cinsiyet saptanırken; yaş ve cinsiyet durumlarının sağkalım süresi ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi.

2. Bizim çalışmamızda olgularımızdan 45 yaş ve altında olan 44 olgu tüm hastaların % 18,6'sını kapsamaktadır ve bu yaş grubundaki olgularla 45 yaş üstündeki olgular arasında prognozda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,906$ ). Yaş grupları arasında sağkalım açısından sadece 60 yaş ve altı 132 hasta ile 60 yaş üstü 104 hasta gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,004$ ). Bizim çalışmamızda 45 yaş ve altı 44 olgunun 24'ü (% 54,5) evre 4, 11 olgu (% 25) evre 3, 6 olgu (% 13,7) evre 2, 3 olgu da evre 1 (% 6,8) olarak tespit edildi. Genç hastalarda ileri evre tümörlerin görülmesinin en muhtemel sebebinin tümör davranışının agresif olmasından çok bu yaş grubunda kanser tanısının ön planda düşünülmemesi olduğu ileri sürülmektedir.

3. Olgularımızın 21'inin (% 9) kardiyooözefagial bileşke yerleşimli, 90'nın (% 36) korpus yerleşimli, 99'unun (% 42) antrum yerleşimli, 11'inin (% 5) pilor yerleşimli olduğu saptandı. Olguların 15'inde (% 7) diffüz infiltratif tutulum (*linitis plastica*) olduğu saptandı. Bizde de distal kanserlerin sık olması literatür ile uyumlu olarak yorumlandı. Ayrıca proksimal tip ile distal tip kanserler arasında sağkalım açısından anlamlı fark yokken diffüz tutulum gösteren linitis plastikalı olgular istatistiksel anlamlı olarak daha mortal seyrettiği tespit edildi ( $p=0,024$ ).

4. Olguların histopatolojik tanılarına bakıldığında adenokarsinom ve taşlı yüzük hücreli tümörler arasında sağkalım süresi açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu ( $p=0,398$ ).

5. Olguların tümörün histopatolojik invazyon durumuna göre değerlendirildiğinde lenfatik, vasküler ve perinöral invazyona sahip olguların her bir durum için istatistiksel olarak anlamlı derecede sağkalım süresinin daha az olduğu saptandı ( $p<0,001$ ). Tümörün

histolojik diferansiyasyon derecesine göre sağkalımına bakıldığında kötü diferansiye olgularda sağkalımında kötü olduğu saptandı.

6. Olgular evrelerine göre sınıflandırıldığında 13'ü (% 6) evre 1, 47'si (% 20) evre 2, 67'si (% 28) evre 3, 109'u (% 46) evre 4 olarak belirlenmiştir. Olguların evrelerine göre sağkalım süreleri değerlendirildiğinde evre 1 ve evre 2 olgular arasında sağkalım açısından çok fark olmamakla birlikte, evre 4'de en kötü olmak üzere evre 3 ve evre 4 olgularda sağkalımın istatistiksel olarak anlamlı şekilde kötü olduğu saptandı. Aynı şekilde metastatik olgularda sağkalım istatistiksel olarak anlamlı şekilde kötü olduğu saptandı ( $p<0,001$ ).

7. Bizim çalışmamızda evre arttıkça 1 yıllık, 3 yıllık ve 5 yıllık sağkalım oranlarının kötüleştiğini gördük. SEER çalışması verileriyle karşılaştırdığımızda evre ile sağkalım arasında benzerlik vardı. Genel sağkalım medyan değeri 11,2 ay iken bizim çalışmamızda 11,5 ay olarak hesaplandı.

8. Olgular tedavi modalitelerine göre değerlendirildiğinde cerrahi uygulanabilen olgularda sağkalımın istatistiksel anlamlı olarak daha iyi olduğu görüldü ( $p<0,001$ ). KRT alan olgularda, almayan olgulara göre istatistiksel anlamlı olarak sağkalımın daha iyi olduğu saptandı ( $p<0,001$ ). Olgular kemoterapi alma durumlarına göre, kemoterapi alanlarla destek tedavi alanlar karşılaştırıldığında kemoterapi alanlarda sağkalımın daha iyi olduğu saptandı.

9. Tüm bu veriler ışığında varılan sonuç şudur: Mide kanseri tüm çabalara rağmen sağkalımın çok düşük olduğu, oldukça ölümcül seyreden malign bir hastalıktır. Hastalık ile ilgili birçok prognostik faktör ortaya konulmakla beraber karsinogeneze gidişi öngörecekt faktörler hala açık değildir. Hastalığın etkin tedavi edilmesi için yeni tedavi yaklaşımlarına ve yeni tedavi ajanlarına ihtiyaç vardır. Bu konuda yeni çalışmalar yapılması gerekmektedir.

## 7. ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Tüm dünyada olduğu gibi ülkemiz için de mide kanserleri önemli bir sağlık problemi olma durumunu korumaktadır. Bu çalışmada mide kanserli hastaların klinik verilerinin retrospektif olarak değerlendirilerek prognostik faktörlerin sağkalım ile ilişkisinin saptanması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2009 ile Aralık 2014 yılları arasında mide adenokarsinomu tanısı alan 236 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Yaş, cinsiyet, anemi varlığı, kilo kaybı, tümör yeri, histolojik diferansiyasyon derecesi (grade), cerrahi tipleri, kemoterapi ve radyoterapi alma durumlarının sağkalım süresine etkisine bakıldı.

**Bulgular:** Çalışmamıza mide adenokarsinomu tanısı almış 236 olgu dahil edildi.

Olgularımızın % 64'ü erkek, % 36'sı kadındı. Erkek cinsiyette yaş ortalaması  $57,38 \pm 13,5$ , kadın cinsiyette yaş ortalaması  $57,69 \pm 13,9$  idi. Olguların % 98'i histopatolojik olarak adenokanser türünde saptandı. TNM evrelemesine göre olgularımızın % 6' sı evre 1, % 20' si evre 2, % 28' i evre 3, % 46' sı evre 4 olarak saptandı. Olguların % 46' sı tanı anında metastatik idi. En sık metastazın peritona olduğu görüldü. 172 olguya (% 72,8) cerrahi uygulandığı en sık subtotal gastrektomi yapıldığı görüldü. 102 olgu (% 43,2) kemoterapi, 90 olgu (% 38,5) adjuvan kemoradyoterapi aldı. Olgularımız izlem süresi ve genel sağkalım süresi açısından değerlendirildiğinde; izlem süresi için *interquartil* aralık ortanca 11 ay (1-89 ay) genel sağkalım süresi ortanca değeri: 11,5 ay (1-89 ay) 5-yıllık sağkalım ise % 30,5 olarak hesaplandı. Olguların T evresi ve N evresi arttıkça yaşam süresinin azaldığı saptandı. Sağkalım ile anlamlı ilişkili diğer prognostik faktörler, tümörün yerleşim yeri, anemi varlığı, lenfovasküler ve perinöral invazyon durumu, histolojik diferansiyasyon durumu olarak saptandı. Sağkalım ile hastanın yaşı, cinsiyeti, histopatolojisi arasında ilişki saptanmadı.

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

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

## 8. ABSTRACT

**Introduction:** Gastric cancers in our country as well as in all cases that the world remains a major health problem. Determining the prognostic factors via evaluation of clinical data of patients with gastric cancer retrospectively and determining the correlations of prognostic factors between survival.

**Material and method:** Records of 236 patients who were diagnosed as gastric adenocarcinoma between January 2009 and December 2014 were evaluated retrospectively. The associations of age, sexuality, the presence of anemia, weight loss, localization of the tumor, grade of indifferntiation, type of surgery, chemotherapy and radiotherapy with the survival time is evaluated.

**Results:** A total of 236 cases with gastric adenocarcinoma were included in the study. Among the cases, 64 % were male and 36 % were female. The mean ages were  $57,38 \pm 13,5$  for males,  $57,69 \pm 13,9$  for females. According to the TNM staging system; 6 % of our cases were stage I, 20 % were stage II, 28 % were stage III, 46 % were stage IV. At the diagnosis 46 % of were in metastatic stage. The most common metastatic organ was peritoneum. One hundred and seventy-two cases had surgical therapy. The most common surgical type was subtotal gastrectomy. One hundred and two cases (43.2 %) had chemotherapy and ninety (38,5 %) had adjuvant chemoradiotherapy. The median values were 11 months (1 - 89 moths, interquartile rate) for general following time, 11,5 months (1- 89 months) for overall survival and five year survival rate was 30.5%. Increasing T stage and N stage of cases resulted in a decrease in survival. Other prognostic factors related significantly with survival were the location of tumor, the presence of anemia, lymphovascular invasion, perineural invasion, grade of differentiation. No prognostic significance of the patient's age, sex, tumor histopathology was detected.

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

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

## 7. KAYNAKLAR

- 1- Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin* 2011;61:2-12
- 2- Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 2137-50.
- 3- Corley DA, Buffler PA. Oesophageal and gastric cardia adenocarcinomas: analysis of regional variation using the Cancer Incidence in Five Continents database. *Int J Epidemiol*. 2001; 30: 1415-25.
- 4- Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of upper gastrointestinal malignancies. *Semin Oncol*. 2004; 31: 450-64.
- 5- Starzyńska T. Molecular epidemiology of gastric cancer. *Dig Dis*. 2007; 25: 222-4.
- 6- Yokota T, Ishiyama S, Saito T, Teshima S, Shimotsuma M, Yamauchi H. Treatment strategy of limited surgery in the treatment guidelines for gastric cancer in Japan. *Lancet Oncol*. 2003; 4: 423-8.
- 7- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355: 11-20.
- 8- Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach gastroesophageal junction. *N Engl J Med*. 2001; 345: 725-30.
- 9- La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, Franceschi S. Electric refrigerator use and gastric cancer risk. *Br J Cancer* 1990; 62:136.
- 10- 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;228:449-61.
- 11- Hohenberger P, Gretschel S. Gastric cancer. *Lancet*. 2003; 362: 305-15.
- 12- Bilici A, Ustaalioglu BB, Gumus M, Seker M, Yilmaz B, Kefeli U, Yildirim E, Sonmez B, Salepci T, Kement M, Mayadagli A. Is metastatic lymph node ratio superior to the number of metastatic lymph nodes to assess outcome and survival of gastric cancer? *Onkologie*. 2010; 33: 101-5.

- 13- Bilici A, Seker M, Ustaalioglu BB, Yilmaz B, Doventas A, Salepci T, Gumus M. Determining of metastatic lymph node ratio in patients who underwent D2 dissection for gastric cancer. *Med Oncol.* 2010; 27: 975-84.
- 14- Kim JG, Sohn SK, Chae YS, Cho YY, Bae HI, Yan G, Park JY, Lee MH, Chung HY, Yu W. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms associated with prognosis for patients with gastric cancer. *Ann Oncol.* 2007; 18: 1030-6.
- 15- Galizia G, Lieto E, Orditura M, Castellano P, Mura AL, Imperatore V, Pinto M, Zamboli A, De Vita F, Ferraraccio F. Epidermal growth factor receptor (EGFR) expression is associated with a worse prognosis in gastric cancer patients undergoing curative surgery. *World J Surg.* 2007; 31: 1458-68.
- 16- Hirayama T. Epidemiology of cancer of the stomach with special reference to its recent decrease in Japan. *Cancer Res* 1975; 35:34-60.
- 17- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 225-49.
- 18- Kubo A, Corley DA. Marked regional variation in adenocarcinomas of the esophagus and the gastric cardia in the United States. *Cancer.* 2002; 95: 2096-102.
- 19- T.C. Sağlık Bakanlığı, Kanselerle Savaş Dairesi Başkanlığı, 2004-2006 Yılları Türkiye Kanseler İnsidansı.
- 20- Okcu N. Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgesinde Mide Kanselerinin Demografik Özellikleri. Erzurum: Hepatogastroenteroloji sempozyum Özet Kitapçığı, 2003: 9-12.
- 21- Kapan M. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Gastriontestinal Sistem Hastalıkları. Mide Kanseri: Tanı ve Cerrahi Tedavi; 2001: 253-269.
- 22- Kanselerle Savaş Politikası ve Kanseler Verileri (1995-1999). Ankara, Türkiye: T.C. Sağlık Bakanlığı Kanseler Savaş Dairesi Başkanlığı, Bakanlık Yayın No:618; 2002.
- 23- Kelley JR, Duggan JM. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *J Clin Epidemiol.* 2003; 56: 1-9.
- 24- Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2006; 12: 354-62.
- 25- Kubba AK, MacIntyre IM. Gastric cancer distal to the cardia--prevention or cure? *Surg Oncol.* 1997; 6: 111-124.



- 26- Haenszel W, Kurihara M. Studies of Japanese migrants. I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1968; 40:42-43.
- 27- Haenszel W, Kurihara M, Segi M, Lee RK. Stomach cancer among Japanese in Hawaii. *J Natl Cancer Inst* 1972; 49:969- 71.
- 28- World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. 2008 Aug;67(3):253-6.
- 29- Takahashi M, Kokubo T, Furukawa F, et al. Effects of sodium chloride, saccharin, phenobarbital and aspirin on gastric carcinogenesis in rats after initiation with N- methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Gann* 1984; 75:494-99.
- 30- Peleteiro B, Lopes C, Figueiredo C, Lunet N. Salt intake and gastric cancer risk according to Helicobacter pylori infection, smoking, tumour site and histological type. *Br J Cancer* 2011 Jan 4;104(1):198-207
- 31- You WC, Zhang L, Yang CS, et al. Nitrite, N-nitroso compounds, and other analytes in physiological fluids in relation to precancerous gastric lesions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5:47-54.
- 32-Lunet N, Valbuena C, Vieira AL, et al. Fruit and vegetable consumption and gastric cancer by location and histological type: case-control and meta-analysis. *Eur J Cancer Prev* 2007; 16:312-25.
- 33- Lunet N, Lacerda-Vieira A, Barros H. Fruit and vegetables consumption and gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Nutr Cancer* 2005; 53:110.
- 34- Mendez MA, Pera G, Agudo A, et al. Cereal fiber intake may reduce risk of gastric adenocarcinomas: the EPIC-EURGAST study. *Int J Cancer* 2007; 121:1618-23.
- 35- Yang P, Zhou Y, Chen B, et al. Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer* 2009; 45:2867-73.
- 36- Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control* 2008; 19:689-701.

- 37- Fox JG, Dangler CA, Taylor NS, et al. High-salt diet induces gastric epithelial hyperplasia and parietal cell loss, and enhances *Helicobacter pylori* colonization in C57BL/6 mice. *Cancer Res* 1999;59:4823-28.
- 38- Wu CY, Wu MS, Kuo KN, et al. Effective reduction of gastric cancer risk with regular use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in *Helicobacter pylori*-infected patients. *J. Clin Oncol* 2010 Jun 20;28(18):2952-57.
- 39- Kusano M, Toyota M, Suzuki H, et al. Genetic, epigenetic, and clinicopathologic features of gastric carcinomas with the CpG island methylator phenotype and an association with Epstein-Barr virus. *Cancer* 2006 ;106(7):1467-79.
- 40- Tramacere I, Negri E, Pelucchi C, et al. A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk. *Ann Oncol*. 2012 Jan;23(1):28-36.
- 41- Powell J, McConkey CC. Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastric cardia and adjacent sites. *Br J Cancer* 1990 Sep;62(3):440-43.
- 42- Tersmette AC, Offerhaus GJ, Tersmette KW, et al. Meta-analysis of the risk of gastric stump cancer: detection of high risk patient subsets for stomach cancer after remote partial gastrectomy for benign conditions. *Cancer Res* 1990; 15:6486-89.
- 43- Freedman ND, Chow WH, Gao YT, et al. Menstrual and reproductive factors and gastric cancer risk in a large prospective study of women. *Gut* 2007 ;56:1671-77.
- 44- Edgren G, Hjalgrim H, Rostgaard K, et al. Risk of gastric cancer and peptic ulcers in relation to ABO blood type: a cohort study. *Am J Epidemiol* 2010 2010; 172:1280-85.
- 45- Brenner H, Arndt V, Stürmer T, et al. Individual and joint contribution of family history and *Helicobacter pylori* infection to the risk of gastric carcinoma. *Cancer* 2000; 15:274-79.
- 46- Yatsuya H, Toyoshima H, Tamakoshi A, et al. Individual and joint impact of family history and *Helicobacter pylori* infection on the risk of stomach cancer: a nested case-control study *Br J Cancer*. 2004; 91:929-34.
- 47- Yanagi M, Keller G, Mueller J, et al. Comparison of loss of heterozygosity and microsatellite instability in adenocarcinomas of the distal esophagus and proximal stomach. *Virchows Arch* 2000; 437:605-10.

- 48- El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 2000 ;404:398-402.
- 49- Carmack SW, Genta RM, Schuler CM, Saboorian MH. The current spectrum of gastric polyps: a 1-year national study of over 120,000 patients. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1524-32.
- 50- Tersmette AC, Offerhaus GJ, Tersmette KW, et al. Meta-analysis of the risk of gastric stump cancer: detection of high risk patient subsets for stomach cancer after remote partial gastrectomy for benign conditions. *Cancer Res* 1990 ;50:6486-89.
- 51- Take S, Mizuno M, Ishiki K, et al. The effect of eradicating helicobacter pylori on the development of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(5):1037-42.
- 52- Vannella L, Lahner E, Osborn J, Annibale B. Systematic review: gastric cancer incidence in pernicious anaemia. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37(4):375-82.
- 53- 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 Aaltonen 2000 No:3, s: 37-66.
- 54- Pisters PWT, 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 2008; pp.1043-1079.
- 55- Paterson IM, Easton DF, Cobishley CM, Gazet JC. Changing distribution of adenocarcinoma of the stomach. *Br J Surg*. 1987; 74: 481.
- 56- Hong SI, Hong WS, Jang JJ, et al: Alterations of p53 gene in primary gastric cancer tissues. *Anticancer Res* 1994; 14: 1251–1255.
- 57- Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64: 31-49.
- 58- Borrmann R. Geschwulste des magens und duodenums: Handbuch der Spezieller Pathologischeshen Anatomie und Histologie. Henke F, Lubarsch (eds). Springer, Berlin 1926: s: 4-865.
- 59- Ming SC. Gastric carcinoma. A pathobiological classification. *Cancer* 1977; 39: 2475-85.

- 60- Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma. 2nd English ed. Gastric Cancer. 1998; 1: 10-24.
- 61- Barr H, Greenall MJ. Carcinoma of the stomach. "Oxford Textbook of Surgery" Ed. Peter J Morris, Ronald A Malt. Oxford Med. Publ. 1994; Vol:1, s:931.
- 62- Rosai J. Carcinoma, Stomach. In: Rosai J, editor. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology 9th ed. Mosby; 2004; s: 662-772.
- 63- Gabbert HE, Müller W, Schneiders A, Meier S, Hommel G, The relationship of p53 expression to the prognosis of 418 patients with gastric carcinoma. *Cancer* 1995;76:720-26.
- 64- Martin HM, Filipe MI, Morris RW, Lane DP, Silvestre F. p53 Expression and prognosis in gastric carcinoma. *Int J Cancer* 1992; 50: 859-62.
- 65- Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, et al. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1993Nov;218(5):583-92.
- 66- Kahrilas PJ, Kishk SM, Helm JF, et al. Comparison of pseudoachalasia and achalasia. *Am J Med* 1987; 82(3):439-46.
- 67- Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1995;333(1):32-41.
- 68- Abeloff: Abeloff's Clinical Oncology, 4th ed. - 2008 - Churchill Livingstone, An Imprint of Elsevier
- 69- Abraham J, Allegra CJ, Gulley J. Bethesda handbook of clinical oncology. Second edition, 2009
- 70- Takekazu Y, Shunkichi K, Akira K, et al. Tumor Markers CEA, CA19-9 and CA125 in Monitoring of Response to Systemic Chemotherapy in Patients with Advanced Gastric Cancer. *Jap J. of Clinical Oncology* Volume 29, Issue 11
- 71- Feig Barry W, Berger David H, Fuhrman George M, editors. The M. D. Anderson Surgical Oncology Handbook. 4th Ed. Texas: Lippincott Williams & Wilkins, 2006 pp: 205-36.
- 72- Roder JD, Böttcher K, Siewert JR, et al. Prognostic factors in gastric carcinoma. *Cancer*, 1993;72: 2089-97.
- 73- Adachi Y, Oshiro T, Mori M et al. Tumor Size as a Simple Prognostic Indicator for Gastric Carcinoma. *Ann Surg Oncol*, 1997; 4:137-40.

- 74- Tanaka A, Watanabe T, Okuno K, Yasutomi M. Perineural invasion and predictor of recurrence of gastric cancer. *Cancer*, 1994; 73(3):550-55.
- 75- Allgayer H, Heiss M, Schildberg W, Prognostic Factors in Gastric Cancer. *Br J Surg*, 84: 1997; 84(12):1651-64.
- 76- Cuschieri A, Fayers P, Fielding J, et al. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomized trial. *Lancet*, 1996;347(9007): 995-99.
- 77- Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta pathol microbiol scand* 1965; 64:31
- 78- Tumours of the Digestive System. In: World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics, Hamilton SR, Aaltonen LA (Eds), IARC Press, Lyon, France 2000
- 79- Feldman: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 9th ed. - 2010 - Saunders, An Imprint of Elsevier
- 80- AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 7th ed, Edge, SB, Byrd, DR, Compton, CC, et al (Eds), Springer, New York 2010. p. 117.
- 81- Leichman L, Silberman H, Leichman CG, et al. Preoperative systemic chemotherapy followed by adjuvant postoperative intraperitoneal therapy for gastric cancer: University of Southern California pilot program. *J Clin Oncol*, 1992 ;10(12):1933-42.
- 82- Ajani JA, Mayer RJ, Ota DM et al. Preoperative and postoperative combination chemotherapy for potentially resectable gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst*, 1993; 85(22): 1839-44.
- 83- Hermanek P, Wittekind C. Residual tumor (R) classification and prognosis. *Semin Surg Oncol*. 1994 Jan-Feb;10(1):12-20
- 84- Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, et al. Subtotal versus gastrectomy for gastric cancer: five year survival rates in a multicenter randomized italian trial. Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. *Ann Surg*, 1999; 230:170-178.
- 85- Ito H, Clancy TE, Osteen RT, et al. what is the optimal surgical approach? *J Am Coll Surg*, 2004; 199: 880-86.
- 86- 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.

- 87- Lim S, Muhs BE, Marcus SG, et al. Results following resection for stage IV gastric cancer; are better outcomes observed in selected patient groups? *J. Surg. Oncol* 2007; 95: 118-22.
- 88- Schwarz RE, Smith DD. Clinical impact of lymphadenectomy extent in resectable gastric cancer of advanced stage . *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 317-28.
- 89- Beahrs OH, Henderson DE, Hutter RVP, et al. American Joint J Committee on Cancer manual for staging of cancer, 4th ed. Philadelphia: Lippincott, 1992.
- 90- 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.
- 91- 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.
- 92- Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ. Operative Strategies. In: Wanebo HJ(ed): Surgery for gastrointestinal cancer. *Lippincott-Raven, Philadelphia*, 1997; p:310-11.
- 93- Bonenkamp JJ, van de Velde CJ. Comparisons of Factors Influencing the Prognosis Of Japanese German, and Dutch gastric cancer patients: *World J surg*. 1993;17: 25-35.
- 94- Yahagi N, Fujishiro M et al. Endoscopic Submucosal Dissection For Early Gastric Cancer. *Digestive Endoscopy* 2004; 16: 15-25.
- 95- Oda Ito, Saito D, Tada M et al. A multicenter retrospective study of endoscopic resection for early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2006; 9:262-270.
- 96- Nakamoto S, Sakai Y et al. Indications For The Use Of Endoscopic Mucosal Resection For Early Gastric Cancer in Japan; A Comparative Study With Endoscopic Submucosal Dissection. *Endoscopy* 2009;41: 45-55.
- 97- Hyung MA, Cheong JH et al. Application of minimally invasive treatment for gastric cancer. *J Surg Oncol*.2004;85: 25-33.
- 98- Ono H , Kondo H et al. Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer. *Gut* 2001 ;48:225-229.
- 99- Shike M, Lathany L et al. Direct percutaneous endoscopic jejunostomies for enteral feeding. *Gastrointestinal Endoscopy*:1996; 44:128-141.
- 100- Safran H, Wanebo HJ, Hesketh PJ, et al. Paclitaxel and concurrent radiation for gastric cancer. *Int J Radiation Oncology Bio Phys*, 2000; 46:889-94.

- 101- Zhan ZX, Gu XZ, Huang GJ, et al. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric kardia (AGC)-- report on 370 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998; 42:929-934.
- 102- Mansfield PF, Lowy AM, Feig BW, et al. Preoperative chemoradiation for potentially resectable gastric cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2000; 19: 246-251.
- 103- Leong T, Smithers M et al. TOPGEAR : An international randomised phase 3 trial of preoperative chemoradiotherapy versus preoperative chemotherapy. *J. Clinical Oncol.* 2012;30:25-33.
- 104- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, *NCCN Guidelines Version 1.2013*.
- 105- Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer* 2011;47:2306-2314.
- 106- Ueda S, Hironaka S, Yasui H, et al. Randomized phase III study of irinotecan (CPT-11) versus weekly paclitaxel (wPTX) for advanced gastric cancer (AGC) refractory to combination chemotherapy (CT) of fluoropyrimidine plus platinum (FP): WJOG4007 trial. *ASCO Meeting Abstracts* 2012; 30:4002-15.
- 107- Los G, MeVie JG. Experimental and clinical. status of intraperitoneal chemotherapy *Eur J Cancer*, 1990; 26: 55-62.
- 108- Wagner AD, Moehler M. Development of targeted therapies in advanced gastric cancer: promising exploratory steps in a new era. *Curr Opin Oncol* 2009;21:381-85.
- 109- Gravalos C, Jimeno A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann Oncol* 2008;19: 1523-29.
- 110- Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:687-97.
- 111- Mungan Z, Durakoglu Z ve ark. Peptik ülser, reflü özefajit ve özefagogastrik kanserlerin değişen sıklığı. *Turk J Gastroenterol.* 10(supp2) 1999:4:25-32.
- 112- Memik F, Gulten M, Nak SG, et al. The epidemiology of gastrointestinal cancer in Turkey: a review of our accumulated experience. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1996;15:209-17.

- 113- Tuncer İ , Uygan İ ve ark. Van ve Çevresinde Görülen Üst Gastrointestinal Sistem Kanserlerinin Demografik ve Histopatolojik Özellikleri. *Van Tıp Dergisi*, Cilt: 8, Sayı: 1, Ocak/2001.
- 114- Selcukbiricik F, Buyukunal E et al. Clinicopathological features and outcomes of patients with gastric cancer: A single-center experience. *World J Gastroenterol* 2013 April 14; 19(14): 2154-61.
- 115- Machara Y, Watarabe A, Kakeji Y, et al. Prognosis for surgically treated gastric cancer patients is poorer for women than man in all patients under age 50. *Br J Cancer* 1992; 65: 417-20.
- 116- Persiani R, D'Ugo D, Rausei S, et al. Prognostic indicators in locally advanced gastric cancer (LAGC) treated with preoperative chemotherapy and D2-gastrectomy. *J Surg Oncol* 2005; 89: 227-36.
- 117- Santiago JMR, Muroz E, Marti M, et al. Metastatic lymph node ratio as a prognostic factor in gastric cancer. *EJSO*, 2005; 31: 59-66.
- 118- Taşçı İ, Şirin F. Kliniğimizde tedavi edilen 10 yıllık mide kanserlerinin klinikopatolojik değerlendirilmesi. *Endoskopi dergisi* 2000, 11: 91-95.
- 119- Harrison JD, Fielding JW. Prognostic factors for gastric cancer influencing clinical practice. *World J Surg* 1995; 19: 496-500.
- 120- Ding YB, Chen GY, Xia JG, et al. Correlation of tumor-positive ratio and number of perigastric lymph nodes with prognosis of patients with surgically-removed gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 182-185.
- 121- Maruyama K, Okuyama M, Ogawa J. The most important prognostic factors cancer patients: a study using univariate and multivariate analyses. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 63-68.
- 122- Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 1;30(19):2327-33.
- 123- Hermans J, Bonenkamp JJ, Songun I et al. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol*. 1993 Aug;11(8):1441-7.



- 124- Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006;24:4991-97.
- 125- Shah MA, Shibata S, Stoller RG, et al. Random assignment multicenter phase II study of modified docetaxel, cisplatin, fluorouracil (mDCF) versus DCF with growth factor support (GCSF) in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma (GE). *J Clin Oncol* 2010;28: 4014-25.
- 126- Kunz PL, Gubens M, Fisher GA, et al. Long-term survivors of gastric cancer: a California population-based study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3507-15.



