

T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MİDE KANSERİNİN PRİMER EVRELEMESİNDE
18 FDG-PET/BT VE BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİNİN
ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
DR.ZÜBEYDE SAYGILI ÖZDEMİR

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. AYTUĞ ÜNER

ANKARA
ARALIK 2018

T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MİDE KANSERİNİN PRİMER EVRELEMESİNDE
18 FDG-PET/BT VE BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİNİN
ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
DR.ZÜBEYDE SAYGILI ÖZDEMİR

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. AYTUĞ ÜNER

ANKARA
ARALIK 2018

ÖNSÖZ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim sırasında ve tezimin tüm aşamalarında desteğini hiç esirgemeyen, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum çok değerli tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Aytuğ Üner'e, yetişmeme bilgi ve deneyimleriyle katkıda bulunan, her daim bize yol gösteren Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Turgay Arınsoy'a, tüm değerli hocalarıma,

Tezimin yapım aşamasında büyük yardımlarını gördüğüm Uzm. Dr. Gözde Tahtacı ve arşiv kayıtlarını kullanırken yardımlarını hiç esirgemeyen tüm Onkoloji Bilim Dalı personeline,

Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalışma şansına sahip olduğum, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Yaşamım boyunca varlıklarını yanımda hissettiğim, sevgi ve desteklerini benden hiç esirgemeyen çok sevgili annem Kadriye Saygılı, babam Mehmet Saygılı, kardeşlerim Merve Kübra Saygılı, Gülizar Dicle Saygılı ve Mücahit Fırat Saygılı'ya,

Benimle birlikte tüm sıkıntılara göğüs geren sevgili eşim Yusuf Özdemir'e...

Teşekkürler

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1. Mide Anatomisi8,9	4
2.1.1. Midenin Arterleri	6
2.1.2. Midenin Venleri	7
2.1.3. Midenin Lenfatik Sistemi	7
2.1.4. Midenin İnnervasyonu	9
2.2. Mide Kanserinin Epidemiyoloji.....	9
2.3. Risk faktörleri	16
2.3.1. İntestinal tip gastrik kanser prekürsor lezyonları	16
2.3.2. Diffüz tip gastrik kanser prekürsor lezyonları	18
2.3.3.Diyet.....	18
2.3.4. Obezite	20
2.3.5. Tütün kullanımı.....	20
2.3.6.Mesleki maruziyet.....	21
2.3.7. Helikobakter pılori	21
2.3.8. Epstein-barr virus.....	25
2.3.9. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar	25
2.3.10. Alkol kullanımı	26
2.3.11. Sosyoekonomik durum	26

2.3.12. Mide cerrahisi	26
2.3.13. Abdominal radyoterapi	27
2.3.14. Reprodüktif hormonlar.....	27
2.3.15. Kan grubu	27
2.3.16. Familial predispozisyon	28
2.3.17. Genetik polimorfizm.....	30
2.3.18. Gastrik polipler	30
2.3.19. Hipertrofik Gastropati (Menetrier Hastalığı)	33
2.3.20. Gastrik ülser	33
2.3.21. Pernisiyöz anemi.....	34
2.4. Mide Kanseri Histopatolojisi	35
2.5.Mide Kanserinin Yayılım Şekilleri	39
2.6. Mide Kanseri Klinik Bulguları	40
2.7.Mide Kanseri Tanısı.....	43
2.7.1.Endoskopi	43
2.7.2. Baryumlu grafler.....	44
2.8. Mide Kanseri Evrelemesi.....	45
2.8.1 TNM evreleme sistemi ¹¹⁵	45
2.8.2. Tedavi Öncesi Evreleme	48
2.8.3.Abdominopelvik Tomografi	49
2.8.4.Endoskopik Ultrasonografi	51
2.8.5. 18–Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografi.....	52
2.8.6.Torasik Görüntüleme	55
2.8.7.Laparoskopi	55
2.8.8.Serolojik Markerlar.....	56
2.9. Prognoz	57
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	60

3.1. Hastalar	60
3.2.Görüntülemelerin Değerlendirilmesi	60
3.3.Verilerin analizi	62
3.4. İstatistiksel Analiz.....	62
4. BULGULAR.....	63
5. TARTIŞMA	73
6. SONUÇLAR.....	80
7. ÖZET	81
8. ABSTRACT.....	84
KAYNAKLAR.....	87

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

18 FDG	:18 Florodeoksiglukoz
A	:Arteria
AJCC	: American Joint Committee on Cancer (Amerikan Birleşik Kanser Komitesi)
AICR	: American İnstitute for Cancer Research (Amerikan Kanser Araştırma Enstitüsü)
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CDH 1	: Cadherin 1 geni
CI	: Confidence İnterval (Güven aralığı)
EBV	: Epstein Barr Virus
EUS	: Endoskopik Ultrasonografi
FIGC	: Familyal İntestinal Gastrik Kanser
GAPPS	: Gastrik Adenokarsinom ve Midenin Proksimal Polipozisi
GLOBOCAN	: Global Cancer Statistics
GLUT-1	: Glukoz Transporter – 1
HDGC	: Herediter Diffüz Gastrik Kanser
H.pilori	: Helikobakter pilori
HR	: Hazard Ratio
IARC	: The International Agency for Research on Cancer (Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı)
JRSGC	: Japanese Research Society for Gastric Cancer (Japon Mide Kanseri Araştırma Derneği)
Lig	: Ligamentum
LN	: Lenf nodu
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network (Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı)
N	: Nervus
NPD	: Negatif Prediktif Değer
NSAİ	: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç
OR	: Odss Ratio
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PPD	: Pozitif Prediktif Değer
PPİ	: Proton Pompa İnhibitörü
RR	: Rölatif Risk
TYH	: Taşlı yüzük hücreli karsinom
UICC	: The Union for İnternational Cancer Control (Uluslararası Kanser Savaş Birliği)
V	: Vena

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Midenin arterleri ¹⁰	7
Şekil 2. 2018 yılı Dünya geneli tahmini yaşa standardize insidans hızı ¹	12
Şekil 3. 2018 yılı dünya geneli tahmini maligniteye bağlı ölümler ¹	13
Şekil 4. 2018 yılı Türkiye genelinde tahmini maligniteye bağlı ölümler ¹	14
Şekil 5. Türkiye’de Mide Kanserinin Yaşa Standardize İnsidans Hızlarının Cinsiyete Göre 2011-2015 Yılları Arasındaki Dağılımı (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2011-2015) (Dünya Standart Nüfusu,100.000 Kişide)	15
Şekil 6. Türkiye’de Mide Kanseri Evrelerinin Yüzde Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2015)	15
Şekil 7. Borrmann sınıflaması ⁹⁵	37
Şekil 8. Preoperatif kemoradyoterapi almayan, gastrektomi ve lenfadenektomi yapılan mide kanserli hastalarda toplam sağkalım ¹¹⁵	58
Şekil 9. Neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası gastrektomi ve lenfadenektomi yapılan mide kanserli hastalarda neoadjuvan tedavi sonrası evre ve toplam sağkalım ¹¹⁵	59
Şekil 10. Metastatik mide kanserli hastaların histopatolojik tanıların dağılımı	64
Şekil 11. Lokal ileri evre mide kanserli hastaların histopatolojik tanıların dağılımı	70

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Midenin Lenf Nodları	8
Tablo 2. Mide kanseri başlangıç semptomları ⁹⁸ :	41
Tablo 3. T evrelemesi ¹¹⁵	45
Tablo 4. N evrelemesi ¹¹⁵	46
Tablo 5. M evrelemesi ¹¹⁵	46
Tablo 6. TNM evreleme sistemi ¹¹⁵	47
Tablo 7. Metastatik Mide Kanseri Tanılı Hastaların Demografik ve Klinikopatolojik Özellikleri	63
Tablo 8. Metastatik mide kanserli hastalarda 18 FDG-PET/BT ile Referans test sonuçlarının kıyaslanması.....	65
Tablo 9. Taşlı yüzük hücreli karsinom histopatolojisi olmayan metastatik mide kanserli hastaların 18 FDG-PET/BT ile Referans test sonuçlarının kıyaslanması.....	66
Tablo 10. Metastatik mide kanserli hastalarda BT ile Referans test sonuçlarının kıyaslanması	68
Tablo 11. Lokal İleri Evre Mide Kanseri Tanılı Hastaların Demografik Ve Klinikopatolojik Özellikleri	69
Tablo 12. Lokal İleri Evre mide kanserli hastalarda PET/BT ile patoloji sonuçlarının kıyaslanması	71
Tablo 13. Taşlı yüzük hücreli karsinom histopatolojisi olmayan lokal ileri evre hastalarda PET/BT ile patoloji sonuçlarının kıyaslaması	71
Tablo 14. Lokal ileri evre mide kanserli hastalarda BT ile patoloji sonuçlarının kıyaslaması.....	72

1.GİRİŞ

Mide kanseri tüm dünyada önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. GLOBOCAN 2018 verilerinde 2018 yılı için tüm dünyada yaklaşık 1.033.701, Türkiye’de 11.934 yeni tanı mide kanseri vakası beklenmektedir. 2018 yılı için yeni tanı malignitelerin yaklaşık %5.7’sini oluşturan mide kanseri en sık 5. kanser olup en çok mortaliteye sahip 3. kanserdir¹. 2015 Türkiye Birleşik Veri Tabanı verilerinde tüm yaş grubu erkeklerde en sık görülen 5. ;kadınlarda en sık 6. malignitedir.

Dünya genelinde son birkaç dekatta mide kanseri insidansı giderek azalmakta olup bu durum mide kanseri etyolojik faktörlerinin tanınmasına, H.pilori enfeksiyonunun azalmasına, diyet modifikasyonuna, buzdolabı kullanımının yaygınlaşmasına bağlanmaktadır. İnsidanstaki azalmanın yanı sıra her yıl mide kanseri yeni tanı vaka sayısında artış olduğu gözlemlenmektedir. Bu durum genel olarak dünya popülasyonunun yaşlanmasına ve genç hastalardaki mide kanseri insidansının artışına bağlanmaktadır². Bu nedenle mide kanseri yakın gelecekte önemli bir kansere bağlı ölüm nedeni olmaya devam edecektir.

Mide kanseri tanısı konulduktan sonraki en önemli aşama hastalığın evrelendirilmesidir. Mide kanserinin günümüzdeki tek küratif tedavisi, cerrahi tedavidir. Cerrahi tedavinin primer amacı, gastrektomi ve lenfadenektomi ile geride makroskopik ve mikroskopik tümöral doku bırakmadan malign dokunun tam rezeksiyonudur. Tedavi kararı verilmeden önce hastalığın yayılımı ve evresi en doğru şekilde tespit edilmeli ve hastaya en uygun tedavi seçeneği sunulmalıdır.

Preoperatif doğru bir evreleme ile gereksiz cerrahi operasyonlardan kaçınılması ve bunların yol açtığı morbidite ve mortalitenin azaltılması mümkündür.

Mide kanserinin preoperatif evrelemesinde en önemli unsurlar lokal invazyon, lenf nodu metastazı, distal metastaz ve peritoneal yayılımdır. Preoperatif evrelemede toraks, abdomen ve pelvik bilgisayarlı tomografi rutin olarak kullanılan görüntüleme yöntemidir. Bilgisayarlı tomografi, erken evre mide kanserinde primer tümörün invazyon derinliğini değerlendirmede yetersiz olup, hastalığın evresi ilerledikçe doğruluk oranı artmaktadır^{3,4}. Bilgisayarlı tomografi incelemelerinde 1 cm üzerindeki lenf nodları metastatik olarak değerlendirilmekte olup; metastatik lenf nodları ile enflamatuvar büyümüş lenf nodlarının ayrımı tomografi ile mümkün olmamaktadır. Modern tekniklerin kullanılmasına rağmen peritoneal metastazlar ve 5 mm den küçük hematogen metastazlar (karaciğer ve akciğer), kemik metastazları bilgisayarlı tomografi tarafından tespit edilememektedir⁵⁻⁷. Bilgisayarlı tomografinin bu alanlardaki kısıtlılığı nedeniyle hastalık evresinin doğru değerlendirilebilmesi için ek non invaziv görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır.

18-Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografi (18 FDG-PET/BT) metabolik aktivite ile eş zamanlı anatomik görüntü elde etme imkanı sağlayan non invaziv bir görüntüleme yöntemidir. Bilgisayarlı tomografiden en önemli farkı metabolik ve fonksiyonel bir görüntüleme yöntemi olmasıdır. 18 FDG-PET/BT'nin mide adenokarsinomunun preoperatif evrelemesindeki rolü giderek gelişmektedir. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzunda mide kanseri preoperatif evrelemesinde 18 FDG-PET/BT

korelasyonu yapılması tavsiye edilmekle birlikte 18 FDG-PET/BT'nin preoperatif rutin kullanımı hala tartışmalı bir konudur.

Bu çalışmada mide kanserinin tedavi öncesi primer evrelemesinde 18 FDG-PET/BT'nin rolünün araştırılması, bilgisayarlı tomografi ile etkinliğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. Mide Anatomisi^{8,9}

Mide, sindirim sisteminin en geniş parçası olup özofagus ile duodenum arasında yer alır. Mide orta hatta diafragmanın altında, transvers kolon ve mezokolonun üstünde bulunur. Midenin ön ve arkada iki yüzü, kurvatura minör ve kurvatura major adı verilen iki kenarı vardır. Mide dış yüzeyinden rastgele çizilen hatlarla kardial, fundus, korpus, antrum ve pilor bölümlerine ayrılır.

Kardia: diafragmanın hemen altında ostium kardiakum adı verilen bir açıklık ile özofagusa açılır, aşağıda fundus ile birleşir. Ostium kardiakumun sağ tarafında hafif bir girintiden sonra kurvatura minör başlar.

Fundus: İnsisura kardiakadan enine olarak çekilen hayali bir çizginin üzerinde kalan kısmına denir. Fundus, ostium kardiakumun sol tarafında yukarı doğru bir kubbe oluşturur ve diafragmanın sol kubbesinin alt yüzü ile komşuluk yapar, içinde hava bulunur.

Korpus: İnsisura kardiakadan çekilen enine çizgi ile kurvatura minörde bulunan insisura angülarisden çekilen enine çizgi arasında kalan ve dikey durumda olan mide kısmına denir. Midenin en büyük ve en çok genişleyebilen kısmıdır.

Antrum: İnsisura angülarisden çekilen enine çizgi altında kalan ve yatay durumda olan mide kısmıdır. Korpus ile pilor arasında bulunan bu kısım korpusa göre daha dar ancak duvarı daha kalındır.

Pilor: Midenin en distal bölümü olup mide ve duodenumu birbirine bağlayan kalın duvarlı mide bölümüdür. Duvarında mide içeriğinin duodenuma geçişini engelleyen musküler tabakadan oluşmuş sfinkter mekanizması bulunmaktadır.

Küçük kurvatur: Sağda ostium kardiakum ile pilor arasında uzanır. Midenin medial kenarını oluşturan küçük kurvatura omentum minusun hepatogastrik ligamenti tutunur. Omentum minusun mideye tutunan kısmında ve iki yaprağı arasında sağ ve sol gastrik damarlar yer alır.

Büyük kurvatur: küçük kurvaturdan 4-5 kat daha uzundur. Solda, ostium kardiakum ile pilor arasında uzanır. Büyük kurvaturun yukarı kısmına mideyi dalağa bağlayan ligamentum gastrolienale, orta ve aşağı kısmına mideyi transvers kolona bağlayan omentum majus tutunmuştur. Bu ligamanın da iki yaprağı arasında yağlı doku ile midenin damar ve sinirleri bulunur. Ayrıca midenin bu kısmı ligamentum gastrofrenikum ile diafragmaya bağlanmıştır

Ön yüz: Öne ve yukarı bakan bu yüz periton ile kaplıdır. Sol üst kısmı diafragma aracılığı ile sol akciğerin tabanı, kalp, 7. , 8. , 9. kostalar ve bunlar arasında kalan interkostal aralıklarla komşuluk yapar. Sağ bölümü: karaciğerin sağ ve kaudat lobu, karın ön duvarı ile komşudur. Transvers kolon, mide boş olduğu zaman karın ön duvarı ile mide arasına girerek ön yüzünün alt bölümü ile komşuluk yapar.

Arka yüz: Aşağı arkaya bakan bu yüz, ön yüze nazaran daha dar olup periton ile kaplıdır. Bursa omentalisin ön duvarının alt kısmını oluşturur. Bu yüz diafragma, dalak, sol sürrenal bez, sol böbreğin üst kısmı, pankreas, sol kolon fleksurası ve transvers mezokolon ile komşudur.

2.1.1. Midenin Arterleri

Midenin bütün arterleri Trunkus Çöliakus'tan gelir (Şekil 1). Bunlar:

A. gastrika dekstra: sol gastrik arterle anastomoz yapar. Ön ve arka dallara ayrılarak duodenum birinci bölümünü, midenin alt kısmının ön ve arka tarafını besler.

A. gastrika sinistra: Trunkus Çöliakus'un en küçük dalı olup midenin en kalın arteridir. Küçük kurvatura paralel giderek sağ gastrik arterle anastomoz yapar. Seyri boyunca midenin ön ve arka yüzüne dağılan dallar verir. Alt özofagus, kardiya, midenin ön ve arka yüzünü besler.

A. gastroepiploika dekstra: gastroduodenal arterden köken alır, sol gastroepiploik arterle anastomoz yaparak sonlanır.

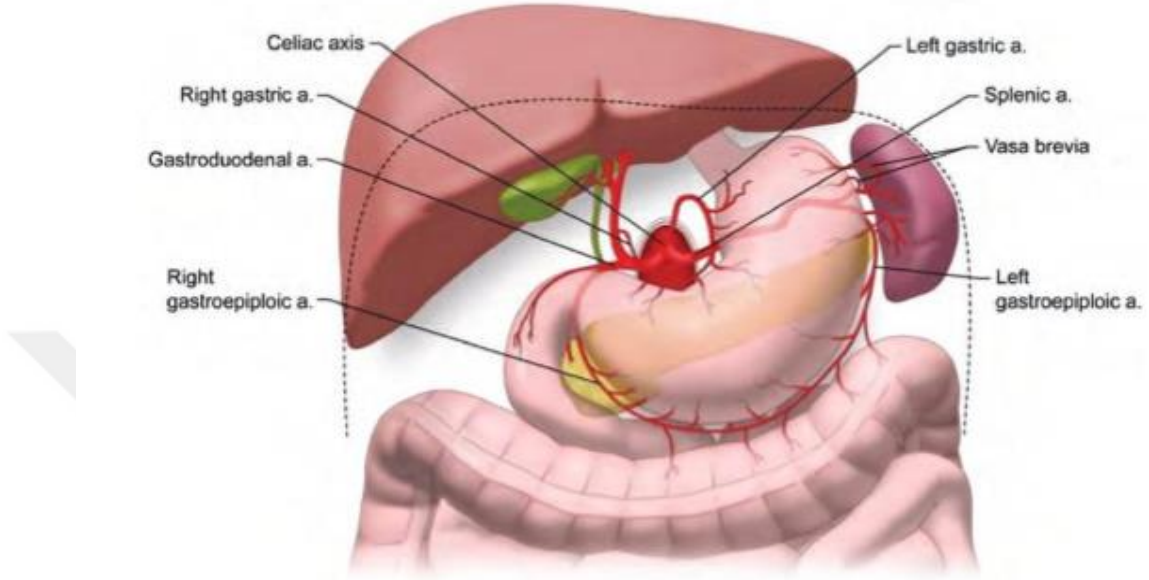
A. gastroepiploika sinistra: splenik arterin en geniş dalıdır. Gastrosplenik ligament tabakaları içinde anterioinferiora doğru ilerleyerek üst gastrokolik omentum içine uzanır. Sağ gastroepiploik arterle anastomoz yapar.

A. gastrika brevis: sayıları değişkendir ve genellikle 5 ile 7 arasındadır. Splenik arter, splenik arter dalları ya da sol gastroepiploik arterin proksimalinden çıkarlar. Midenin kardiyak orifisi ve fundusunu beslerler.

A.gastroduodenalis: ana hepatik arterden köken alır, sağ gastroepiploik ve superior pankreatikoduodenal arterlere dal verir.

Sağ ve sol gastroepiploik arterler arasında büyük kurvatur boyunca; sağ ve sol gastrik arterler arasında ise küçük kurvatur boyunca anastomozlar oluşur. Ayrıca

intramusküler, submukozal ve mukozal düzeylerde geniş serozal anastomozlar bulunmaktadır.



Şekil 1. Midenin arterleri ¹⁰

2.1.2. Midenin Venleri

Midenin bütün venleri Vena Porta sistemine dökülürler. Bunlar: V. gastrika dekstra, V. gastrika sinistra, V. gastroepiploika dekstra, V.gastroepiploika sinistra, V. gastrika breves, V. Pylorika'dır. V. gastrika dekstra ve sinistra, pylorikanın hepsine birden V. coronaria ventriculi adı verilir. Vena gastrika sinistra ile alt özofagial venöz pleksus arasında multipl anastomozlar mevcuttur. Bunlar ise Azygos veni aracılığı ile sistemik venöz dolaşıma katılırlar.

2.1.3. Midenin Lenfatik Sistemi

Mide zengin bir lenfatik dolaşım ağına sahiptir. Midenin küçük kurvatur ve pilor çevresinden gelen lenf damarları önce a. gastrika sinistra çevresinde bulunan

ve sayıları 6-8 kadar olan çölyak gangliona dökülürler. Midenin büyük kurvatur çevresinden gelen lenf damarları a. gastroepiploika dekstra çevresinde bulunan ve sayıları 6-8 kadar olan gastroepiploik gangliona dökülürler. Mide fundus çevresinden gelen lenf damarları önce ligamentum gastrolienale ' ye, daha sonra ise pankreatikolienal gangliona dökülürler. Midenin kardial çevresinden gelen lenf damarları sayıları 2-5 kadar olan kardial gangliona dökülürler.¹¹

Japon Mide Kanseri Araştırma Derneği (JRS GC) mide lenf bezlerini;

-perigastrik lenf bezleri (N1)

-perivasküler lenf bezleri (N2)

-ileri düzey lenf bezleri (N3) olmak üzere sınıflandırmışlardır¹² (Tablo 1)

N1- Perigastrik Lenf bezleri	N2- Perivasküler Lenf bezleri	N3- İleri Düzey Lenf bezleri
(1) Sağ parakardiyak	(7) Sol gastrik arter	(12) Hepatoduodenal
(2) Sol parakardiyak	(8) Hepatik arter	(13) Retropankreatik
(3) Küçük kurvatur	(9) Çölyak trunkus	(14) Mezenterik kök
(4) Büyük kurvatur	(10) Splenik hilus	(15) Orta kolik arter
(5) Suprapilörük	(11) Splenik arter	(16) Paraaortik
(6) İnfrapilörük		

Tablo 1. Midenin Lenf Nodları

2.1.4. Midenin İnnervasyonu

Midenin innervasyonu sempatik ve parasempatik sinirler aracılığıyla olur. Mideyi innerve eden parasempatik lifler N.vagus'tan gelirler. N. vagus aşağıdaki devamı olan Trunkus vagalis anterior ve posterior'u oluşturur. Trunkus vagalis anterior, özofagus ve mide ön yüzünde ilerleyerek buralara küçük dallar verir ve lig. Hepatoduodenale içine girer. Trunkus vagalis posterior, özofagus ve mide arka yüzünde ilerler, Pleksus çölyakus'a dal verdikten sonra mide arka yüzünde küçük kurvatur boyunca uzanır. Trunkus vagalis posterior, fleksura coli sinistraya kadar olan bölümde barsaklara ve pankreasa dağılır.

Preganglionik sempatik lifler 6-9. torakal medulla spinalis segmentlerinden çıkarak N.splanchnikus'lar aracılığı ile Pleksus çölyakus'a gelir. Bu lifler ganglion çölyakumda nöron değiştirirler, postganglionik sempatik lifler mide damarları etrafında ağlar oluşturarak mideye giderler.

2.2. Mide Kanserinin Epidemiyoloji

Mide kanseri ilk kez milattan önce 3000'de hiyeroglif yazıtları ve eski Mısır papirüs el yazmalarında tanımlanmıştır. Mide kanseri dünya çapında en yaygın kanserlerden biri olup 1980'lere kadar kansere bağlı ölümlerin başında yer alırken ilerleyen süreçte yerini akciğer kanserine bırakmıştır.

Mide kanserlerinin %80'ini sporadik mide kanserleri oluşturmaktadır. Genelde 60-80 yaşlarında ve daha çok erkeklerde görülmektedir. Erken

başlangıçlı mide kanserleri tüm mide kanser grubunun %10'unu oluşturmakta olup genelde 45 yaşın altında ve daha çok kadınlarda görülmektedir¹³.

Mide kanseri insidansı coğrafik bölgelere göre farklılıklar göstermektedir. Mide kanseri insidansı en yüksek bölgeler: doğu Asya (Çin ve Japonya), doğu Avrupa ve güney Amerika iken; en düşük bölgeler: güney Asya, kuzey Amerika, Yeni Zellanda, Avusturalya ve Afrika'nın büyük bir bölümüdür. Mide kanserlerinin %70'ten fazlası gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir. Hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde mide kanseri kadınlara oranla erkeklerde (yaklaşık 2 kat) daha sık görülmektedir¹⁴.

Özellikle uluslararası göçlerde mide kanseri riskinde değişiklik olmaktadır. Özellikle 2. ve 3. jenerasyonlarda göç edilen bölgenin yaşam tarzının benimsenmesi sonucunda o bölgenin yerel hastalık paternleri görülmeye başlanmaktadır^{15,16}.

Dünya genelinde son birkaç dekatta (1975'ten itibaren) mide kanseri insidansı giderek azalmış olup bu durum mide kanseri etyolojik faktörlerinin (H.pilori, çevresel risk faktörleri, diyet...) tanınmasına, H.pilori enfeksiyonunun azalmasına, diyet modifikasyonuna, buzdolabı kullanımının yaygınlaşmasına bağlanmaktadır. Buzdolabı kullanımının yaygınlaşması ile gıdaların saklanma koşulları iyileşmiş ve tuz, tütsüleme gibi yöntemlerin kullanımı azalmış, bakteriyel ve fungal kontaminasyon azalmış, antioksidan etkiye sahip taze meyve ve sebzeye ulaşım imkanı artmıştır. İnsidansdaki azalma ilk olarak Amerika Birleşik Devletleri gibi düşük insidansa sahip ülkelerde gözlenirken, Japonya gibi yüksek insidansa sahip ülkelerde düşüş daha yavaştır^{17,18}.

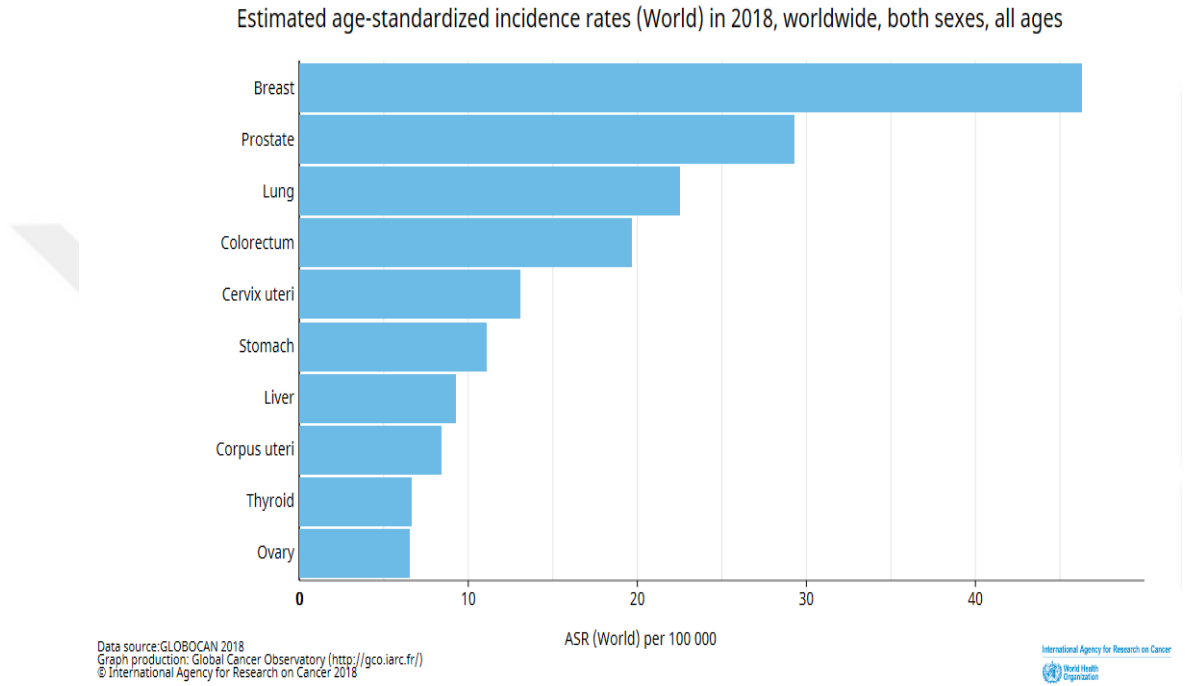
İnsidansdaki azalmanın yanı sıra her yıl mide kanseri yeni tanı vaka sayısında artış olduğu gözlemlenmektedir. Bu durum genel olarak dünya popülasyonunun yaşlanmasına ve genç hastalardaki artış eğiliminde olan mide kanseri insidansına bağlanmaktadır. Bu nedenle, mide kanseri yakın gelecekte önemli bir kansere bağlı ölüm nedeni olmaya devam edecektir².

Son birkaç dekatta tüm dünyada mide kanseri insidansının azalmasına paralel olarak intestinal tip mide kanseri insidansı da azalmaktadır. Ancak diffüz tip mide kanseri insidansındaki azalma daha yavaş olmaktadır, bunun sonucu olarak diffüz tip mide kanseri insidansı artarak bazı serilerde tüm mide kanserlerinin yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır¹⁹. Aynı zamanda mide kardial kanseri insidansında belirgin bir artış saptanmıştır. Proksimal mide kanserlerindeki bu artış, batı tipi beslenme, alkol ve obezite ile ilişkilendirilmiştir²⁰.

Dünya genelinde mide kanseri mortalitesinde istikrarlı bir azalma gözlenmektedir. Mide kanseri mortalitesini araştırmaya yönelik yapılan bir çalışmada 1980-2005 yılları arasındaki 'mide kanseri mortalite hızı yıllık yüzde değişimi ' Avrupa ülkeleri için : - %3 ile -%4 olarak, Amerika Birleşik Devletleri için : - %3.6, Japonya için : - %3.5, Kore için : - % 4.3 olarak saptanmıştır²¹

2018 yılı Global Cancer Statistics (GLOBOCAN) verilerine göre: dünya genelinde mide kanseri tahmini yaşa standardize insidans hızı her iki cinsiyette 11.1/100.000 kişi olup insidans hızı en yüksek 6. kanserdir (Şekil 2). Erkeklerde tahmini yaşa standardize mide kanseri insidans hızı: 15.7/100.00 kişi olup erkeklerde insidans hızı en yüksek 4. malignitedir. Kadınlarda tahmini yaşa

standardize mide kanseri insidans hızı: 7/100.000 kişi olup insidans hızı en yüksek 7. kanserdir ¹.

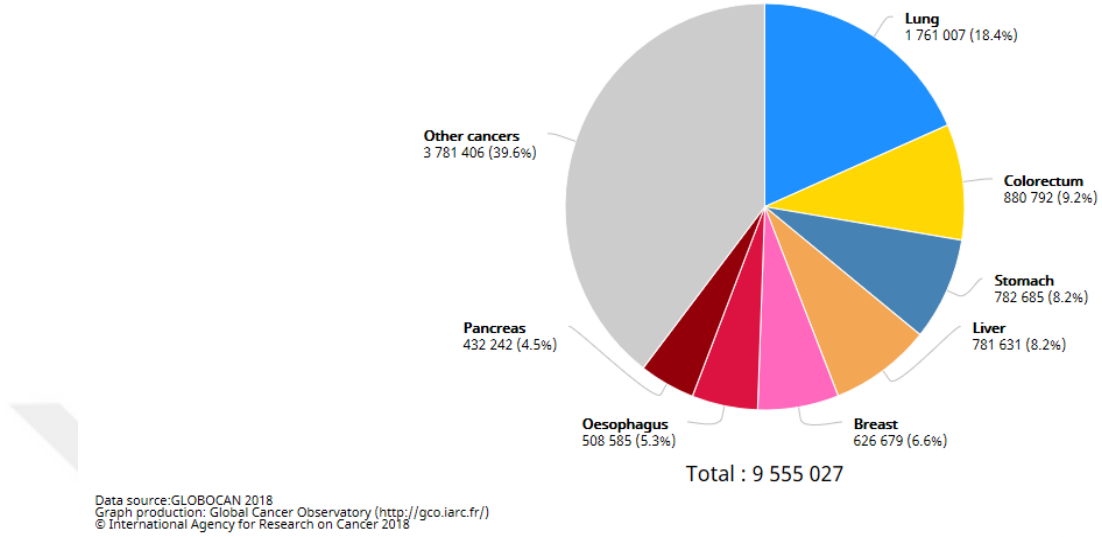


Şekil 2. 2018 yılı Dünya geneli tahmini yaşa standardize insidans hızı¹

Dünya genelinde 2018 yılında beklenen mide kanseri tahmini yeni vaka sayısı 1.033.701 kişi olup yeni tanı malignitelerin %5.7 sini oluşturmaktadır¹.

Mide kanserinin dünya genelinde maligniteye bağlı ölümlerin %8.2'sini (782.685 kişi) oluşturduğu tahmin edilmekte olup, en çok mortaliteye sahip 3. kanserdir¹ (Şekil 3)

Estimated number of deaths in 2018, worldwide, all cancers, both sexes, all ages



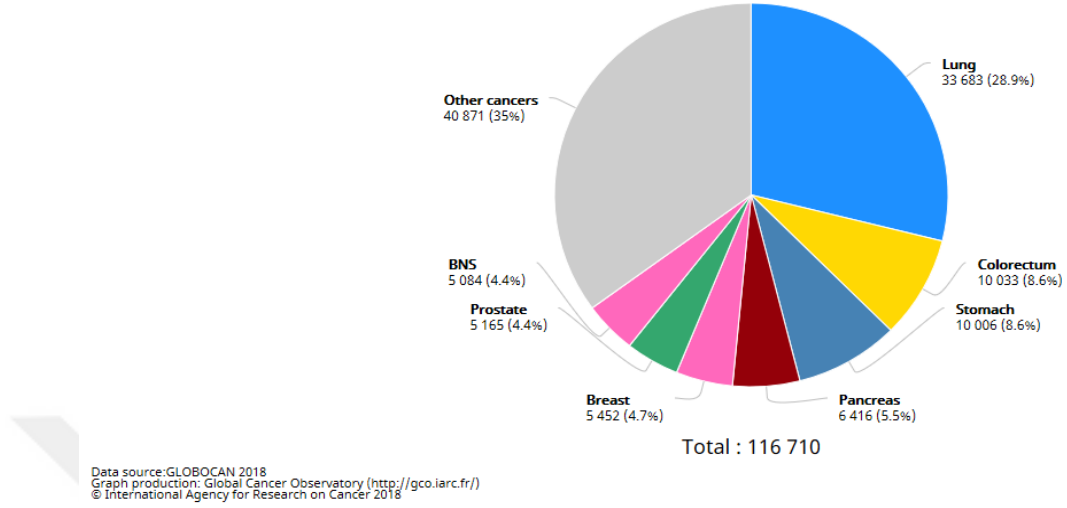
Şekil 3. 2018 yılı dünya geneli tahmini maligniteye bağlı ölümler¹

2018 yılı Global Cancer Statistics (GLOBOCAN) tahmini verilerine göre Türkiye’de her 2 cinsiyette mide kanseri tahmini yaşa standardize insidans hızı 12.5/100.000 kişi olup, insidans hızı en yüksek 6. malignitedir. Türkiye’de erkeklerde mide kanseri tahmini yaşa standardize insidans hızı: 17.6/100.000 kişi ile insidans hızı en yüksek 5. malignite, kadınlarda ise: 8.4/100.000 kişi ile insidans hızı en yüksek 6. malignitedir¹.

Türkiye’de 2018 yılında mide kanseri yeni vaka sayısı 11.934 kişi olarak tahmin edilmekte olup tüm yeni tanı kanser vakalarının %5.7’sini oluşturduğu tahmin edilmektedir¹.

Türkiye’de mide kanseri (her 2 cinsiyet) tahmini yaşa standardize mortalite hızı 10.3/100.000 kişi olup en yüksek mortaliteye sahip 3. kanserdir¹ (Şekil 4) .

Estimated number of deaths in 2018, Turkey, all cancers, both sexes, all ages

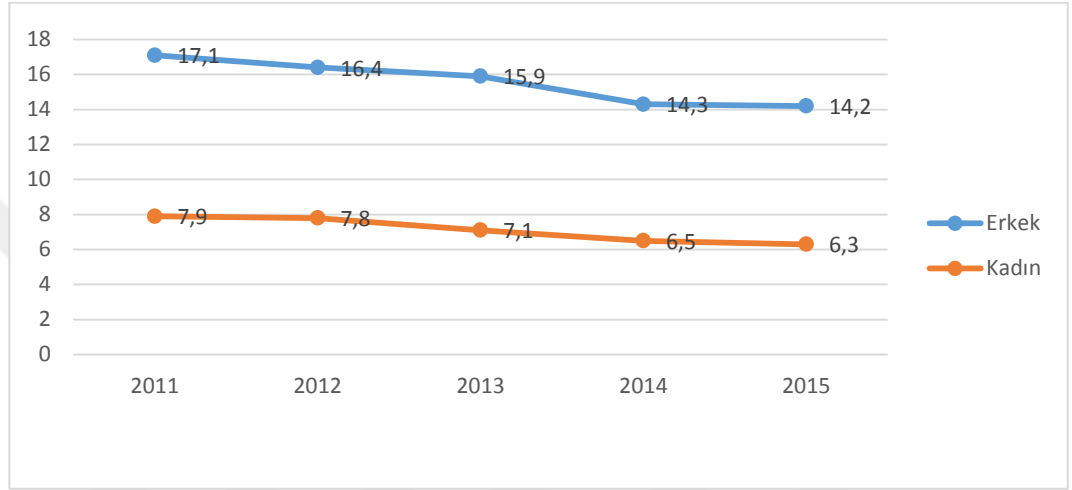


Şekil 4. 2018 yılı Türkiye genelinde tahmini maligniteye bağlı ölümler¹

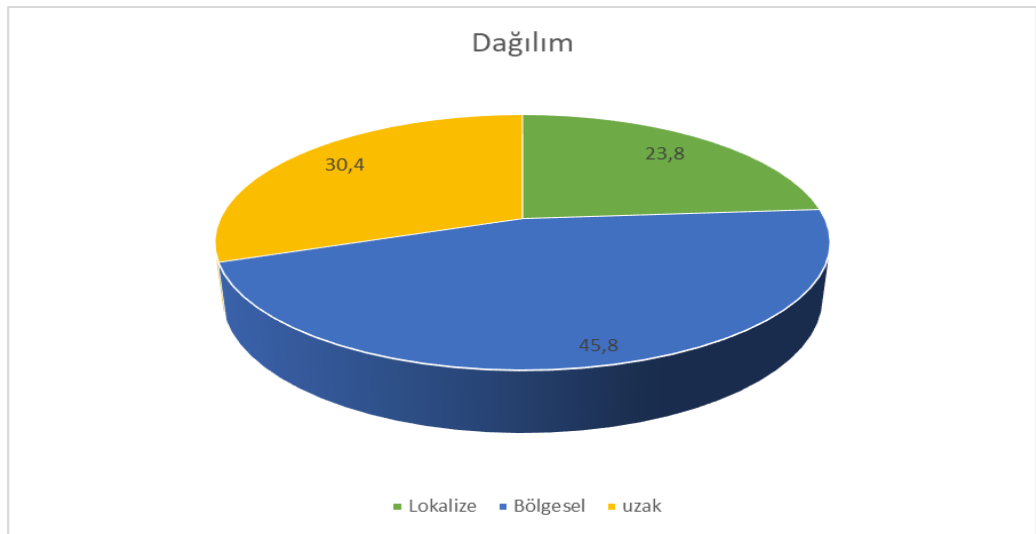
Türkiye Birleşik Veri Tabanı 2015 verilerinde: 2015 yılı erkeklerde yaşa standardize mide kanseri hızı 14.2/100.000 kişi; kadınlarda tahmini yaşa standardize mide kanseri hızı 6.3/100.000 kişi olarak saptanmıştır.

Tüm yaş grubu erkeklerde en sık görülen kanserlerin grup içindeki dağılımlarına bakıldığında: 1.Trakea-bronş-akciğer kanseri: %21,2; 2.Prostat kanseri: %12,9; 3.Kolorektal kanser: %9,3; 4.Mesane kanseri: %8,1; 5.Mide kanseri: %5,8 . Tüm yaş grubu kadınlarda en sık görülen kanserlerin grup içindeki dağılımlarına bakıldığında: 1.Meme kanseri: %24,7; 2.Tiroid kanseri: %12,1; 3.Kolorektal kanser: %8,3; 4.uterus korpusu: %5,5; 5.Trakea-bronş-akciğer kanseri: %5,2; 6.Mide kanseri: %3,7; 7.Over kanseri: %3,5.

Türkiye’de mide kanserinin yaşa standardize insidans hızlarının cinsiyete göre 2011-2015 yılları arasındaki dağılımı ve mide kanseri evrelerinin yüzde dağılımlarına ait grafikler aşağıda yer almaktadır (Şekil 5 ve 6)



Şekil 5. Türkiye’de Mide Kanserinin Yaşa Standardize İnsidans Hızlarının Cinsiyete Göre 2011-2015 Yılları Arasındaki Dağılımı (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2011-2015) (Dünya Standart Nüfusu,100.000 Kişide)



Şekil 6. Türkiye’de Mide Kanseri Evrelerinin Yüzde Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2015)

2.3. Risk faktörleri

Mide kanserinin dağılımında coğrafik, etnik ve sosyoekonomik farklılıklar belirgin rol oynamaktadır. Mide adenokarsinomunun iki temel varyantı bulunmaktadır: İntestinal tip ve diffüz tip gastrik adenokarsinom.

2.3.1. İntestinal tip gastrik kanser prekürsor lezyonları

İntestinal tip gastrik kanserin oluşumunda kronik gastritten başlayarak adenokarsinoma uzanan bir model üzerinde durulmaktadır. Kronik gastrit ile başlayan patolojik süreç daha sonra kronik atrofik gastrit, intestinal metaplazi, displazi ve sonunda adenokarsinom olarak sonuçlanmaktadır²². Kronik Helikobakter pilori enfeksiyonu, tuzlu diyet gibi faktörlerin yol açtığı uzun süreli kronik süperfisiyal gastrit zamanla kronik atrofik gastrit ve intestinal metaplaziye dönüşmektedir

Atrofik gastrit: mide glandüler epitelinin progresif atrofisi, parietal hücre ve esas hücrenin kaybı ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Gastrik mukozanın ekzokrin bezlerinin kaybı hipoklorhidriye, gastrik ph da artışa ve lümenal askorbik asit (C vitamini) düzeyinde azalmaya yol açar. Midedeki anormal yüksek ph ‘nitrat redüktaz‘ enzimi ile gen hasarına yol açan bakterilerin kolonizasyonuna yol açmaktadır. Kompensatuar olarak artan serum Gastrin’i gastrik epitel hücre proliferasyonunu tetiklemektedir. Ayrıca bu süreçte mide rejenerasyonunda rol oynayan, Epidermal ve Transforming Growth faktör sentezleyen endokrin hücreler de kaybedilmektedir. Atrofik gastrit prevelansının yüksek olduğu popülasyonlarda mide kanseri prevelansı da yüksek bulunmuştur²³. Atrofik gastrit ve gastrik atrofiye neden olan diğer nedenlerde de gastrik adenokarsinom riski

artmıştır. Risk artışı literatürde değişken olmakla birlikte; tahmini olarak aynı yaş grubu popülasyona oranla 3-18 kat fazladır.

İntestinal metaplazi ve displazi: metaplazi çevresel uyaranlara yanıt olarak gelişen, diferansiye bir hücrenin başka bir diferansiye hücreye dönüştüğü, reversibl bir adaptasyon mekanizmasıdır. En sık görülen metaplazi formu midede görülen intestinal metaplazidir. Deneysel hayvan modeli çalışmalarında intestinal metaplazinin gastrik karsinom gelişiminden önce yer aldığı görülmüştür²⁴.

İnsan çalışmalarından elde edilen veriler intestinal metaplazinin, intestinal tip gastrik kanser için prekürsor bir lezyon olduğunu desteklemektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda intestinal metaplazide mide kanseri gelişiminde 10 kat risk artışı olduğu belirtilmektedir²⁵.

Displazi derecesinde artış ya da displaziden mide kanserine progresyon hafif dereceli displazide: %21, orta dereceli displazide: %33, ağır dereceli displazide: %57 olarak saptanmıştır. Tüm derecedeki displazilerde mide kanserine dönüşüm olduğu ve büyük oranda yüksek dereceli atrofik gastritle birlikte olduğu saptanmıştır²⁶.

İsveç'te 1979-2011 yılları arasında malignite dışı endikasyonlarla gastroskopi yapılan ve biyopsi örneği alınan 405.172 kişinin katıldığı bir kohort çalışmasında intestinal metaplazi ve displazi varlığında mide kanseri riskinin belirgin olarak arttığı görülmüştür. Biyopside normal mukoza saptanan 256 hastanın 1'inde; gastrit saptanan 85 hastanın 1'inde; atrofik gastrit saptanan 50 hastanın 1'inde; intestinal metaplazi saptanan 39 hastanın 1'inde; displazi saptanan 19 hastanın 1'inde takip eden 20 yıl içerisinde mide kanseri gelişeceği tahmin edilmektedir²⁷.

2.3.2. Diffüz tip gastrik kanser prekürsor lezyonları

İntestinal tip gastrik kanserin aksine, Diffüz tip gastrik kanserde prekanseröz bir lezyon net olarak tanımlanmamıştır.

2.3.3.Diyet

Tuz ve tuzlu gıdalar: Yapılan birçok çalışmada fazla miktarda tuz alımı ve tuzlu konserve gıda tüketiminin (konserve balık,et..) mide kanseri riskini artırdığına dair veriler elde edilmiştir²⁸⁻³⁰. 2476 kişinin katıldığı Japonya’da yapılan prospektif bir çalışmada mide kanseri insidansının özellikle 10 gr/gün ve üzeri dozlarda tuz alımında belirgin olarak arttığı saptanmıştır. Tuz ve tuzlu gıdaların oluşturduğu mide mukoza hasarının persistan H. pilori enfeksiyonu riskini artırabildiği belirtilmiştir²⁸. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research tarafından 2007’de tuz ve tuzlu gıdalar mide kanseri olası risk faktörü olarak sınıflandırılmıştır³¹.

Nitrozo bileşikleri: N-nitrozo bileşikleri ‘ -NO ‘ içeren, Nitrit ve Nitrojen Oksit’lerin sekonder ve tersiyer aminlerle etkileşimleri sonucu oluşan bileşiklerdir. Diyet, tütün kullanımı, diğer çevresel kaynaklar (kozmetik ve farmakolojik ürünler...) ve endojen sentez (total maruziyetin %40-75’i) sonucu bu bileşiklere maruziyet gelişmektedir³². Diyetle alınan nitratları, sebzelerde doğal olarak bulunan bileşiklerin yanı sıra gıda katkı maddelerinde (peynir ve etlerde) bulunan bileşikler oluşturmaktadır. Mide kanseri ile diyetle alınan Nitrozodimetilamin(NDMA) ve nitrozo bileşiklerinin endojen sentezlenen formları arasındaki ilişki 521.453 kişinin katıldığı European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST) çalışmasında

araştırılmıştır. Bu çalışmada endojen sentezlenen Nitrozo bileşikleri, kardias dışı mide kanseri ile ilişkili bulunmuştur³³ (Hazard ratio: HR, 1.42; %95 Confidence Interval :CI: 1.14-1.78; 40 mikrogram/gün üzerinde).

Kırmızı Et: Kardias dışı mide kanseri riski total et tüketimi, kırmızı et tüketimi ve işlenmiş et tüketimi ile ilişkili bulunmuştur. Altı prospektif kohort çalışması ve dokuz vaka kontrol çalışmasının verileriyle yapılan bir meta analiz çalışmasında işlenmiş et ürünleri (sosis, pastırma, jambon, konserve et ürünleri ve diğer fermante, konserve, tütülenmiş et ürünleri) tüketimi (30 gram/gün) ile mide kanseri gelişimi tahmini rölatif riski: 1.15 kat (%95 CI: 1.04 ile 1.27) olarak saptanmıştır³⁴. Yapılan başka bir meta analiz çalışmasında mide kanseri riskinin hem kırmızı et tüketiminde (Rölatif risk: 1.45, %95 CI: 1.22-1.73) hem de işlenmiş et ürünlerinin tüketiminde (Rölatif risk: 1.45, %95 CI: 1.26-1.65) artığı saptanmıştır³⁵

Meyve ve sebze tüketimi: Asya, Avrupa ve Kuzey Amerika’da yapılan birçok vaka kontrol çalışmasında meyve ve sebze tüketiminin mide kanserine karşı koruyucu olduğu saptanmıştır. Özellikle intestinal tip mide kanserlerinde bu koruyucu etki daha net olarak görülmüştür^{36,37}. Japonlarda yapılan dört kohort çalışmasının total veri analizi sonunda sebze tüketiminin mide kanseri riskini özellikle erkeklerdeki distal mide kanseri riskini azalttığı saptanmıştır³⁸. Yapılan çalışmalarda taze meyve ve sebze, antioksidan etkili C vitamini ve yeşil çay tüketiminin mide kanserine karşı protektif etkisi olabileceğine yönelik veriler bulunmaktadır²⁸.

Lifli gıda tüketimi: Yapılan bir meta analiz çalışmasında lifli gıda tüketimi ile mide kanseri riskinin ters orantılı olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada diyetle en yüksek lifli gıda alımı, en düşük lifli gıda alımına karşılaştırılarak veriler analiz edilmiş ve mide kanseri riski toplam Odds ratio (OR): 0.58 (%95 CI: 0.49-0.67) olarak bulunmuştur. Yine bu meta analiz çalışmasında 10 gr/gün lif tüketiminin mide kanseri riskini %44 oranında belirgin olarak azalttığı saptanmıştır³⁹.

2.3.4. Obezite

Toplam 9492 mide kanserli hastanın yer aldığı kohort çalışmalarının meta analizinde vücut kitle indeksinin 25 ve üzerinde olması, artmış mide kanseri riski ile birlikte seyretmektedir [Odds ratio (OR)=1.22; %95 CI: 1.06-1.41]. Bu risk artışı, vücut kitle indeksinin artışı ile pozitif korele olarak bulunmuştur⁴⁰.

2016 yılında International Agency for Research on Cancer (IARC) tarafından yapılan gözlemsel araştırmaların meta analizinde kolon, mide kardia, karaciğer, safra kesesi, pankreas ve renal kanserlerin vücut kitle indeksine oranla artmış rölatif riski vücut kitle indeksi: 25-29.9 de 1.2-1.5 iken, 30 ve üzerinde 1.5-1.8 olarak saptanmıştır. Mide kardia kanserlerinde en yüksek vücut kitle indeksinin normal vücut kitle indeksine oranla rölatif riski 1.8 (%95 CI: 1.3-2.5) olarak saptanmıştır⁴¹.

2.3.5. Tütün kullanımı

Kırk iki çalışmanın yapılan meta analizinde aktif sigara içicileri ve daha önce sigara kullanmayanların karşılaştırılması ile elde edilen toplam rölatif risk

erkeklerde 1.62 (%95 CI: 1.50–1.75); kadınlarda 1.20 (%95 CI: 1.01–1.43) olarak saptanmıştır. Tütün kullanımıyla hem kardia (Rölatif Risk:RR = 1.87; %95 CI: 1.31–2.67) hem de kardia dışı mide kanserlerinde (RR = 1.60; %95 CI: 1.41–1.80) risk artışı olduğu saptanmıştır⁴² .

2.3.6.Mesleki maruziyet

Kömür ve kalay madeni işçiliğinde, metal işletmelerinde (özellikle çelik ve demir metal işletmelerinde) ve kauçuk-lastik endüstrisinde çalışmanın mide kanseri riskinde artışa yol açtığına dair veriler bulunmakla birlikte kesin verilerin elde edilmesi ve patogenezin aydınlatılması için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır⁴³ .

2.3.7. Helikobakter pilori

Helikobakter pilori gram negatif, spiral, tek kutbunda birden fazla flagellaya sahip mikroaerofilik bir bakteridir. Yüksek oranda ‘Üreaz’ enzimi üretebilmesinin yanı sıra ‘Katalaz’ ve ‘Oksidaz’ pozitifdir. 1983’de Marshall ve Warren tarafından keşfedilen Helikobakter pilori, ilk olarak ‘Campylobacter pyloridis’ olarak isimlendirilmiştir ancak daha sonra yazım kurallarına uygun olmadığı için adı ‘Campylobacter pylori’ olarak değiştirilmiştir⁴⁴. Son zamanlara doğru ise ‘Campylobacter’ cinsinden çıkartılıp, ‘Helicobacter’ adlı yeni bir cinse dahil edilmiştir.

1994 yılında Ulusal Sağlık Enstitüsü (the International Institutes of Health) konferansında Helikobakter pilori, gastrit ve duodenal ülserin nedeni olarak kabul edildi. Takip eden süreçte Helikobakter pilori Dünya Sağlık Örgütü ve IARC

tarafından gastrik adenokarsinom için grup 1 (kesin) karsinojen olarak sınıflandırıldı⁴⁵. İntestinal tip mide kanseri, atrofiden displazi ve mide karsinomuna evrilen bir süreçle ortaya çıkmaktadır. Bu süreci tetikleyen gastritin en sık nedeni de Helikobakter pilori (H. pilori)'dir.

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda H. pilori seropozitivitesi ile mide kanseri arasında güçlü bir korelasyon saptanmıştır. 1993 yılında 13 ülkeden 17 farklı popülasyonla yapılan EUROGAST çalışmasında H. pilori seropozitivitesi (Ig G antikor) ile mide kanseri insidansı ve mortalitesi arasında belirgin bir ilişki olduğu saptanmıştır. H. pilori enfeksiyonu olan hastalarda, H. pilori enfeksiyonu olmayan hastalara oranla mide kanseri riski ortalama 6 kat artmış olarak saptanmıştır⁴⁶.

H. pilori enfeksiyonunun hem intestinal hem de diffüz tip mide adenokarsinomu riskini artırdığı gösterilmiştir^{47,48}. Ancak H. pilori enfeksiyonu bulunan hastalarda mide kanseri lokalizasyonunun farklılık gösterdiği saptanmıştır. H. pilori enfeksiyonu bulunan hastalarda distal tip mide kanseri, gastroözofagial bileşke kanserlerinden daha sık görülmektedir⁴⁹.

Bununla birlikte H. pilori enfeksiyonu olan hastaların sadece bir kısmında mide kanseri gelişmektedir. H. pilori'nin karsinogenezisteki rolünü aydınlatmak için birkaç hipotez mevcuttur ancak gerçek mekanizma henüz net olarak aydınlatılamamıştır. Bakteriyel özellikler, konağın immun yanıtı ve çevresel faktörler bu sürecin (neoplastik ya da non neoplastik) gidişatını belirlemektedir.

H. pilori'nin karsinogenezisinde rol oynayan başlıca faktörler şu şekilde sıralanmıştır:

Epitelyal hücre yanıtı: H. pilori'nin çeşitli hücreyel yolları etkileyerek apoptozis disregülasyonuna yol açtığı ve bu sürecin mide kanserinin gelişimine neden olduğu düşünülmektedir. H. pilori enfeksiyonu, FAS reseptör ilişkili yolağı aktive ederek apoptozis aktivasyonuna neden olmaktadır⁵⁰. H. pilori virulans faktörü olan CagA, p53 ile etkileşime geçerek p53'ün degradasyonuna neden olmaktadır. Bu etkileşimler baskılanamayan hücre büyümesi ve replikasyonuna yol açmaktadır⁵¹.

İnflamatuvar yanıt ve oksidatif stres: H. pilori enfeksiyonuna yanıt olarak gelişen nötrofil aktivasyonu mide karsinogenezisinde önemli bir yere sahiptir. Nötrofiller sahip oldukları 'Nitrik Oksit sentaz' enzimi ile Nitrit Oksit deriveleri ve reaktif oksijen metabolitleri üretmektedir. Oluşan bu moleküller belirgin DNA hasarına, mutasyonlara ve sonuç olarak maligniteye yol açmaktadır. Bu DNA hasarı, DNA demetilasyonu olabilmektedir ve birçok çalışmada DNA demetilasyonunun H. pilori ilişkili karsinogeneziste anahtar rol oynadığı gösterilmiştir. DNA demetilasyonunun mide karsinogenezisindeki bu etkisi özellikle 45 yaş altındaki hastalarda görülmektedir⁵².

Konak yanıtı: Sitokin polimorfizmi ile (özellikle IL-1B) H. pilori tarafından indüklenen hipoklorhidri ve atrofi yanıtının, kardiası mide adenokarsinomu gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Potent bir gastrik asit sekresyon inhibitörü olan IL-1B, H. pilori enfeksiyonu varlığı ile upregüle olmaktadır. IL-1B polimorfizmi bulunan 393 mide kanserli hastanın, kontrol grubu ile

karşılaştırılmasıyla yapılan çalışmada 2 spesifik polimorfizm (IL-1B-31T ve IL-1 RN*2) düşük asit sekresyonu ve atrofi ile ilişkili bulunmuştur. IL-1B-31T taşıyıcılarında artmış mide kanseri riski saptanmış olup OR: 1.9 (%95 CI: 1.5±2.6) olarak saptanmıştır. Çalışmada H. pilori ilişkili mide kanserlerinin yaklaşık %38'inin bu alellerle ilişkili olabileceği belirtilmiştir⁵³.

H. pilori virulans faktörleri: CagA üzerinde en çok çalışılan virülans faktörüdür. Günümüzde fareler üzerinde yapılan çalışmalarda CagA'nın gastrit olsun ya da olmasın onkogen olabileceğine dair kanıtlar mevcuttur. Ancak bu verileri destekleyecek insan çalışmaları mevcut değildir⁵⁴.

Yapılan çalışmalarda H. pilori eradikasyonunun mide kanseri riskini azalttığı görülmektedir. Yirmi dört çalışmanın meta analizinde toplam 48.064 hasta ve içerisinde 715 mide kanseri vakası değerlendirilmiştir. H. pilori enfeksiyonu eradikasyon tedavisi alan hastalarda, bu tedaviyi almayanlara oranla daha düşük mide kanseri insidansı olduğu saptanmıştır (toplam insidans hızı oran = 0.53; %95 CI: 0.44-0.64). H. pilori eradikasyonu ile orta ve yüksek mide kanseri insidansına sahip hasta grubunda, düşük mide kanseri insidansına sahip hasta grubuna oranla insidanda daha büyük bir azalma görülmüştür. Eradikasyon ile en çok fayda asemptomatik enfekte hastalarda (toplam insidans hızı oranı= 0.62; %95 CI: 0.49-0.79) ve mide kanseri endoskopik rezeksiyonu yapılan hastalarda (toplam insidans hızı oranı= 0.46; %95 CI: 0.35-0.60) saptanmıştır⁵⁵.

Günümüzde mide kanserinin önlenmesi için asemptomatik hastalarda H.pilori enfeksiyonu taranmasına yönelik ortak bir öneri mevcut değildir. Ancak mevcut

risk faktörleri (toplum prevalansı, aile öyküsü, diyet..) göz önünde bulundurularak hasta bazında karar verilmesi önerilmektedir.

2.3.8. Epstein-barr virus

Epstein-barr virus'un (EBV) mide kanserindeki muhtemel etyolojik etkisi Kore'de yapılan bir çalışmanın ardından araştırılmaya başlanmıştır. Çalışmada 89 mide kanserli hastanın 12'sinin tümör hücrelerinde EBV pozitif saptanmış olup, kontrol grubundaki benign ülser dokusunda EBV saptanmamıştır (%13.5)⁵⁶.

Mide kanserlerinin yaklaşık %10'unun EBV ilişkili olduğu tahmin edilmektedir⁵⁷. EBV ilişkili mide kanserleri, birçok kanserle ilişkili promoter gen bölgelerinin DNA metilasyonu ile karakterizedir⁵⁸. EBV ilişkili mide kanserleri spesifik klinikopatolojik özelliklere sahiptir. EBV ilişkili mide kanseri erkek cinsiyet baskın (yaklaşık 2 kat), özellikle mide kardia-korpus veya cerrahi mide güdüğünde lokalize, lenfositik infiltrasyon gösteren, daha az lenf nodu metastazı yapan, genellikle diffüz tip histolojiye sahip ve muhtemel daha iyi prognoza sahip bir mide kanseridir^{59,60}.

2.3.9. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar

Düzenli nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİ) kullanımının distal mide adenokarsinom riski ile ters orantılı olduğu saptanmıştır. Peptik ülser tanısı olan 52.161 hastanın katıldığı retrospektif bir kohort çalışmasında daha önce NSAİ kullanmayan hastaların normal popülasyona oranla daha yüksek mide kanseri riskine sahip olduğu saptanmıştır (Standardize insidans oranı: 2.11; %95 CI: 2.07-2.15). Yapılan çok değişkenli analizlerde düzenli NSAİ kullanımı mide kanser

gelişimi için bağımsız protektif bir faktör olarak saptanmıştır (HR, 0.79 her geçen yıl için; $P < 0.001$) ve bu etki özellikle H. pylori ilişkili hastalarda görülmüştür (HR, 0.52 her geçen yıl için; $P < 0.001$)⁶¹

2.3.10. Alkol kullanımı

Düzenli alkol kullanımı ve mide kanseri arasındaki ilişki henüz net olarak aydınlatılamamıştır. Yapılan bir meta analiz çalışmasında ağır alkol tüketimi (4 bardak ve üzeri/gün) ile mide kanseri risk artışı arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır (RR=1.20 , %95 CI: 1.01-1.44). Alkol tüketimi olan hastalardaki toplam RR ise 1.07 (%95 CI: 1.01-1.13) olarak saptanmıştır⁶²

2.3.11. Sosyoekonomik durum

Distal mide kanseri riski, düşük sosyoekonomik düzeyli popülasyonlarda yaklaşık 2 kat artmış olarak bulunmuştur⁶³. Ancak proksimal mide kanseri yüksek sosyoekonomik durum ile ilişkili bulunmuştur⁶⁴

2.3.12. Mide cerrahisi

Mide cerrahi operasyonu sonrasında mide kanserinde risk artışı saptanmıştır. Bu risk artışı ve kalan mide dokusunda malignite gelişme süresi, yapılan cerrahi operasyonun nedenine ve rekonstrüksiyon tipine bağlıdır. Distal gastrektomi sonrası serum gastrin seviyesindeki azalmanın ve gastroduodenal reflünün (alkalen safra ve pankreatik sıvı regürjitasyonu) kalan mide dokusunda oluşturduğu etkinin karsinogeneze yol açtığı düşünülmektedir⁶⁵. Billroth 2 operasyonunda (gastrojejunostomi), Billroth 1'e (gastroduodenostomi) oranla daha yüksek bir risk artışı mevcuttur^{65,66}. Primer gastrektomi operasyonu ile kalan

mide dokusunda karsinom tanısı konulması arasında geçen süre, primer cerrahi endikasyonu benign olan hastalarda, malignite endikasyonu olanlara oranla daha uzun saptanmıştır ($P < 0.05$; mide kanserinde: 12 (2-22) yıl ve benign hastalıklarda: 30 (4-51) yıl)⁶⁶.

2.3.13. Abdominal radyoterapi

Testis kanseri ve Hodgkin lenfoma tedavisi alan erişkinlerde ya da çocukluk çağı maligniteleri nedeniyle abdominal radyoterapi alan hastalarda mide kanseri riskinde artış olduğu saptanmıştır⁶⁷. Hodgkin lenfoma tedavisi sonrası mide kanseri risk artışının araştırıldığı bir çalışmada 19.882 hasta kohort çalışmasında değerlendirilmiştir. Hem subdiafragmatik radyoterapi (≥ 25 Gy) hem de yüksek doz prokarbazin ($\geq 5,600$ mg/m²) alan hastalarda belirgin bir mide kanseri risk artışı olduğu saptanmıştır (OR, 77.5; %95 CI: 14.7 - 1452)⁶⁸.

2.3.14. Reprodüktif hormonlar

Mide kanseri insidans hızı, hem yüksek hem de düşük riskli bölgelerde kadınlarda erkeklere oranla daha düşük saptanmaktadır. Yapılan çalışmalarda kadınlardaki reprodüktif hormonların mide kanserine karşı protektif etkisi olabileceğini destekleyen veriler saptanmıştır⁶⁹.

HASTA İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

2.3.15. Kan grubu

Mide kanserinde rol oynayan genetik faktörleri araştırmaya yönelik yapılan çalışmalarda ilk araştırılan faktörlerden biri kan grubu olmuştur. A kan grubunun mide kanseri ile birlikteliği 1950'lerde keşfedilmiştir. Aynı zamanda 0 kan grubu

olan hastalarda artmış peptik ülser hastalığı riski saptanmıştır. Yakın zamanda 1.089.022 kişi ile yapılan prospektif kohort çalışmasında A kan grubunda artmış mide kanseri riski saptanmıştır (İnsidans hızı oranı = 1.20, %95 CI: 1.02-1.42). Aynı zamanda bu çalışmada peptik ülser riski 0 kan grubu olan hastalarda en yüksek saptanmıştır⁷⁰. Mide kanseri ve A kan grubu birlikteliğinin kan grubu antijenlerinin etkisinden ziyade, bu antijenlerle yakın ilişkili olan genlerin etkisi ile ortaya çıktığı düşünülmektedir.

2.3.16. Familyal predispozisyon

Mide kanserinin büyük bir kısmının sporadik olmasının yanı sıra tüm vakaların yaklaşık %10'u ailesel birikim göstermektedir. Gerçek herediter (ailesel) gastrik kanser global mide kanseri yükünün %1-3'ünü oluşturmaktadır. Herediter gastrik kanser en az 3 major sendrom içermektedir: Herediter diffüz gastrik kanser (HDGC), Gastrik adenokarsinom ve midenin proksimal polipozisi (GAPPS) ve Familyal intestinal gastrik kanser (FIGC). Mide kanseri riski her 3 grupta yüksek olup bunlardan sadece HDGC genetik olarak aydınlatılabilmektedir.

Herediter Diffüz Gastrik Kanser (HDGC)⁷¹: HDGC, diffüz tip gastrik kanserin kalıtsal bir formu olup geç prezentasyon, kötü prognoz ve agresif tümör varlığı ile karakterizedir. Hücre adezyon proteini E cadherin'i sentezleyen CDH1 geninde gelişen mutasyon sonucunda hücre adezyon molekülü E cadherin'in ekspresyon kaybı ile karakterizedir. HDGC otozomal dominant geçiş göstermekte olup, yüksek penetrasyona sahiptir. CDH1 mutasyonu taşıyan erkeklerde 80 yaşında kümülatif mide kanseri riski yaklaşık %70 kadarken; kadınlarda bu oran %56'dır⁷¹. Etkilenen hastalarda genellikle erken yaşta (ortalama yaş 38) mide kanseri

saptanmaktadır. Yüksek derecede penetran herediter diffüz gastrik kanser ailesine mensup mutant CDH1 taşıyan asemptomatik bireylerde mide kanseri gelişme riski yüksek olup bu hastalara profilaktik gastrektomi önerilmektedir. Gastrektomi genellikle 20-30 yaşlar arasında önerilmektedir. Bu ailelerdeki kadınlarda meme kanseri, özellikle lobüler karsinom, gelişme riski artmıştır. CDH1 mutasyonu taşıyanlarda 80 yaşında meme kanseri kümülatif riski ortalama %42 olup, mide kanserinde olduğu gibi rölatif risk artışı 30 yaşından önce başlamaktadır⁷¹.

Gastrik Adenokarsinom ve Midenin Proksimal Polipozisi (GAPPS): GAPPS 2012 yılında tanımlanmıştır. Proksimal midede sınırlı fundik gland polipozisin otozomal dominant geçiş gösteren formu olarak tanımlanan GAPPS, belirgin artmış mide adenokarsinom riski ile karakterizedir. GAPPS'a eşlik eden duodenal veya kolorektal polipozis ya da diğer herediter gastrointestinal kanser sendromları bulunduğu dair veri bulunmamaktadır⁷². GAPPS inkomplet penetrans ile karakterize olup, genetik patoloji henüz aydınlatılamamıştır.

Familyal intestinal gastrik kanser (FIGC): FIGC, gastrik polipozis olmadan ailesel intestinal tip gastrik kanser varlığında düşünülmesi gereken bir tanıdır. Birçok ailede otozomal dominant kalıtım paterni olduğu saptanmıştır⁷³. Ancak genetik etyoloji henüz aydınlatılamamıştır.

Diğer herediter kanser sendromları: Mide kanseri birçok kalıtsal kanser sendromunda görülebilmektedir. Bunlar: Lynch sendromu (Herediter nonpolipozis kolorektal kanser), FAP (Familial Adenomatöz Polipozis), Li-Fraumeni sendromu, Peutz Jeghers sendromu, Juvenil polipozis, Herediter meme

ve over kanser sendromu, PTEN hamartom tümör (Cowden sendromu). Ancak bu tablolar mide kanserinin çok az bir kısmını oluşturmaktadır.

2.3.17. Genetik polimorfizm

IL-1B gen polimorfizmi (IL1B-511*T taşıyıcıları) ve IL1 reseptör gen polimorfizminde (IL-1RN*2/*2) artmış mide kanseri riski görülmektedir⁵³.

Özellikle doğu Asya’da Metilentetrahidrofolat (MTHF) redüktaz enzim polimorfizmi ile mide kanseri birlikteliği görülmektedir⁷⁴.

2.3.18. Gastrik polipler

Gastrik polipler, genellikle üst gastrointestinal sistem endoskopik inceleme esnasında insidental olarak saptanmaktadır ve vakaların çok az bir kısmında semptom oluşturmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) yapılan bir çalışmada gastrik polip prevalansı yaklaşık %6 olarak saptanmıştır (gastrik polip prevalansı: %6,35; bunların %77 si: fundik gland polibi, %17 si: hiperplastik polip/polipoid foveolar hiperplazi, %0,69 u: adenom ve %0,1 i: inflamatuvar fibroid polip)⁷⁵

H.pilori enfeksiyonunun yaygın olduğu toplumlarda hiperplastik polip ve adenomlar, fundik gland poliplerine oranla daha sık görülmektedir. Ancak H. pilori enfeksiyonu prevalansının daha düşük ve proton pompa inhibitörü kullanımının daha sık olduğu Doğu ülkelerinde en sık görülen gastrik polip fundik gland polibidir.

Hiperplastik polip: H. pilori enfeksiyonunun yaygın olduğu toplumlarda gastrik poliplerin yaklaşık %75'ini oluşturmaktadır. Kronik inflamatuvar stimuluslara yanıt olarak gelişen hiper-rejenere epitel dokusu tarafından oluşturulmaktadır. Hiperplastik polipler genellikle multipl olup antrum, korpus, fundus ve kardiada görülürler⁷⁶. Genel olarak asemptomatik olup endoskopik tetkik esnasında insidental olarak saptanmaktadır. Hiperplastik poliplerde yaklaşık %1-20 oranında displazi odağı bulunduğu saptanmıştır⁷⁷⁻⁷⁹. Hiperplastik poliplerdeki malignite riski polibin boyu 1 cm üzerinde ve pedinküllü olması durumunda artmaktadır⁸⁰. Boyutu 0.5 cm'in üzerinde olan hiperplastik poliplerin rezeke edilmesi önerilmektedir⁷⁷.

Fundik gland polibi: genellikle sporadik olarak bulunurlar. Ancak fundik gland polipleri, polipozis sendromları ile birlikte de seyredebilmektedir, bunlar: Familial Adenomatöz polipozis (FAP), MUTY ilişkili polipozis (MAP), Gastrik Adenokarsinom ve Midenin Proksimal Polipozisi (GAPPS). Hipergastrinemi (Gastrinoma, Zollinger Ellison Sendromu) ve uzun dönem proton pompa inhibitörü (PPI) kullanımı sonucu fundik gland polibi görülme riski artmaktadır. Sporadik fundik gland poliplerinin malignite potansiyeli olmamakla birlikte çok nadir olarak displazi görülebilmektedir⁸¹.

Gastrik Adenom: gastrik poliplerin yaklaşık %6-10'unu oluşturmaktadır^{76,82}. Gastrik adenomlar tipik olarak kronik atrofik gastrit zemininde gelişmektedir. Sporadik gastrik adenomlar genel olarak 6. ve 7. dekatlarda görülmektedir. Çoğu asemptomatik olup az bir kısmı gastrointestinal kanama (genellikle gizli nadiren aşikar) ya da nadir olarak obstrüksiyonla bulgu verebilmektedir. Adenomlar

genellikle soliter olup çoğu antrumda yer alır, nadiren korpus ve kardiada yer almaktadırlar. Adenomlar malign potansiyele sahip olup malignite riski boyut ve ileri yaşla koreledir⁸³. Yapılan bir çalışmada adenomların % 21,7'sinde metaplazi, % 72,8'sinde çevre dokuda metaplazi saptanmış olup yalnızca % 5,5'inde metaplazi saptanmamıştır. Aynı çalışmada gastrik adenomda malignite gelişme oranı totalde %18 saptanmış olup; yüksek dereceli displazi varlığında bu oran %26'ya çıkabilmektedir. Yapılan alt analizlerde lezyon boyutu ile malignite gelişme oranının değiştiği görülmektedir⁸⁴.

Artmış mide kanseri riski nedeniyle tüm gastrik adenomların rezeke edilmesi önerilmektedir. Gastrik adenom rezeksiyonundan 1 yıl sonra rekürrens, yeni lezyon gelişiminin değerlendirilmesi için kontrol üst gastrointestinal sistem endoskopisi önerilmektedir. Aynı zamanda gastrik adenom saptanan hastanın atrofik gastrit ve H. pilori enfeksiyonu açısından değerlendirilmesi, H. pilori enfeksiyonu saptanan hastaların tedavi edilmesi önerilmektedir⁷⁷.

İnflamatuvar fibroid polip: oldukça nadir olup gastrik poliplerin %0,1'den azını oluşturmaktadır. İnflamatuvar fibroid polipler gastrointestinal mukoza ve submukozada gelişen mezenkimal tümörler olarak değerlendirilmektedir. Etyolojisi bilinmemekle birlikte ailesel birikim olduğu saptanmıştır⁸⁵. İnflamatuvar fibroid polipler, reaktif ve non neoplastik lezyonlar olup rezeksiyon sonrası takip önerilmemektedir⁷⁷.

2.3.19. Hipertrofik Gastropati (Menetrier Hastalığı)

Menetrier hastalığı, diğer adıyla protein kaybettiren hipertrofik gastropati, nadir, edinsel bir hastalık olup gastrik fundus ve korpusta dev gastrik katlantılar, asit sekresyon kapasitesinde azalma, protein kaybı-hipoalbuminemi ile karakterizedir. En sık orta yaş erkeklerde görülmekle birlikte her 2 cinsiyette ve çocuklarda görülebilmektedir⁸⁶. Menetrier hastalığının patogenezi net olarak anlaşılamamıştır. Ancak hastalığın Epidermal Growth Faktör Reseptör (EGFR) sinyal artışı ve buna bağlı epitel hücrelerinde artan proliferasyon sonucu geliştiği düşünülmektedir. Menetrier’de görülen EGFR sinyal artışına aşırı miktarda sentezlenen Transforming Growth Faktör Alfa (TGF-alfa) nın neden olduğu düşünülmektedir ancak TGF-alfa sentez artışına yol açan moleküler defekt bilinmemektedir⁸⁶. Menetrier hastalığında mide kanseri (displazi veya adenokarsinom) risk artışı olmakla birlikte bu konu tartışmalıdır. Geçmişte Menetrier hastalığının erken tedavisinde gastrektomi uygulanması nedeniyle mide kanseri risk artışı net olarak değerlendirilememektedir^{87,88}.

2.3.20. Gastrik ülser

Mide ülseri ya da duodenal ülser nedeniyle hospitalize edilen 57.936 hastanın ortalama 9.1 yıllık takibi ile yapılan kohort çalışmasında gastrik ülserde mide kanseri standardize insidans oranı 1.8 (%95 CI: 1.6 - 2.0) ile artmış olarak saptanmıştır. Duodenal ülserli hastalarda mide kanseri insidansı beklenilenin altında saptanmış olup; 2. takip yılının sonunda standardize insidans oranı 0.6 (%95 CI: 0.4 - 0.7) saptanmıştır. Bu durum mide ülseri ve mide kanserinin ortak etyolojik sebepleri olması ile açıklanmaktadır⁸⁹.

Peptik ülser tanısı alan ve takibinde H. pilori eradikasyon tedavisi alan 1.120 hasta ile yapılan prospektif bir çalışmada eradikasyonu tamamlanan 944 hastanın 8'inde, persistan enfeksiyonu olan 176 hastanın 4'ünde mide kanseri gelişmiştir ($p= 0.04$). Mide kanseri gelişen hastaların tamamı gastrik ülserle sahip olup, duodenal ülserli hastalarda malignite gelişimi saptanmamıştır ($p= 0.005$). Gastrik ülser ve eşlik eden persistan H. pilori enfeksiyonu varlığı mide kanseri gelişimi için artmış risk faktörü olarak saptanmıştır (HR: 3.35; %95 CI: 1.00-11.22; $p= 0.04$)⁹⁰.

2.3.21. Pernisiyöz anemi

Pernisiyöz anemi, mide parietal hücrelerindeki 'Hidrojen-Potasyum ATPaz' enzimine karşı gelişen antikorların etkisiyle ortaya çıkan otoimmün kronik atrofik gastrit tablosunun bir sonucudur. Pernisiyöz anemide intestinal tip mide kanseri risk artışı mevcuttur. Yapılan bir meta analiz çalışmasında pernisiyöz anemide tahmini 6 kat rölatif mide kanseri risk artışı saptanmıştır⁹¹. Aynı zamanda pernisiyöz anemide parietal hücre kaybı nedeniyle gelişen aklorhidri, kompensatuar hipergastrinemi ve arjinofilik hücrede hiperplaziye yol açmaktadır. Aklorhidri, hipergastrinemi ve arjinofilik hücre hiperplazisinin pernisiyöz anemide karsinoid tümör riskinde artışa yol açtığı düşünülmektedir⁹². American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) tarafından pernisiyöz anemili hastalarda mevcut lezyonların (karsinoid tümör ya da mide kanseri) saptanması için endoskopi önerilmektedir.

2.4. Mide Kanseri Histopatolojisi

Adenokarsinomlar, midenin en sık görülen malignitesi olup, tüm mide kanserlerinin yaklaşık %95'ini oluştururlar, bu nedenle genellikle mide kanseri terimi adenokarsinomu ifade etmektedir. Gastrik adenokarsinomlar midedeki lokalizasyonlarına, makroskopik görünümüne ve histolojik morfolojilerine göre sınıflandırılırlar. Mide kanserinin gros-morfolojik görüntüsü ve histolojik diferansiyasyon derecesi bağımsız prognostik göstergeler değildir.

Basit ve yaygın kullanılan Lauren sınıflandırmasına göre mide kanserleri, diffüz ve intestinal tip olarak sınıflandırılır. Tümör histolojisine bağlı olarak yapılan bu sınıflamada her form farklı patoloji, epidemiyoloji, genetik ve etyolojik özelliklere sahiptir⁹³.

İntestinal tip kanser: büyük kitle oluşturmaya eğilimli olup, özofagus ve kolon adenokarsinomları gibi diferansiye gland yapılarından meydana gelir. İntestinal tip adenokarsinomlar tipik olarak geniş künt çıkıntılar yaparak büyür ve ekzofitik kitle ya da ülserle tümör oluştururlar. İntestinal tip mide kanseri yüksek riskli bölgelerde, displazi ve adenom gibi öncül lezyonlardan gelişir, erkeklerde yaklaşık 2 kat daha sık görülürler⁹⁴

Diffüz mide kanseri: infiltratif büyüme paterni gösterir ve büyük mün vakuolleri içeren diskohesif hücrelerden oluşur. Mün vakuolleri sitoplazmayı genişletip nükleusu periferik iter ve taşlı yüzük hücresi morfolojisi yaratır. Bu hücreler mukozayı ve mide duvarını tek tek ya da küçük gruplar halinde geçerler. Diffüz mide kanserinde kitle gözlenmeyebilir ancak bu infiltratif tümörler sıklıkla desmoplastik reaksiyon yaratarak mide duvarını sertleştirirler ve mukozaya

kıvrımlarında düzleşmeye neden olurlar. Kalınlaşmış ve sert olan duvarı nedeniyle "matara"ya benzetilen mide 'linitis plastika' olarak adlandırılır. Diffüz mide kanseri hücrelerinin hücreler arası bağlantılarının zayıf olması nedeniyle submukozal yayılım ve erken metastaz yapma eğilimleri vardır⁹⁴. Diffüz mide kanserinin insidansı ülkeler arası değişkenlik göstermez, tanımlanmış öncül lezyonu yoktur; kadın ve erkekte eşit sıklıkta görülür. TNM evresinden bağımsız olarak diffüz tip mide kanserleri, intestinal tip mide kanserlerine oranla kötü prognozludur⁹⁴.

Makroskopik olarak en yaygın kullanılan sınıflandırma sistemi ise 1926 yılında yapılan Borrmann sınıflandırmasıdır. Bu sınıflandırma sistemine göre mide kanseri görünümü ile 5 tipte sınıflandırılabilir:

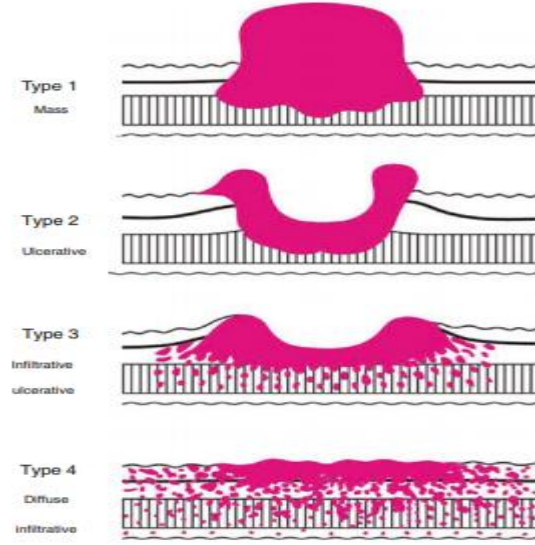
Tip I: düzgün sınırlı polipoid tümörler

Tip II: kenarları kalkık, keskin sınırlı ülser tümörler

Tip III: kenarları mide duvarına infiltre ülser tümörler

Tip IV: diffüz infiltratif tümörler (linitis plastika)

Tip V: sınıflandırılmayan tümörler



Şekil 7. Borrmann sınıflaması⁹⁵

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yapılan histolojik sınıflandırmada:

Epitelyal Tümörler:

1. İntraepitelyal neoplazi-Adenom
2. Karsinom
 - Adenokarsinom
 - İntestinal tip
 - Diffüz tip
 - Papiller adenokarsinom
 - Tübüler adenokarsinom
 - Müsinöz adenokarsinom
 - Taşlı yüzük hücreli karsinom
 - Adenoskuamöz karsinom

- Skuamoz hücreli karsinom
 - Küçük hücreli karsinom
 - Andiferansiye karsinom
 - Diğer
3. Karsinoid tümör (iyi diferansiye endokrin neoplazm)

Epitelyal olmayan Tümörler

1. Leomiyosarkom
2. Schwannom
3. Granüler hücre tümörü
4. Glomus tümörü
5. Leomiyosarkom: Gastrointestinal stromal tümör, Benign, Malignite potansiyeli belirsiz, Malign
6. Kaposi sarkom
7. Diğer

Malign lenfomalar

1. Marjinal zon B hücreli lenfoma
2. Mantle hücreli lenfoma
3. Diffüz büyük B hücreli lenfoma
4. Diğer

Broder sınıflamasında mide tümörleri histolojik olarak diferansiasyon derecelerine göre 4'e ayrılmıştır. Grade 1: iyi diferansiye, grade 2: orta

diferansiye, grade 3: kötü diferansiye, grade 4: indiferansiye olarak tanımlanmıştır.

2.5.Mide Kanserinin Yayılım Şekilleri

Gastrik karsinomlar lokal invazyon(yayılım), lenfatik metastaz, peritoneal metastaz ve uzak metastaz yaparak yayılım gösterirler. Tümörün yayılımı mide duvarına penetrasyon ile başlamakta takibinde mide duvarı longitudinal olarak infiltre edilmektedir.

İki lokal yayılım şekli tedavi yönlendirilmesi konusunda majör etkiye sahiptir. Bunlar: komşu dokulara tümör invazyonu ve peritoneal yayılım riskinin yüksek olduğu ‘gastrik seroza invazyonu’ ve’ lenf nodu yayılımı’dır. Tümör yayılımı genellikle intramural lenfatikler aracılığıyla veya subserozal katmanlarda oluşmaktadır⁹⁶.

Lokal invazyon: hem radial intramural yayılım hem de mide duvarına derin invazyonla komşu organlara (omentum, dalak, adrenal bez, diyafram, karaciğer, pankreas veya kolona) yayılım şeklinde olmaktadır.

Peritoneal yayılım: asit, omental implant, pelvik cul de sac (Blumer’s shelf) ve bilateral over tutulumu (Krukenberg tümörü) şeklinde ortaya çıkabilir.

Hematojen yayılım: Mide karsinomlarında hematojen yolla yayılım en sık karaciğere olmaktadır. Bunun dışında akciğer, kemik, adrenal bez, deri, over ve uterusu hematojen yayılım gerçekleşebilir

Lenfatik yayılım: Yalnızca primer mide lezyonu olan 1.137 hastanın katıldığı bir çalışmada lenf nodu metastazı ve metastazı etkileyen faktörler araştırılmıştır. Ortalama lenf nodu metastazı insidansı: %9,5 saptanmış olup; mukozal karsinomu olan hastalarda bu oran %2,6 iken; submukozal karsinomda bu oran %16,5 saptanmıştır. Lenf nodu metastaz oranı en yüksek olan lezyonlar: makroskopik olarak mikst tip ve histopatolojik olarak diffüz tip kanserlerdir. En sık lenf nodu metastazı büyük ve küçük kurvaturdaki perigastrik lenf nodlarında görülmüştür. Lenf nodu metastazı sıklığı tümör lokalizasyonu, makroskopik görünüm deprese/mikst tip, lezyonun derinliği ve histoloji ile yakın korele bulunmuştur. Diffüz tip karsinomlar uzak lenf nodu metastazı ile yakın ilişkili bulunmuştur.⁹⁷

2.6. Mide Kanseri Klinik Bulguları

Kilo kaybı ve persistan karın ağrısı, mide kanserinin en sık başlangıç semptomlarıdır⁹⁸. Kilo kaybının nedeni genellikle yetersiz kalori alımı ve artan katabolik süreçtir. İştahsızlık, bulantı, karın ağrısı, erken doyma ve disfaji semptomları da kalori alımını kısıtlamaktadır. Karın ağrısı, epigastrik bölgede müphem ve hafif bir ağrı olarak başlamakta, hastalık progrese oldukça devamlı ve şiddetli bir hal almaktadır. Mide proksimalinde ya da özofagogastrik bileşkede lezyonu olan hastalarda disfaji sık bir başlangıç semptomudur. Bulantı yaklaşık %34, erken doyma %14 hastada başlangıç semptomu olabilmektedir. Erken doyma, tümör kitlesinin hacmi ya da Linitis Plastica'nın yol açtığı midenin genişleme kapasitesinde azalma nedeniyle ortaya çıkar. Aşıkır gastrointestinal sistem kanamaları (melena, hematemez) vakaların %20'sinden daha azında

görülürken, gastrointestinal kanaldan gizli kanamalar ve demir eksikliği anemisi sık görülmektedir⁹⁸. Hastaların yaklaşık %25'inde gastrik ülser öyküsü mevcuttur⁹⁸. İleri evre distal mide tümörleri mide çıkış obstrüksiyonu tablosu ile prezente olabilmektedir. Tümörün Auerbach pleksusunu invaze etmesi ya da gastroözofagial bileşkenin malign obstrüksiyonu sonucu psödoakalazya sendromu ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle yaşlı hastalarda ortaya çıkan akalazya tablosunda mide kanseri ayırıcı tanıda düşünülmelidir⁹⁹. Abdominal kitle palpasyonu en sık fizik muayene bulgusu olup, genellikle ileri evre hastalığı düşündürür.

Başlangıç semptomu	Yüzde (%)
Kilo kaybı	61.6
Karın ağrısı	51.6
Bulantı	34.3
İştahsızlık	32
Disfaji	26.1
Melena	20.2
Erken doyma	17.5
Ülser-tipi ağrı	17.1

Tablo 2. Mide kanseri başlangıç semptomları ⁹⁸:

Tümör yayılımına bağlı semptom ve bulgular:

Mide kanseri bazı hastalarda uzak metastazların yol açtığı semptom ve bulgularla prezente olmaktadır. En sık metastatik yayılım karaciğer, peritoneal

yüzey ve uzak lenf nodlarına olmaktadır. Daha az olarak overe, santral sinir sistemine, kemiğe, akciğere ve yumuşak dokulara uzak metastaz olmaktadır.

Lenfatik yayılım yapan mide kanserlerinde fizik muayenede sol supraklavikuler lenfadenopati (Virchow nodülü¹⁰⁰), periumblikal tümör depozitleri (Sister Mary Joseph's nodülü¹⁰¹) veya sol aksiller lenf nodu (İrish nod) saptanabilir. Sol supraklavikuler lenfadenopati metastatik hastalığın en sık fizik muayene bulgusudur.

Peritoneal yayılım sonucu overde büyüme (Krukenberg tümörü¹⁰²) veya rektal muayenede rektouterin veya rektovezikal çıkmazda kitle (Blumer's shelf) saptanabilir. Ayrıca bazı hastalarda peritoneal yayılım olmadan over metastazı saptanabilir. Asit, peritonitis karsinomatozanın ilk bulgusu olabilmektedir.

Karaciğerde kitle palpasyonu metastaz bulgusu olabilmekle birlikte karaciğer metastazı sıklıkla multifokal veya diffüzdür. Karaciğer metastazı sıklıkla serum alkalin fosfataz yüksekliği ile birlikte olmaktadır. Sarılık veya karaciğer yetmezliğinin klinik bulguları metastatik hastalığın preterminal evresinde görülmektedir¹⁰³ .

Paraneoplastik sendromlar:

Paraneoplastik sendromların sistemik bulguları mide kanserinin başlangıç semptomu olarak nadir görülmektedir. Diffuz seboreik keratoz (Leser – Trelat bulgusu¹⁰⁴) ya da akantozis nigrikans¹⁰⁵ gibi dermatolojik bulgular görülebilmektedir, ancak bu bulgular mide kanserine spesifik değildir. Mikroanjiopatik hemolitik anemi¹⁰⁶ , Membranoz nefropati¹⁰⁷ ve

hiperkoagülabilité durumları (Trousseau sendromu ¹⁰⁸) gastrik kanserde görülebilen diğer paraneoplastik sendromlardır. Poliarteritis nodosa erken evre ve cerrahi olarak küratif mide kanserinin tek prezentasyon şekli olarak bildirilmiştir¹⁰⁹.

2.7.Mide Kanseri Tanısı

2.7.1.Endoskopi

Primer tümöre ait doku tanısının elde edilmesi ve lezyonun anatomik lokalizasyonunun tespiti için en iyi yöntem üst gastrointestinal endoskopik incelemedir. Üst gastrointestinal sistem endoskopisi diğer tanı yöntemlerine göre özofagus, mide ve duodenum lezyonlarının tanısında daha sensitif ve spesifiktir ancak diğer tanı yöntemlerine oranla daha maliyetli ve invazivdir. Gastrointestinal sistem şikâyeti olan hastalarda erken dönemde endoskopik inceleme ile erken mide kanseri saptama oranı artmaktadır.

Endoskopik değerlendirme: Malign ülserlerin yaklaşık %5'e yakınının benign görünümlü olabilmesi nedeniyle tüm lezyonların biyopsi ile histopatolojik olarak değerlendirilmesi önerilmektedir¹¹⁰. Endoskopik inceleme esnasında alınan 1 biyopsinin mide kanseri tanısı koymadaki sensitivitesi %70; 3 biyopsinin: %95 ve 7 biyopsinin: %98' in üzerinde bulunmuştur. Bu nedenle endoskopik inceleme esnasında görülen tüm lezyonlardan en az 7 biyopsi alınması önerilmektedir¹¹⁰. Cerrahi tedavi ile kür şansı mevcut olan erken mide kanseri tanısının

koyulabilmesi için şüpheli tüm lezyonların yanında küçük ve benign görünümlü lezyonların da en az 7 biyopsi örneği ile değerlendirilmesi önerilmektedir.

Diffüz mide kanserinin agresif formu olan ‘Linitis Plastica’ nın endoskopik olarak tanı koyulması güç olabilmektedir. Bu tümörün submukoza ve muskularis propriayı infiltre etme eğiliminde olması nedeniyle yüzeysel mukoza biyopsileri yanlış negatif sonuca yol açmaktadır. Bu nedenle diffüz mide kanseri ön tanısı olan hastalarda yatay ve derin doku biyopsisi ‘strip ve bite’ tekniklerinin birlikte kullanılması önerilmektedir¹¹¹. Fırça sitolojisi tekli biyopsilerde tanısal sensitiviteyi artırabilmek amacıyla kullanılabilmektedir¹¹².

2.7.2. Baryumlu grafiler

Baryumlu grafilerle yapılan tetkiklerle malign gastrik ülser, infiltratif lezyonlar ve bazı erken mide kanserlerinin tanısı koyulabilmektedir. Ancak baryumlu grafiler vakaların yaklaşık %50’sinde yanlış negatif sonuç vermektedir. Endoskopik inceleme, baryumlu grafiye oranla daha spesifik (%92 ye %54, $p < 0.001$) ve daha sensitif (%100 e %91, $p < 0.05$) bulunmuştur¹¹³. Özellikle erken mide kanserinin tanısında baryumlu grafilerin sensitivitesinin çok düşük olması nedeniyle mide kanseri şüphesi olan tüm hastalarda seçilecek ilk tanı yöntemi üst gastrointestinal sistem endoskopisidir¹¹⁴.

Ancak Linitis Plastica tanısında baryumlu grafi üst gastrointestinal sistem endoskopisine oranla daha üstün tanısal özeliğe sahiptir. Baryumlu grafi çalışmalarında mide duvarı esnekliğinin kaybı daha sık görülürken, endoskopik değerlendirme normal olabilmektedir.

2.8. Mide Kanseri Evrelemesi

Mide kanseri evrelemesinde günümüzde 2 major evreleme sistemi kullanılmaktadır. Özellikle lenf nodu istasyonları ve anatomik lokalizasyona bağlı yapılan en ayrıntılı evreleme sistemi Japon evreleme sistemidir⁹⁵. Daha yaygın kullanılan diğer evreleme sistemi ise American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve the Union for International Cancer Control (UICC) tarafından geliştirilen TNM evreleme sistemidir. Bu evreleme sistemi daha çok batı yarım küre ve Asya ülkelerinde kullanılmaktadır.

2.8.1 TNM evreleme sistemi¹¹⁵

AJCC/UICC tarafından yapılan bu sınıflama tümör, lenf nodu ve metastaz klasifikasyonu ile oluşturulmaktadır. AJCC/UICC TNM evreleme sistemi en son 2017’de (8.edition) revize edilmiştir. Bu evreleme sistemi klinik ve patolojik evreleme verileri ile hastaları prognostik evrelere ayırmaktadır (Tablo 6).

Primer Tümör (T)	
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis	Karsinoma in situ: Lamina propria invazyonu olmadan intraepitelyal tümör
T1	Tümörün lamina propria, muskularis mukoza ya da submukoza invazyonu
	T1a Tümör lamina propria veya muskularis mukozaya invaze
	T1b Tümör submukoza invaze
T2	Tümör muskularis propria’yı invaze etmiş *
T3	Tümörün visseral periton veya komşu yapılara invazyonu olmadan subseröz bağ dokusuna yayılımı **
T4	Tümör seroza (visseral periton) ya da komşu yapılara invaze **
	T4a Tümör seroza (visseral periton) invaze
	T4b Tümör komşu yapılara invaze

Tablo 3. T evrelemesi¹¹⁵

*Tümör, periton perforasyonu yapmadan gastrokolik, gastrohepatik ligament ya da omentum majus ve minusa yayılarak muskularis propriayı penetre edebilir. Bu durumda T3 olarak sınıflandırılır. Gastrik ligament ya da omentumu kaplayan viseral periton perforasyonu varlığında tümörün T4 olarak sınıflandırılması gerekir.

** Komşu yapılar: dalak, transvers kolon, karaciğer, diyafram, pankreas, abdominal duvar, adrenal gland, böbrek, ince barsak ve retroperiton.

Bölgesel Lenf Nodları (N)	
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	1 ile 2 bölgesel lenf nodu metastazı
N2	3 ila 6 bölgesel lenf nodu metastazı
N3	7'den fazla bölgesel lenf nodu metastazı
	N3a 7-15 bölgesel lenf nodu metastaz
	N3b 16 veya daha fazla bölgesel lenf nodu metastaz

Tablo 4. N evrelemesi¹¹⁵

Uzak Metastaz (M)	
MX	Uzak metastaz varlığı değerlendirilemiyor
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo 5. M evrelemesi¹¹⁵

TNM EVRELEME (pTNM)				
		T	N	M
0		Tis	N0	M0
1	1A	T1	N0	M0
	1B	T1	N1	M0
		T2	N0	M0
2	2A	T1	N2	M0
		T2	N1	M0
		T3	N0	M0
	2B	T1	N3a	M0
		T2	N2	M0
		T3	N1	M0
		T4A	N0	M0
3	3A	T2	N3A	M0
		T3	N2	M0
		T4a	N1,N2	M0
		T4b	N0	M0
	3B	T1	N3b	M0
		T2	N3b	M0
		T3	N3a	M0
		T4a	N3a	M0
		T4b	N1,N2	M0
	3C	T3	N3b	M0
T4a		N3b	M0	
T4b		N3a,N3b	M0	
4		Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

Tablo 6. TNM evreleme sistemi ¹¹⁵

Revize edilen TNM evrelemesinin, önceki 2010 evrelemesinden en önemli farkı özofagial ve mide kanseri sınırlarının yeniden tanımlanmasıdır. Özofagogastrik bileşkeyi içeren tümörlerde, tümörün merkezi proksimal mideye doğru 2 cm den daha fazla yakınsa gastrik kanser, aksi durumda ise özofagus kanseri olarak adlandırılmıştır.

Bölgesel (rejyonel) lenf nodları: büyük ve küçük kurvatur boyunca bulunan perigastrik lenf nodları, çölyak, splenik, hepatik, sol gastrik arter boyunca uzanan lenf nodlarıdır. Diğer intraabdominal lenf nodları (pankreatoduodenal, peripankreatik, retropankreatik, orta kolik, mezenterik ve paraaortik) ise uzak metastaz olarak kabul edilmektedir.

Mide karsinomu için diğer bir evreleme sistemi olan Japon evreleme sistemi, UICC / AJCC evreleme sisteminden daha ayrıntılıdır. Japon evreleme sisteminde klinik, cerrahi, patoloji ve nihai patoloji daha ayrıntılı olarak ele alınır. H: hepatik metastazı, M: sistemik(uzak) metastazı, P: periton metastazı, CY: peritoneal sitoloji sonucunu ifade etmektedir. Japon sınıflanma sisteminde de erken mide kanseri sınıflandırması vardır⁹⁵.

2.8.2. Tedavi Öncesi Evreleme

Preoperatif evrelemenin amacı mide kanseri olan hastaları klinik olarak 2 gruba ayırmaktır. Lokal ileri evre hastalar: evre 1-3 olup tümör rezeksiyonu ile kür şansı olan hastalardır. İleri evre hastalar (evre 4) sistemik yayılımı olan hastalardır.

İnoperabilite belirteçleri: Mide kanserinin yaygın kabul gören inoperabilite kriterleri uzak metastaz varlığı ve büyük damar invazyonudur. Peripankreatik, aorta-kaval, mediastinel, porta hepatik lenf nodu tutulumları yine inoperabilite kriteridir. Linitis plastika oldukça kötü bir prognoza sahip olup birçok cerrah tarafından kontraendikasyon olarak değerlendirilmektedir.

2.8.3. Abdominopelvik Tomografi

Dinamik kontrastlı abdominopelvik bilgisayarlı tomografi (BT), mide kanseri tanısı konulan hastalarda preoperatif evreleme için sıklıkla kullanılmaktadır. Kolay ulaşılabilir ve non invaziv olan BT, metastatik hastalık teşhisi için en uygun yöntem olarak belirtilmektedir. BT incelemesi ile metastatik hastalık tanısı alan hastaların böylece gereksiz cerrahi operasyonlardan korunması planlanmaktadır ancak BT'nin yanlış-pozitif riski nedeniyle biyopsi konfirmasyonu önerilmektedir.

BT'nin kullanımının sınırlı olduğu alanlar, primer tümör invazyon derinliğinin değerlendirilmesi ve lenf nodu tutulumunun tespitidir. Tümör invazyon derinliğinin (T evresinin) doğru değerlendirilememesi hastalarda yanlış ileri evre ya da yanlış erken evre gibi hatalı değerlendirmelere yol açmaktadır^{3,4}.

Lenf nodu metastazının saptanması genellikle lenf nodunun boyutuna bağlıdır. Lenf nodları, BT'de görülebiliyor ya da boyutları 10 mm'den büyük ise metastatik olarak yorumlanır. Ancak BT'de izlenen büyümüş lenf nodları her zaman metastatik olmayabilir ve metastatik lenf nodları ile enflamatuvar büyümüş lenf nodlarının ayrımı BT ile mümkün değildir.

2017 yılında yapılan bir derlemede BT'nin rejyonel lenf nodu metastazı saptamadaki sensitivitesi: %70-83, spesifitesi: %62-92 ve doğruluğu: %67-80 olarak belirtilmektedir¹¹⁶

Multidedektör BT'nin mide kanserinin preoperatif evrelemedeki etkinliğini araştırmak üzere 2000-2008 yılları arasında 790 hastanın katılımıyla yapılan bir

çalışmada BT'nin T evrelemesindeki doğruluğu: %73,8 (T1: %45,93; T2: %53,03; T3: %86,49; T4: %85,79); N evrelemesindeki doğruluğu: %75,22 (N0: %76,17; N1: %68,81; N2: %80,63) saptanmıştır. Multidedektör BT'nin lenf nodu metastazı saptamadaki toplam sensitivitesi: %86,26; spesifitesi: %76,17 ve doğruluğu: %82,09 olarak saptanmıştır. Yapılan çoklu analizlerde BT'nin lenf nodu metastazı saptamadaki tanısal sensitivitesi tümör boyutu, N evresi ve metastatik lenf nodu sayısı ile ilişkili bulunmuştur ¹¹⁷.

Mide kanserinde lenf nodu metastazının preoperatif değerlendirilmesinde multidedektör BT'nin etkinliğinin araştırıldığı bir meta analiz çalışmasında 27 çalışma ve 6.519 hasta değerlendirilmiştir. Multidedektör BT'nin lenf nodu metastazı saptamadaki toplam sensitivitesi: 0.67 (%95 CI: 0.56-0.77) ve toplam spesifitesi: 0.86 (%95 CI: 0.81-0.90) olarak saptanmıştır. Erken mide kanserinde ise BT'nin sensitivitesi: 0.34 (%95 CI: 0.15-0.61); spesifitesi: 0.91 (%95 CI: 0.84-0.95) olarak saptanmıştır. Multidedektör BT'nin lenf nodu metastazı saptamadaki sensitivitesini etkileyen temel faktörler: kesit kalınlığı, serozal invazyon oranı ve çalışmanın yayın tarihi iken; spesifiteyi etkileyen faktörler: kesit kalınlığı, çok düzlemli inceleme ve referans standartlarıdır. Çalışmada BT'nin serozal invazyonu olmayan mide kanserinin lenf nodu metastazının değerlendirilmesinde düşük sensitiviteye sahip olduğu saptanmıştır ¹¹⁸.

Modern tekniklerin kullanılmasına rağmen peritoneal metastazlar ve 5 mm den küçük hematojen metastazlar (karaciğer ve akciğer) BT tarafından tespit edilememektedir ⁵⁻⁷. Altı yüz kırk mide kanserli hastanın katılımı ile yapılan bir çalışmada multidedektör BT'nin periton metastazı saptamadaki sensitivitesi: %51;

spesifitesi: %99,3; pozitif prediktif değeri : %86,2; negatif prediktif değeri: %96,1 ve doğruluğu %95,6 olarak saptanmıştır ¹¹⁹. Mide kanseri evrelemesinde BT'nin etkinliğinin araştırıldığı başka bir çalışmada BT'nin periton metastazı saptamadaki sensitivitesi: %25, spesifitesi: %99 saptanmış olup, BT'de periton metastazı saptanmayan %25 hastada cerrahi esnasında periton metastazı saptanmıştır¹²⁰.

2.8.4.Endoskopik Ultrasonografi

Endoskopik ultrasonografi'nin (EUS), primer mide kanserinin özellikle erken (T1) lezyonlarda invazyon derinliğinin değerlendirilmesinde mevcut olan en güvenilir cerrahi dışı yöntem olduğu düşünülmektedir¹²¹. Histopatolojik referans verilerle EUS verilerinin karşılaştırıldığı çalışmaların sistemik derlemesinde T1 ve 2 lezyonların, T3 ve T4 lezyonlardan ayırt edilmesinde EUS'un sensitivitesi: %86 (%95 CI: 0.81-0.90) ve spesifitesi: %90 (%95 CI: 0.87-.93); T1 lezyonların T2 lezyonlardan ayırt edilmesindeki sensitivitesi: %85 (%95 CI: 0.78 - 0.91) ve spesifitesi: %90 (%95 CI: 0.85 - 0.93) saptanmıştır. Metastatik lenf nodu saptamada EUS'un sensitivitesi: %83 (0.79 - 0.87) ve spesifitesi: %67 (0.61 - 0.72) saptanmıştır. Çalışmadaki verilerin heterojen olması ve metastik lenf nodu sensitivite-spesifite sonuçları nedeniyle EUS'un pozitif ya da negatif lenf nodu değerlendirmesi için uygun bir tetkik olmadığı saptanmıştır¹²².

Preoperatif T evrelemede EUS, BT'den daha doğru sonuçlar vermektedir^{123,124}. Ancak yeni gelişen BT teknikleri (üç boyutlu çok dedektörlü BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile EUS'a benzer doğruluk oranında sonuçlar elde edilmektedir^{125,126}.

Şüpheli lenf nodu ve lezyonlardan EUS eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi, lenf nodu evrelemesinde doğruluk payını artırmaktadır¹²⁷.

T ve N evresinin doğru bir şekilde değerlendirilmesi, terapötik yaklaşımın seçilmesi için oldukça önemlidir. Bu nedenle National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzunda EUS, metastatik hastalık kanıtı olmayan mide kanserli hastalarda tedavi öncesi evreleme için önerilmektedir.

2.8.5. 18-Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografi

18-Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografi (18 FDG-PET/BT) metabolik aktivite ile eş zamanlı anatomik görüntü elde etme imkanı sağlayan non invaziv bir görüntüleme yöntemidir. 18 FDG-PET/BT'nin mide adenokarsinomunun preoperatif evrelemesindeki rolü giderek gelişmektedir.

18 FDG-PET/BT'nin mide kanseri preoperatif evrelemede etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada 18 FDG-PET/BT'nin primer lezyon saptamadaki sensitivitesi erken mide kanserinde %47, ileri evre mide kanserinde %98¹²⁸ (BT ile benzer) saptanmıştır. Başka bir çalışmada bu oran 18 FDG-PET/BT için: %93, BT için: %90 (p=0.55)¹²⁹ olarak saptanmıştır. Yapılan diğer çalışmalarda da mide karsinomunun evrelemesinde 18 FDG-PET/BT'nin ve kontrastlı BT'nin primer lezyon saptamada benzer sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu görülmüştür^{130,131}.

2017 yılında yapılan bir derlemede 18 FDG-PET/BT'nin reyonel lenf nodu metastazı saptamadaki sensitivitesi: %41-74, spesifitesi: %75-100 ve doğruluğu: %51-76 olarak belirtilmektedir¹¹⁶.

BT ve 18 FDG-PET/BT'nin lenf nodu evrelemesindeki etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada N1 evresinin tespitinde BT'nin, 18 FDG-PET/BT'ye oranla daha yüksek bir sensitiviteye sahip olduğu (18 FDG-PET/BT sensitivitesi: %34, spesifitesi: %96; BT sensitivitesi: %58, spesifitesi: %89) saptanmıştır; N2 ve N3 evresinde ise benzer spesifite ve sensitivite saptanmıştır¹²⁸. Yapılan başka bir çalışmada reyonel lenf nodu metastazı saptamada 18 FDG-PET/BT'nin sensitivite ve doğruluğu, BT den daha düşük saptanmıştır¹²⁹

18 FDG-PET/BT, uzak metastaz tespitinde BT'den daha sensitiftir. Yapılan bir meta analiz çalışmasında gastrointestinal sistem malignitelerinde (özofagus kanseri, mide kanseri, kolorektal kanserde) karaciğer metastazı tespitinde Ultrasonografi(USG), BT, MRG ve 18 FDG-PET/BT'nin sensitiviteleri karşılaştırılmıştır. %85'in üzerinde spesifite ile yapılan çalışmada USG'nin sensitivitesi: %55, BT'nin sensitivitesi: %72, MRG'nin sensitivitesi: %76 ve 18 FDG-PET/BT'nin sensitivitesi: %90 olarak saptanmış olup karaciğer metastazı tespitinde PET/BT en spesifik yöntem olarak saptanmıştır¹³².

Lokal ileri evre mide kanserli 106 hasta ile yapılan bir çalışmada tedavi öncesi evrelemede kontrastlı multidedektör BT'ye karşın eş zamanlı BT ve 18 FDG-PET/BT'nin etkinliği araştırılmıştır. Yapılan hasta bazlı AUC değerlendirmelerinde kontrastlı multidedektör BT ile eş zamanlı 18 FDG-PET/BT'nin, tek başına multidedektör kontrastlı BT'ye oranla distal lenf nodu metastazı ($p=0.049$) ve kemik metastazı ($p=0.034$) saptamada daha yüksek tanısal doğruluğa sahip olduğu saptanmıştır¹³³.

BT ya da Endoskopik ultrasonografi (EUS) ile lokal ileri evre (T3-4, lenf nodu pozitif) hastalık olarak değerlendirilen 113 mide kanseri/gastroözofagial kanser tanılı hastanın prospektif incelemesinde hastalar 18 FDG-PET/BT ve laparoskopi ile değerlendirilmiştir. %27 hastada metastatik hastalık saptanmış olup 18 FDG-PET/BT ile %10 hastada, laparoskopi ile %19 hastada metastatik hastalık varlığı tespit edilmiştir. Çalışmada preoperatif etkin ve doğru bir evreleme ile gereksiz cerrahi operasyonların, bunların yol açtığı morbidite ve hasta bakım maliyetinin azaltılabileceği öngörülmüştür. Bu nedenle 18 FDG-PET/BT'nin lokal mide kanseri evrelemesinde maliyet etkin olup, standart evreleme algoritmasının bir parçası olması önerilmiştir¹³⁴.

Otuz üç çalışmanın yer aldığı sistematik bir derlemede PET/BT'nin araştırıldığı dört çalışmanın havuzlanmış analizinde peritoneal metastazı saptamada sensitivite %28, spesifite %97 olarak gösterilmiştir. On beş çalışmanın havuzlanmış analizinde ise BT için bu değerler %33 ve %99 olarak saptanmıştır¹³⁵. Her iki görüntüleme yönteminin de peritoneal metastaz tespitinde yeterli olmadığı gösterilmiştir.

Tüm bu verilerin yanı sıra mide kanserlerinin yaklaşık yarısı FDG negatiftir. Özellikle diffüz tip mide kanserlerinde (taşlı yüzük hücreli karsinomlarda, müsinöz hücreli karsinomda) 'Glukoz Transporter-1 (GLUT-1) ekspresyonunun azalması nedeniyle FDG tutulumu çok düşüktür ya da görülmemektedir. Bu nedenle FDG tutulumu göstermeyen tümörlerde 18 FDG-PET/BT kullanışlı bir yöntem değildir¹³⁶⁻¹³⁹

The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzunda mide kanseri preoperatif evrelemesinde 18 FDG-PET/BT korelasyonu yapılmasını önermektedir.

2.8.6.Torasik Görüntüleme

Mide kanserli hastalarda mediastinel ve akciğer metastazına yönelik preoperatif torasik görüntüleme önerilmektedir. Direkt grafinin metastaz sensitivitesinin sınırlı olması nedeniyle BT ile inceleme tavsiye edilmektedir (özellikle proksimal mide kanserinde).

2.8.7.Laparoskopi

Laparoskopi, BT veya EUS' dan daha invaziv bir yöntem olmasına karşın; karaciğer yüzeyinin, peritonun ve lokal lenf nodlarının doğrudan görüntülenmesine olanak sağlar. EUS' da T1 üzerinde evrede lezyonu olan hastaların yaklaşık % 20 ila 30'unda BT' de bulgu olmamasına rağmen peritoneal metastaz saptanmaktadır⁵. Okült peritoneal yayılım riski ileri (T4) tümörlerde ve linitis plastica görünümü olan hastalarda yüksektir¹⁴⁰.

Laparoskopik incelemenin etkinliğine yönelik yapılan sistemik bir derlemede laparoskopik incelemenin toplam doğruluğu: %85-98,9; sensitivitesi: %64,3-94 ve spesifitesi: % 80-100 saptanmıştır. Laparoskopik inceleme sonucu ile %8,5-59,6 hastanın tedavisi değiştirilmiş, %8,5-43,8 hastaya laparotomi yapılmasından vazgeçilmiştir. Laparoskopik Ultrasonografi ile %5,8-7,2 hastaya ek fayda sağlandığı saptanmıştır¹⁴¹.

Laparoskopik incelemenin diğerk bir avantajı da peritoneal yayılım kanıtı olmayan hastalarda peritoneal sitolojik incelemeye olanak sağlamasıdır. Böylece laparoskopide peritoneal yayılım saptanan hastaların çoğunluğunda laparotomi veya rezeksiyon yapılmayacaktır.

2.8.8.Serolojik Markerlar

Karsinoembriyogenik antijen (CEA), glikoprotein CA 125 antijeni (CA 125), kanser antijen 19-9 (CA 19-9) ve kanser antijen 72-4 (CA 72-4)' ün serum düzeyleri mide kanserli hastalarda yüksek saptanabilmektedir¹⁴². Ancak bu markerların düşük sensitivite ve spesifitesi nedeniyle diagnostik olarak kullanılmaları mümkün değildir. Yapılan bazı çalışmalarda preoperatif yüksek düzeyde tümör belirteçlerinin saptanması kötü prognoz için bağımsız bir gösterge olarak saptanmıştır¹⁴³⁻¹⁴⁵.

Bazı mide kanserlerinde artmış alfa-fetoprotein (AFP) düzeyleri saptanmış olup; bunlar alfa-fetoprotein üreten mide kanserleri olarak adlandırılmaktadır. Morfolojiden bağımsız olarak, AFP üreten mide kanserleri agresif olup kötü prognozla ilişkilidir¹⁴⁶.

Serum pepsinojen II' de artış veya pepsinojen I'de azalma: artmış pepsinojen II/ I oranı, mide kanseri için artmış risk taşıyan hastaların saptanmasında popülasyon tarama programlarında kullanılmıştır, fakat yeterince duyarlı veya spesifik değildir.

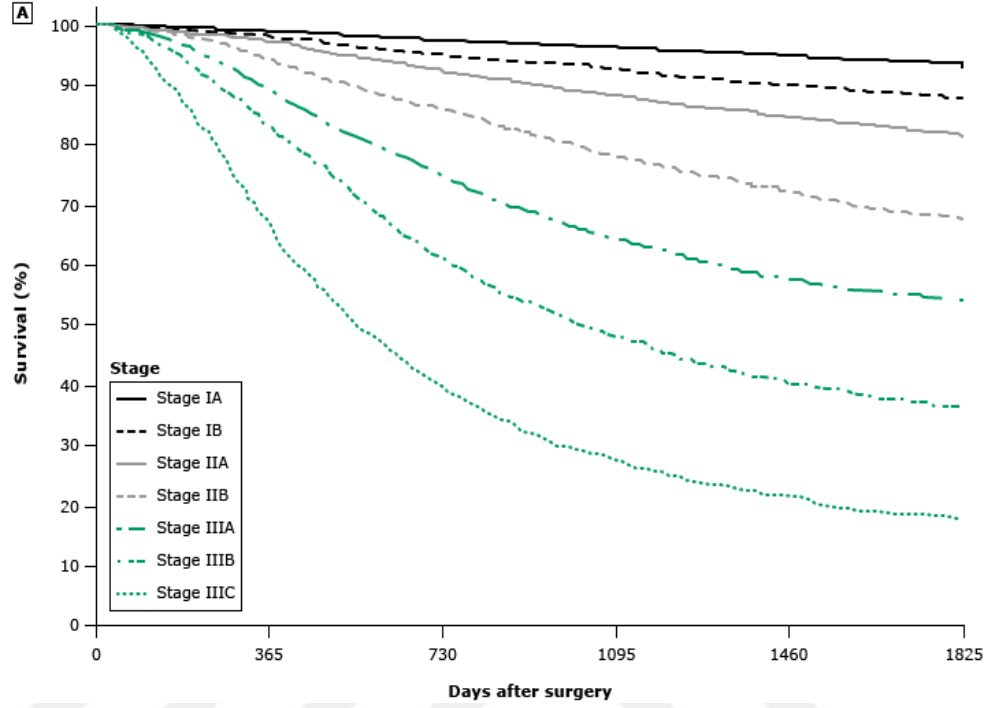
2.9. Prognoz

Gastrektomi sonrası prognoz hastalığın patolojik yayılımına, tümör lokalizasyonuna ve popülasyona bağlı olarak değişmektedir. Asya popülasyonunda, Doğu popülasyonuna oranla nispeten daha iyi bir prognoz görülmektedir¹⁴⁷. Bu durumu açıklamak üzere çeşitli hipotezler kurulmuştur, bunlar: iki toplum arasında hastalık evrelerinin farklı dağılımı, tedavideki farklılıklar (özellikle cerrahi teknikteki farklılıklar:D2-3 lenfadenektomi tercihi), tümör biyolojisindeki farklılıklardır. Genel olarak proksimal tümörler (kardia, özofagogastrik bileşke), distal tümörlere oranla daha kötü bir prognoza sahiptir¹⁴⁸

Gastrektomi sonrasında en önemli prognostik faktörler: evre (hastalık yayılımı), histolojik tip, cerrahi sınırın durumu ve bazı çalışmalarda yaş ve cinsiyettir. Cerrahi sınır, yaş ve cinsiyetin etkisini araştırmak üzere radikal gastrektomi yapılan ancak preoperatif ya da postoperatif kemoradyoterapi almayan 208 hasta değerlendirilmiştir. R1 (mikroskopik olarak cerrahi sınırda tümör mevcut) ya da R2 (makroskopik olarak cerrahi sınırda tümör mevcut) cerrahi yapılan hastalarda kanser ilişkili ölüm oranı yaklaşık 3 kat artmış olarak bulunmuştur (kansere spesifik ölüm HR 2.97, %95 CI: 1.94-4.55)¹⁴⁹. Erkeklerde kadınlara oranla mide kanseri ilişkili ölüm oranı daha yüksek saptanmıştır. 59 yaş üzerindeki hastalarda genç hastalara oranla toplam sağ kalımın belirgin olarak kötü olduğu saptanmıştır¹⁴⁹

Şekil 8 ve 9'da cerrahi tedavi öncesi neoadjuvan kemoradyoterapi alan ve almayan hastaların toplam sağkalımlarına ait grafikler ve veriler gösterilmektedir.

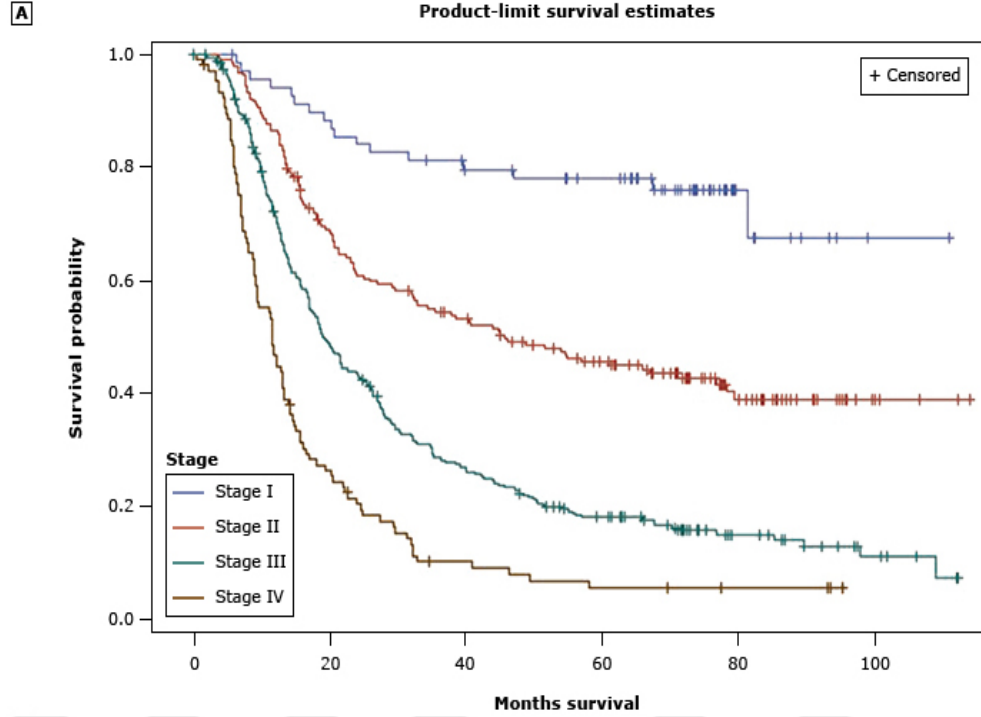
Overall survival in gastric cancer patients who underwent surgical resection with adequate lymphadenectomy without prior chemotherapy or radiation therapy, stratified by pathologic stage groupings (8th edition AJCC, 2017)



Pathological stage group	Patients (n)	1-year survival (%)	3-year survival (%)	5-year survival (%)	Median survival
IA	10,606	99.00	96.30	93.60	Not reached
IB	2606	98.00	92.80	88.00	Not reached
IIA	2291	97.40	88.30	81.80	Not reached
IIB	2481	94.30	78.20	68.00	Not reached
IIIA	3044	89.00	64.40	54.20	Not reached
IIIB	2218	83.10	48.20	36.20	32.8 months
IIIC	1350	66.80	27.70	17.90	18.5 months

Şekil 8. Preoperatif kemoradyoterapi almayan, gastrektomi ve lenfadenektomi yapılan mide kanserli hastalarda toplam sağkalım¹¹⁵

Post neoadjuvant therapy stage (ypTNM) and overall survival for patients who underwent resection and were given chemotherapy and/or RT prior to surgery, stratified by prognostic stage group (8th edition, 2017)



Posttreatment stage group	Patients (n)	1-year survival (%)	3-year survival (%)	5-year survival (%)	Median survival (months)
I	70	94.3	81.4	76.5	117.8
II	195	86.7	54.8	46.3	46.0
III	301	71.7	28.8	18.3	19.2
IV	117	46.7	10.2	5.7	11.6

Şekil 9. Neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası gastrektomi ve lenfadenektomi yapılan mide kanserli hastalarda neoadjuvan tedavi sonrası evre ve toplam sağkalım¹¹⁵

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Ocak 2008- Haziran 2018 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran, histopatolojik olarak kanıtlanmış mide adenokarsinom tanısı alan ve tedavi öncesi evreleme amacıyla 4 hafta arayla 18 FDG-PET/BT ve Konvansiyonel Bilgisayarlı Tomografi (BT) çekilen hastalar retrospektif olarak hastane bilgi sistemi arşiv verileri üzerinden tarandı. Çalışma kriterlerine uyan 55 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 29'u erken, lokal-ileri evre mide kanseri olup bu hastalara gastrektomi ve lenfadenektomi operasyonu yapılmıştı, 3 hastaya neoadjuvan tedavi uygulanmıştı. 26 hasta metastatik mide kanseri olup bu hastaların histopatolojik olarak kanıtlanmış mide adenokarsinom tanıları mevcuttu. Tüm hastalara tedavi öncesi evreleme amacıyla 4 hafta arayla toraks, abdomen, pelvik BT ve 18 FDG-PET/BT görüntülemeleri yapılmıştı.

Çalışma ile ilgili olarak Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır.

3.2.Görüntülemelerin Değerlendirilmesi

Tüm hastaların verileri, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyoloji bölümü tarafından raporlanan toraks, abdomen ve pelvik bilgisayarlı tomografi raporları ve Nükleer Tıp bölümü tarafından raporlanan 18 FDG-PET/BT raporları üzerinden değerlendirildi.

Tüm PET taramaları Gazi Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında uygulanan standart FDG PET-BT görüntüleme protokolüne göre yapılmıştır. Bu protokole hastalar en az 6 saat süreyle aç kalmakta ve işlem öncesinde kan şekeri düzeyinin 160 mg/dl'nin altında olduğu teyit edilmektedir. PET-BT görüntülemesi FDG'nin intravenöz enjeksiyonundan (doz = 0.14 mCi/kg) 60 dakika sonra, GE Discovery ST PET- BT kamera sisteminde (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI) yapılmaktadır. Düşük dozda (120 keV, 10-90 41 mA), intravenöz kontrastsız tüm vücut BT görüntülemesinin hemen arkasından tüm vücut PET görüntülemesi (3D modunda, 3 dakika/yatak konumu ile) yapılmaktadır. PET kamera sisteminin aksiyel spatiyal rezolüsyon değeri görüntüleme alanının (FOV) merkezinde 5 mm'dir. Kaydedilen BT görüntüleri ile PET görüntülerine atenüasyon düzeltmesi işlemi yapılmakta ve görüntüler işlenilerek üç ortogonal düzlemde (aksiyel, koronal ve sagittal) 3,75 mm kalınlığında kesitler oluşturulmaktadır.

Bilgisayarlı tomografi görüntülemelerinde 1 cm ve üzerindeki lenf nodları patolojik (metastatik) olarak değerlendirildi. 18 FDG-PET/BT görüntülemelerinde SUV max:3 üzerinde olan lezyonlar (lenf nodu, pulmoner nodül, karaciğer, kemik, sürrenal lezyonları...) patolojik (metastatik) olarak değerlendirildi. Tüm hastaların 18 FDG-PET/BT öncesi primer mide kanseri tanısının bilinmesi nedeniyle primer lezyon için herhangi bir SUVmax referans değeri kullanılmadı.

Hastaların her iki tetkikteki tanı anı primer lezyon, lenf nodu metastazı, peritoneal yayılım, karaciğer metastazı, kemik metastazı, uzak organ metastazına ait bulguları karşılaştırıldı.

3.3.Verilerin analizi

Erken, lokal ileri evre 29 hastanın BT ve 18 FDG-PET/BT görüntülemelerinden elde edilen veriler, hastaların gastrektomi ve lenfadenektomi operasyonlarına ait patoloji raporları ile karşılaştırıldı. Metastatik mide kanserli 26 hastanın BT ve 18 FDG-PET/BT görüntülemelerine ait veriler ise, mevcut bulguların diğer görüntüleme yöntemleriyle (Ultrasonografi, Manyetik Rezonans görüntüleme, Kemik sintigrafisi...) konfirmasyonu ya da tekrarlayan görüntülemelerde elde edilen bulgular sonucu oluşturulan referans verilerle karşılaştırıldı.

3.4. İstatistiksel Analiz

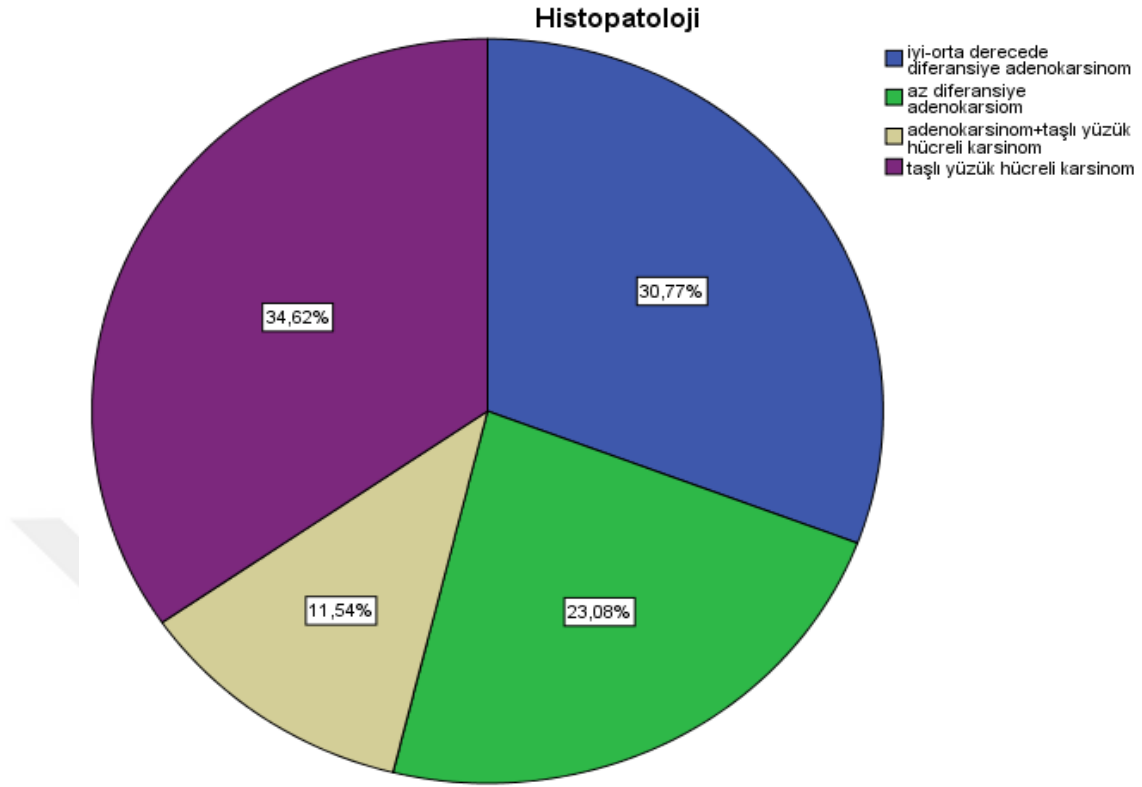
Veriler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 22.0 programına yüklenerek analiz edildi. İstatistiksel analiz olarak, tanımlayıcı bulgular kısmında kategorik değişkenler sayı, yüzde ve sürekli değişkenler ise ortalama $\pm$ standart sapma ile sunuldu. Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare testi veya Fisher Exact testi kullanıldı. Görüntüleme yöntemlerinin sensitivite, spesifite, PPD, NPD, doğruluk ve olabilirlik değerlerinin tespiti için çapraz tablolar oluşturularak McNemar testi kullanıldı, $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Metastatik mide kanseri tanılı toplam 26 hastanın demografik ve klinikopatolojik özellikleri Tablo 7’de gösterildi. Hastaların yaş ortalaması 58 ± 15 idi. Hastaların 8’i (%30,8) kadın, 18’i (%69,2) erkeklerden oluşmaktaydı. Histopatolojik alt tiplere göre sınıflandırıldığında iyi-orta diferansiye adenokarsinom grubunda: 8 (%30,8), az diferansiye adenokarsinom grubunda: 6 (%23,1), taşlı yüzük hücreli karsinom grubunda: 9 (%34,6), adenokarsinom+taşlı yüzük hücreli karsinom grubunda: 3 (%11,5) hasta mevcuttu (Şekil 10). Primer tümörü antrum yerleşimli: 6 (%23,1), korpus yerleşimli: 14 (%53,8), kardiya yerleşimli 6 (%23,1) hasta mevcuttu.

	n:26
Yaş, yıl (ss)	58 ± 15
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	8 (30,8)
Erkek	18 (69,2)
Histopatoloji, n (%)	
İyi-Orta Diferansiye	8 (30,8)
Az Diferansiye	6 (23,1)
Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom	9 (34,6)
Adenokarsinom+Taşlı yüzük Hücreli karsinom	3 (11,5)
Primer Tümör Lokalizasyonu, n (%)	
Antrum	6 (23,1)
Korpus	14 (53,8)
Kardiya	6 (23,1)

Tablo 7. Metastatik Mide Kanseri Tanılı Hastaların Demografik ve Klinikopatolojik Özellikleri



Şekil 10. Metastatik mide kanserli hastaların histopatolojik tanıların dağılımı

Metastatik mide kanserli hastalarda referans test sonuçları ile 18 FDG-PET/BT'nin sonuçları karşılaştırıldı ve 18 FDG-PET/BT'nin sensitivite, spesifite, Pozitif Prediktif Değeri (PPD), Negatif Prediktif Değeri (NPD), doğruluğu, olabilirliği hesaplandı ve Tablo 8'de gösterildi.

Primer lezyon tutulumu tüm hastalarda mevcuttu. Ayrıca primer tutulum yine referansta da tüm hastalarda mevcut olduğundan spesifite, NPD, test geçerliliği ve p değeri hesaplanamamıştır. Rejyonel lenf nodu (LN) metastazı tespitinde PET/BT için sensitivite %66,7; spesifite %100; PPD %100; NPD %20; doğruluk %69,2; olabilirlik >10 olarak hesaplandı (p:0,008). Peritoneal metastaz tespitinde PET/BT için sensitivite %33,3; spesifite %92,9; PPD %80; NPD %61,9; doğruluk %65,4; olabilirlik 4,7 olarak hesaplandı (p: 0,039). Karaciğer metastazı tespitinde

PET/BT için sensitivite %92,3; spesifite %100; PPD %100; NPD %92,9; doğruluk %96,1; olabilirlik >10 olarak hesaplandı (p: 1,00). Distal LN metastazı tespitinde PET/BT için sensitivite %75; spesifite %100; PPD %100; NPD %82,4; doğruluk %88,5; olabilirlik >10 olarak hesaplandı (p: 0,250). Kemik metastazı tespitinde PET/BT için sensitivite %100; spesifite %100; PPD %100; NPD %100; doğruluk %100; olabilirlik >10 olarak hesaplandı (p: 1,00). Akciğer metastazı tespitinde PET/BT için sensitivite %50; spesifite %95,5; PPD %66,7; NPD %91,3; doğruluk %88,4; olabilirlik >10 olarak hesaplandı (p: 1,00).

	Sensitivite	Spesifite	PPV	NPV	Geçerlilik	Olabilirlik	p
Primer Lezyon	100	-	100	-	-	-	-
Rejyonel LN	66,7	100	100	20	69,2	>10	0,008
Periton yayılımı	33,3	92,9	80	61,9	65,4	4,7	0,039
KC	92,3	100	100	92,9	96,1	>10	1,00
Distal LN	75	100	100	82,4	88,5	>10	0,250
Kemik	100	100	100	100	100	>10	1,00
Akciğer	50	95,5	66,7	91,3	88,4	>10	1,00

Tablo 8. Metastatik mide kanserli hastalarda 18 FDG-PET/BT ile Referans test sonuçlarının kıyaslanması

Metastatik mide kanserli hastalardan taşlı yüzük hücreli karsinom komponenti içerenler ve içermeyenler olarak iki alt grup oluşturuldu. Taşlı yüzük hücreli karsinom komponenti olmayan hastaların referans test sonuçları ile PET/BT sonuçları karşılaştırıldı. PET/BT'nin taşlı yüzük hücreli karsinom komponenti olmayan toplam 14 hastada metastaz tespiti açısından sensitivite, spesifite, PPD, NPD, doğruluğu, olabilirliği Tablo 9'de gösterildi. Primer kitle ve

rejyonel LN tutulumu tüm hastalarda mevcuttu. Ayrıca primer kitle ve rejyonel LN tutulumu yine referansta da tüm hastalarda mevcut olduğundan spesifite, NPD, test geçerliliği ve p değeri hesaplanamamıştır. Peritoneal metastaz tespitinde PET/BT için sensitivite %80; spesifite %88,9; PPD %80; NPD %88,9; doğruluk %85,7; olabilirlik 7,2 olarak hesaplandı (p: 1,00). Karaciğer metastazı tespitinde PET/BT için sensitivite %90; spesifite %100; PPD %100; NPD %80; doğruluk %92,8; olabilirlik >10 olarak hesaplandı (p: 1,00). Distal LN metastazı tespitinde PET/BT için sensitivite %71,4; spesifite %100; PPD %100; NPD %77,8; doğruluk %85,7; olabilirlik >10 olarak hesaplandı (p: 0,500). Kemik metastazı tespitinde PET/BT için sensitivite %100; spesifite %100; PPD %100; NPD %100; doğruluk %100; olabilirlik >10 olarak hesaplandı (p: 1,00). Akciğer metastazı tespitinde PET/BT için sensitivite % 0; spesifite %92,3; PPD %0; NPD %92,3; doğruluk %85,7; olabilirlik 0 olarak hesaplandı (p: 1,00).

	Sensitivite	Spesifite	PPV	NPV	Geçerlilik	Olabilirlik (LR+)	p
Primer Lezyon	100	-	100	-	-	-	-
Rejyonel LN	71,4	-	100	-	-	-	-
Periton Yayılımı	80	88,9	80	88,9	85,7	7,2	1,00
KC met	90	100	100	80	92,8	>10	1,00
Distal LN	71,4	100	100	77,8	85,7	>10	0,500
Kemik	100	100	100	100	100	>10	1,00
Akciğer	0	92,3	0	92,3	85,7	0	1,00

Tablo 9. Taşlı yüzük hücreli karsinom histopatolojisi olmayan metastatik mide kanserli hastaların 18 FDG-PET/BT ile Referans test sonuçlarının kıyaslanması

Metastatik mide kanserli hastaların referans test sonuçları ile BT sonuçları karşılaştırıldı. BT'nin sensitivite, spesifite, PPD, NPD, doğruluğu, olabilirliği hesaplandı ve Tablo 10'da gösterildi. Primer lezyon BT ile tüm hastalarda tespit edildi bu nedenle BT'nin primer kitle tespitinde spesifite, NPD, test geçerliliği ve p değeri hesaplanamadı. Rejyonel LN metastazı tespitinde BT için sensitivite %83,3; spesifite %100; PPD %100; NPD %33,3; doğruluk %100; olabilirlik 3,66 olarak hesaplandı (p:0,125). Peritoneal metastaz tespitinde BT için sensitivite %75; spesifite %100; PPD %100; NPD %82,4; doğruluk %88,5; olabilirlik >10 olarak hesaplandı (p: 0,250). Karaciğer metastazı tespitinde BT için sensitivite %61,5; spesifite %84,6; PPD %80; NPD %68,8; doğruluk %73; olabilirlik 4,1 olarak hesaplandı (p: 0,453). Distal LN metastazı tespitinde BT için sensitivite %75; spesifite %92,9; PPD %90; NPD %81,2; doğruluk %84,6; olabilirlik >10 olarak hesaplandı (p: 0,625). Kemik metastazı tespitinde BT için sensitivite %0; spesifite %100; PPD %0; NPD %100 saptandı; doğruluk, olabilirlik ve p değeri hesaplanamadı. Akciğer metastazı tespitinde BT için sensitivite %50; spesifite %100; PPD %100; NPD %91,7; doğruluk %92,3; olabilirlik >10 olarak hesaplandı (p: 0,500).

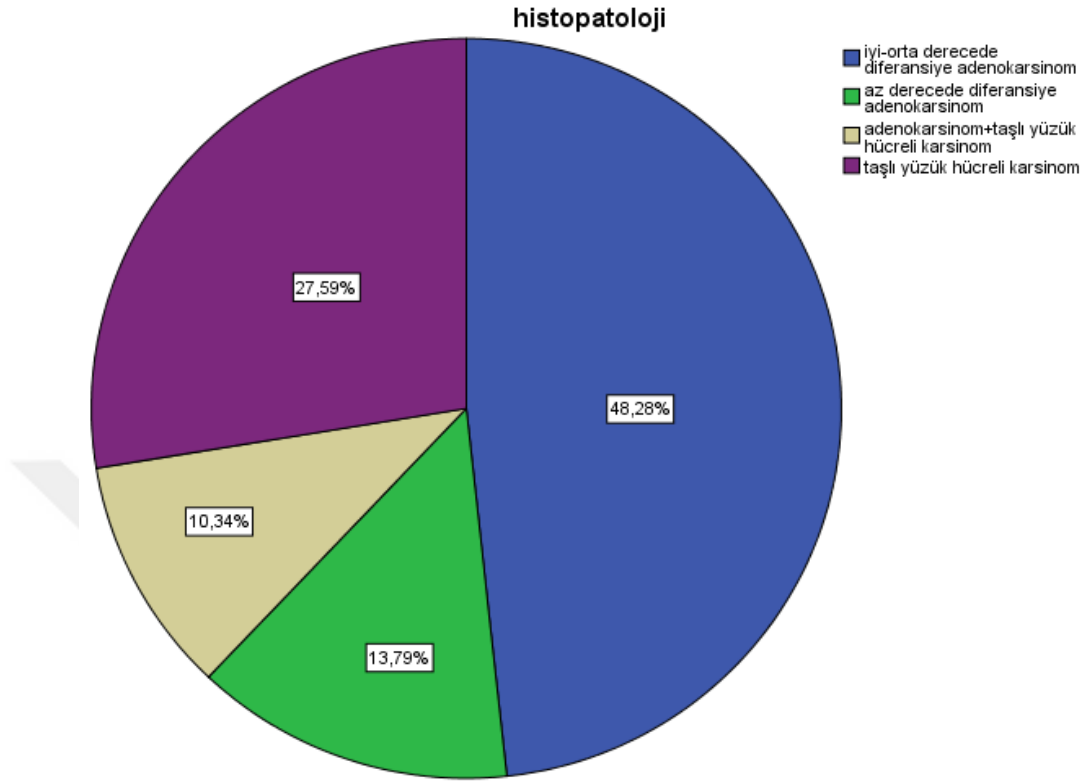
	Sensitivite	Spesifite	PPV	NPV	Geçerlilik	Olabilirlik	p
Primer Kitle	100	-	100	-	-	-	-
Rejyonel LN	83,3	100	100	33,3	100	3,66	0,125
Periton Yayılım	75	100	100	82,4	88,5	>10	0,250
KC	61,5	84,6	80	68,8	73	4,1	0,453
Distal LN	75	92,9	90	81,2	84,6	>10	0,625
Kemik	0	100	0	100	-	-	-
Akciğer	50	100	100	91,7	92,3	>10	0,500

Tablo 10. Metastatik mide kanserli hastalarda BT ile Referans test sonuçlarının kıyaslanması

Lokal ileri evre mide kanseri tanılı toplam 29 hastanın demografik ve klinikopatolojik özellikleri Tablo 11’de gösterildi. Hastaların yaş ortalaması $62 \pm 11,5$ idi. Hastaların 12’si (%41,4) kadın, 17’si (%58,6) erkeklerden oluşmaktaydı. Histopatolojik alt tiplere göre sınıflandırıldığında iyi-orta diferansiye adenokarsinom grubunda: 14 (%48,3), az diferansiye adenokarsinom grubunda: 4 (%13,8), taşlı yüzük hücreli karsinom grubunda: 8 (%27,6), adenokarsinom+taşlı yüzük hücreli karsinom grubunda: 3 (%10,3) hasta mevcuttu (Şekil 11). Primer tümörü antrum yerleşimli 10 (%34,5), korpus yerleşimli 11 (%37,9), kardiya yerleşimli 8 (%27,6) hasta mevcuttu. Tümör T evresi T1a olan 2 (%6,9), T1b olan 2 (%6,9), T2 olan 4 (%13,8), T3 olan 7 (%24,1), T4a olan 12 (%41,4), T4b olan 2 (%6,9) hasta vardı. Lenf nodu evresi (N) N0 olan 10 (%34,5), N1 olan 6 (%20,7), N2 olan 5 (%17,2), N3a olan 5 (%17,2), N3b olan 3 (%10,3) hasta mevcuttu. Neoadjuvan tedavi alan hasta sayısı 3 (%10,3) idi.

	n:29
Yaş, yıl (ss)	62 ±11,5
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	12 (41,4)
Erkek	17 (58,6)
Histopatoloji, n (%)	
İyi-Orta Differansiye	14 (48,3)
Az Differansiye	4 (13,8)
Taşlı Yüzük Hücreli	8 (27,6)
Adenokarsinom+Taşlı yüzük Hücreli	3 (10,3)
Primer Tümör Lokalizasyonu, n (%)	
Antrum	10 (34,5)
Korpus	11(37,9)
Kardiya	8 (27,6)
T Evresi, n (%)	
1a	2 (6,9)
1b	2 (6,9)
2	4 (13,8)
3	7 (24,1)
4a	12 (41,4)
4b	2 (6,9)
N Evresi, n (%)	
0	10 (34,5)
1	6 (20,7)
2	5 (17,2)
3a	5 (17,2)
3b	3 (10,3)
Neoadjuvan, n (%)	
Var	3 (10,3)
Yok	26 (89,7)

Tablo 11. Lokal İleri Evre Mide Kanseri Tanılı Hastaların Demografik Ve Klinikopatolojik Özellikleri



Şekil 11. Lokal ileri evre mide kanserli hastaların histopatolojik tanıların dağılımı

Lokal ileri evre mide kanserli hastaların patoloji sonuçları ile PET/BT sonuçları karşılaştırıldı. PET/BT'nin sensitivite, spesifite, PPD, NPD, doğruluğu, olabilirlik değerleri Tablo 12'de gösterildi. Oluşturulan çapraz tabloda patoloji sonucunda primer kitlesi olmayan hasta olmadığından Primer spesifite, NPD, test geçeriliği, olabilirliği ve p değeri hesaplanamamıştır. Rejyonel LN metastazı tespitinde PET/BT için sensitivite %21,1; spesifite %80; PPD %66,7; NPD %34,8; doğruluk %41,4; olabilirlik 1,1 olarak hesaplandı (p:0,002).

	Sensitivite	Spesifite	PPV	NPV	Geçerlilik	Olabilirlik	p
Primer Kitle	96,6	-	100	-	-	-	-
Rejyonel LN	21,1	80	66,7	34,8	41,4	1,1	0,002

Tablo 12. Lokal İleri Evre mide kanserli hastalarda PET/BT ile patoloji sonuçlarının kıyaslanması

Lokal ileri evre mide kanserli hastalardan taşlı yüzük hücreli komponenti içerenler ve içermeyenler olarak iki alt grup oluşturuldu. Taşlı yüzük hücreli karsinom komponenti olmayan hastaların patoloji sonuçları ile PET/BT'nin sonuçları karşılaştırıldı. PET/BT'nin taşlı yüzük hücreli karsinom komponenti olmayan toplam 18 hastada metastaz tespiti açısından sensitivite, spesifite, PPD, NPD, doğruluğu, olabilirliği Tablo 13'te gösterildi. Oluşturulan çapraz tabloda patoloji sonucunda primer kitlesi olmayan hasta olmadığından PET/BT'nin primer kitle tespiti için spesifite, NPD, test geçerliliği, olabilirliği ve p değeri hesaplanamamıştır. Rejyonel LN metastazı tespitinde PET/BT için sensitivite %27,3; spesifite %85,7; PPD %75; NPD %42,9; doğruluk %50; olabilirlik 1,9 olarak hesaplandı (p:0,039).

	Sensitivite	Spesifite	PPV	NPV	Geçerlilik	Olabilirlik	p
Primer Kitle	94,4	-	100	-	-	-	-
Rejyonel LN	27,3	85,7	75	42,9	50	1,9	0,039

Tablo 13. Taşlı yüzük hücreli karsinom histopatolojisi olmayan lokal ileri evre hastalarda PET/BT ile patoloji sonuçlarının kıyaslaması

Lokal ileri evre mide kanserli hastaların patoloji sonuçları ile BT sonuçları karşılaştırıldı. BT'nin sensitivite, spesifite, PPD, NPD, doğruluğu, olabilirlik değerleri Tablo 14'de gösterildi. Oluşturulan çapraz tabloda patoloji sonucunda primer kitlesi olmayan hasta olmadığından BT'nin primer kitle tespiti için spesifite, NPD, test geçerliliği, olabilirliği ve p değeri hesaplanamamıştır. Rejyonel LN metastazı tespitinde BT için sensitivite %57,9; spesifite %60; PPD %73,3; NPD %42,9; doğruluk %58,6; olabilirlik 1,4 olarak hesaplandı (p:0,388).

	Sensitivite	Spesifite	PPV	NPV	Geçerlilik	Olabilirlik	p
Primer Kitle	86,2	-	100	-	-	-	-
Rejyonel LN	57,9	60	73,3	42,9	58,6	1,4	0,388

Tablo 14.Lokal ileri evre mide kanserli hastalarda BT ile patoloji sonuçlarının kıyaslaması

5. TARTIŞMA

Mide kanserlerinin %80'ini sporadik mide kanserleri oluşturmaktadır. Genelde 60-80 yaşlarında ve daha çok erkeklerde görülmektedir. Erken başlangıçlı mide kanserleri, tüm mide kanser grubunun %10'unu oluşturmaktadır. Erken başlangıçlı mide kanseri ise genelde 45 yaşın altında ve daha çok kadınlarda görülmektedir¹³.

Çalışmamızda lokal ileri evre mide kanserli hastaların yaş ortalaması 58, metastatik hastaların yaş ortalaması da 62 idi. Sporadik kanser grubunda beklenen yaş ortalaması ile uyumlu idi. Metastatik hastaların %69'u; lokal ileri evre hastaların da %59'u erkeklerden oluşmaktaydı ve her iki grupta da literatür ile benzer olarak erkekler hastaların çoğunluğunu oluşturmaktaydı.

Son yıllarda proksimal mide kanserlerinin, distal mide kanserlerine göre daha sık görüldüğünü belirten çalışmaların sayısı artmıştır. Proksimal mide kanserlerinin artmasının nedeni batı tipi beslenme, alkol ve obezite ile ilişkilendirilmiştir²⁰.

Bizim çalışmamızda metastatik mide kanserli hastalarda primer antrum yerleşim oranı %23,1; korpus %53,1; kardiya %23,1 ve lokal ileri evre mide kanserli hastalarda primer antrum yerleşim oranı %34,5; korpus %37,9; kardiya %27,6 idi. Distal yerleşimli mide kanseri her iki grupta da çoğunlukta idi.

Mide kanserinin belirli histolojik alt tiplerinde (taşlı yüzük hücreli veya müsinöz adenokanserlerde) hücre membranlarında GLUT-1 ekspresyonunun

olmaması nedeniyle 18 FDG-PET/BT'nin tanısal değerin beligrin olarak azaldığı gösterilmiştir¹³⁶.

Perlaza ve arkadaşlarının çalışmasında da 18 FDG-PET/BT görüntülemelerinde taşlı yüzük hücreli karsinom alt grupta 18F-FDG tutulumu belirgin olarak düşük saptanmıştır¹⁵⁰.

Bu nedenle çalışmamızda 18 FDG-PET/BT'nin sonuçları değerlendirilirken öncelikle tüm hasta popülasyonunda değerlendirmeler yapıldıktan sonra taşlı yüzük hücreli karsinom komponenti olmayan hastalardan alt grup oluşturularak tekrar değerlendirmeler yapıldı ve sonuçlar kıyaslandı. Her bir metastaz bölgesi için 18 FDG-PET/BT ve BT sonuçları ilerleyen bölümde tartışıldı.

Yapılmış birçok çalışmada, 18F FDG-PET/BT'nin primer mide tümörünün değerlendirilmesinde kontrastlı BT'ye üstünlüğü gösterilememiştir. Altini ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma bunlardan biridir. Bu çalışmada primer mide lezyonu değerlendirmesinde kontrastlı BT ile 18 FDG-PET/BT arasında duyarlılık veya özgüllük açısından anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir. Çalışmada gastrik karsinomda primer lezyonun tespitinde BT için sensitivite ve spesifite %92'ye %57; PET/BT için ise %81'e %85 olarak saptanmıştır¹³⁰

Nadir de olsa primer tümör tespitinde PET/BT'nin BT'ye üstünlüğünü gösteren çalışmalar da mevcuttur. Prime Park ve arkadaşlarının yapmış olduğu retrospektif bir çalışmada primer kitle tespitinde PET/BT'nin sensitivitesi BT'ye üstün bulunmuştur (%67'ye karşı %55)¹⁵¹.

Çalışmamızda primer kitlenin tespitinde literatür ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. Metastatik mide kanserli hastaların primer kitle tespitinde hem PET/BT

hem de kontrastlı BT için sensitivite %100 olarak hesaplanmıştır. Lokal ileri evre mide kanserli hastalarda ise bu oran PET/BT için %96,6; BT için %94,4 olarak hesaplanmıştır. Primer kitle tespitinde hem PET/BT de hem de BT de benzer sonuçlar alınmıştır.

Yun ve arkadaşlarının mide kanserinin lenf nodu evrelemesinde 18 FDG-PET/BT ile BT'nin karşılaştırılmasını inceledikleri çalışmada primer tümör tespitinde, N2 ve N3 lenf nodu evresi tespitinde 18 FDG-PET/BT ile BT arasında belirgin bir fark gösterilmemiştir; fakat N1 lenf nodu evresinde 18 FDG-PET/BT'ye göre BT'nin daha üstün olduğu gösterilmiştir; sensitivite ve spesifite değerleri PET/BT için sırası ile %34, %96; BT için %58, %89 olarak bulunmuştur¹²⁸.

Perlaza ve arkadaşlarının yapmış olduğu lokal ileri evre mide kanserli hastalarda PET/BT ve kontrastlı BT'nin rejyonel lenf nodu ve uzak metastaz tespitinde önemini araştırdıkları çalışmada PET/BT'nin lenf nodu evrelemesinde sensitivitesi %43, spesifitesi %100; BT'nin sensitivitesi %77, spesifitesi %57 olarak saptanmıştır. 18 FDG-PET/BT daha spesifik, BT ise daha sensitif olarak değerlendirilmiştir¹⁵⁰.

Çalışmamızda gerek metastatik mide kanserli hastalarda gerekse de lokal ileri evre mide kanserli hastalarda rejyonel lenf nodu metastazı tespitinde literatür ile benzer olarak BT'nin 18 FDG-PET/BT'ye üstün olduğu görülmüştür. Metastatik hastalarda PET/BT için sensitivite %66,7, BT için ise %83,3 olarak hesaplanmıştır. Lokal ileri evre mide kanserli hastalarda ise bu oranlar PET/BT için %21, BT için ise %57 bulunmuştur.

Smyth ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada PET/BT'nin peritoneal metastazı tespit etmede iyi bir seçenek olmadığı gösterilmiştir. Fakat aynı çalışmada laparoskopiden önce PET/BT çekilmesinin periton dışındaki (karaciğer, kemik, distal LN) okült metastazların tespit edilmesini sağlayarak %10'luk bir hasta grubunun gereksiz laparatomiden kurtarılabileceği gösterilmiştir. Ayrıca sadece laparoskopik değerlendirmeden laparaskopi ile birlikte PET/BT'nin kullanımının daha maliyet-etkin sonuçlar sağlayacağı bildirilmiştir¹³⁴

Wang ve Chen'in kaleme aldığı derlemede PET/BT'nin araştırıldığı dört çalışmanın havuzlanmış analizinde peritoneal metastazı saptamada sensitivite %28, spesifite %97 olarak gösterilmiştir. On beş çalışmanın havuzlanmış analizinde ise BT için bu değerler %33 ve %99 olarak saptanmış¹³⁵. Her iki görüntüleme yönteminin de peritoneal metastaz tespitinde yeterli olmadığı gösterilmiştir.

Park ve arkadaşlarının çalışmasında ise reyonel lenf nodu metastazının saptanmasında 18 FDG-PET/BT'nin sensitivite ve spesifitesi %34 ve %88 iken; BT için bu değerler %51 ve %79 olarak bulunmuştur. İki tetkik arasında peritoneal metastaz tespitinde belirgin bir fark saptanmamış¹⁵¹.

Lim ve arkadaşlarının mide kanserinde peritoneal metastazın tespitinde 18 FDG-PET/BT ile BT'nin karşılaştırılmasını araştırdıkları retrospektif çalışmada 107 hastanın görüntülemeleri iki ayrı radyolog ve nükleer tıp uzmanı tarafından değerlendirilmiş ve peritoneal metastazın tespitinde PET/BT'nin sensitivite ve spesifitesi sırası ile %35 ve %99; BT'nin ise %76 ve %92

bulunmuştur. Mide kanserinin peritoneal metastazı tespitinde BT'nin PET/BT'ye üstün olduğu gösterilmiştir¹⁵²

Bizim çalışmamızda peritoneal metastaz tespitinde 18 FDG-PET/BT için sensitivite %33,3; spesifite %92,9 idi. Bu değerler BT için ise sırası ile %75, %100 idi. Peritoneal metastaz tespitinde BT'nin PET/BT'den daha güvenilir bir görüntüleme tetkiki olduğu gösterildi. Taşlı yüzük hücreli karsinom komponenti olmayan hasta grubunda ise PET/BT'nin peritoneal metastaz tespiti için hesaplanan sensitivite ve spesifitesi BT ile benzer idi (sensitivite %80, spesifite %88,9)

Kinkel ve arkadaşlarının yapmış olduğu gastrointestinal sistem tümörlerinin karaciğer metastazlarının tespitinde görüntüleme yöntemlerinin karşılaştırıldığı çalışmada 18 FDG-PET/BT'nin karaciğer metastazında en yüksek sensitivite (%90) ile BT (%72), USG (%55) ve MRG'a (%76) göre üstünlüğü gösterilmiştir¹³²

Çalışmamızda karaciğer metastazı tespitinde 18 FDG-PET/BT'nin sensitivitesi %92,3; spesifitesi %100; taşlı yüzük hücreli karsinom komponenti olmayan grupta da benzer olarak sensitivite %90, spesifite %100 bulundu. Bu oranlar BT için ise %61,5 ve %84,6 idi. Karaciğer metastaz tespitinde 18 FDG-PET/BT'nin literatür ile benzer şekilde BT'den daha üstün olduğu gösterildi.

Cayvarlı ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada gastrik karsinoma vakalarında görülen kemik metastazlarının tespitinde PET/BT için sensitivite %88, spesifite %100 olarak saptanmıştır¹⁵³

Kim ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Kemik metastaz tespitinde PET/BT için sensitivite %100; BT için ise %20 olarak saptanmış¹⁵⁴

Mide kanserinin kemik metastazının tespitinde sınırlı sayıda olan PET/BT çalışmalarındaki sonuçlara benzer olarak çalışmamızda da kemik metastazının tespitinde PET/BT'nin kontrastlı BT'den üstün olduğu gösterildi. Çalışmamızda kemik metastazı tespitinden PET/BT için hem tüm hastalarda hem de taşlı yüzük hücreli komponenti olmayan grupta sensitivite ve spesifite %100 iken; BT için sensitivite %0 idi. Bu istatistiksel fark çalışmamızdaki hem hasta sayısının hem de kemik metastazı olan hasta sayısının sınırlı olması ile ilişkilendirildi.

Cayvarlı ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada gastrik karsinoma vakalarında görülen akciğer parankimal metastazların tespitinde PET/BT için sensitivite %71, spesifite %81; mediastinel lenf nodu metastazların tespitinde ise sensitivite %96, spesifite %38 olarak saptanmıştır¹⁵³

Çalışmamızda akciğer metastaz tespitinde 18 FDG-PET/BT ile BT sonuçları benzer idi. 18 FDG-PET/BT için sensitivite %50, spesifite %93,5 iken BT için bu sonuçlar sırası ile %50 ile %100 idi.

Kıyaslama sonuçlarına göre 18 FDG-PET/BT'nin reyonel lenf nodu ve peritoneal yayılımında kullanışlı bir test olmadığı görüldü. Karaciğer, distal lenf nodu, kemik ve akciğer metastazlarını tespitinde 18 FDG-PET/BT'nin etkin bir test olduğu gösterildi.

Günümüzde önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olan mide kanserinin tedavisinde en önemli aşama doğru evrelemenin yapılmasıdır. Doğru bir evreleme için evrelemede rutin olarak kullanılan bilgisayarlı tomografinin 18 FDG-PET/BT ile konfirmasyonu, BT'nin uzak organ metastazı tespitindeki kısıtlılıklarını azaltabilir. Böylece tanı anında uzak organ metastazı saptanan hastaların gereksiz cerrahi operasyonlardan korunması; bu operasyonların yarattığı morbidite ve mali yükün azaltılması mümkün olabilir.

Çalışmamızın retrospektif olarak yapılmış olması ve çalışmaya alınan hasta sayısının az olması kısıtlayıcı olmaktadır. Bu nedenle mide kanserinin primer evrelemesinde 18 FDG-PET/BT'nin etkinliğinin değerlendirilmesinde daha etkin veriler elde etmek için daha fazla sayıda hasta katılımı olan prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda mide kanserinin tedavi öncesi primer evrelemesinde rutinde kullanılan konvansiyonel bilgisayarlı tomografi ve 18 FDG-PET/BT'nin etkinliği karşılaştırıldı. Çalışmamızdan elde edilen verilerde 18 FDG-PET/BT'nin rejyonel lenf nodu metastazı ve peritoneal yayılımın saptanmasında kullanışlı bir test olmadığı görüldü. Karaciğer, distal lenf nodu, kemik ve akciğer metastazlarının saptanmasında 18 FDG-PET/BT'nin etkin bir test olduğu gösterildi.

Çalışmamız sonucunda 18 FDG-PET/BT'nin rutinde kullanılan BT ile birlikte kullanımının mide kanserinin primer evrelemesindeki etkinliği ve güvenilirliği artırabileceğine dair veriler elde edildi.

7. ÖZET

Mide Kanserinin Primer Evrelemesinde 18 FDG-PET/BT ve Bilgisayarlı Tomografinin Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Bu çalışmada mide kanserinin tedavi öncesi primer evrelemesinde 18 FDG-PET/BT'nin rolünün araştırılması, bilgisayarlı tomografi ile etkinliğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya Ocak 2008- Haziran 2018 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran, histopatolojik olarak kanıtlanmış mide adenokarsinom tanısı alan ve tedavi öncesi evreleme amacıyla 4 hafta arayla 18 FDG-PET/BT ve Konvansiyonel Bilgisayarlı Tomografi (BT) çekilen 55 hasta retrospektif olarak hastane bilgi sistemi arşiv verileri üzerinden taranarak alındı. Erken, lokal ileri evre 29 hastanın BT ve 18 FDG-PET/BT görüntülemelerinden elde edilen veriler, hastaların gastrektomi ve lenfadenektomi operasyonlarına ait patoloji raporları ile karşılaştırıldı. Metastatik mide kanserli 26 hastanın BT ve 18 FDG-PET/BT görüntülemelerine ait veriler ise, mevcut bulguların diğer görüntüleme yöntemleriyle (Ultrasonografi, Manyetik Rezonans görüntüleme, Kemik sintigrafisi...) konfirmasyonu ya da tekrarlayan görüntülemelerde elde edilen bulgular sonucu oluşturulan referans verilerle karşılaştırıldı.

Metastatik mide kanseri tanılı toplam 26 hastanın yaş ortalaması 58 ± 15 idi. Hastaların 8'i (%30,8) kadın, 18'i (%69,2) erkeklerden oluşmaktaydı. Metastatik mide kanserli hastaların reyonel lenf nodu metastazı tespitinde PET/BT için sensitivite %66,7; spesifite %100; PPD %100; NPD %20; doğruluk %69,2;

olabilirlik >10 olarak hesaplandı (p:0,008). Peritoneal metastaz tespitinde PET/BT için sensitivite %33,3; spesifite %92,9; PPD %80; NPD %61,9; doğruluk %65,4; olabilirlik 4,7 olarak hesaplandı (p: 0,039). Karaciğer metastazı tespitinde PET/BT için sensitivite %92,3; spesifite %100; PPD %100; NPD %92,9; doğruluk %96,1; olabilirlik >10 olarak hesaplandı (p: 1,00). Distal lenf nodu metastazı tespitinde PET/BT için sensitivite %75; spesifite %100; PPD %100; NPD %82,4; doğruluk %88,5; olabilirlik >10 olarak hesaplandı (p: 0,250). Kemik metastazı tespitinde PET/BT için sensitivite %100; spesifite %100; PPD %100; NPD %100; doğruluk %100; olabilirlik >10 olarak hesaplandı (p: 1,00). Akciğer metastazı tespitinde PET/BT için sensitivite %50; spesifite %95,5; PPD %66,7; NPD %91,3; doğruluk %88,4; olabilirlik >10 olarak hesaplandı (p: 1,00).

Metastatik mide kanserli hastaların rejyonel lenf nodu metastazı tespitinde BT için sensitivite %83,3; spesifite %100; PPD %100; NPD %33,3; doğruluk %100; olabilirlik 3,66 olarak hesaplandı (p:0,125). Peritoneal metastaz tespitinde BT için sensitivite %75; spesifite %100; PPD %100; NPD %82,4; doğruluk %88,5; olabilirlik >10 olarak hesaplandı (p: 0,250). Karaciğer metastazı tespitinde BT için sensitivite %61,5; spesifite %84,6; PPD %80; NPD %68,8; doğruluk %73; olabilirlik 4,1 olarak hesaplandı (p: 0,453). Distal lenf nodu metastazı tespitinde BT için sensitivite %75; spesifite %92,9; PPD %90; NPD %81,2; doğruluk %84,6; olabilirlik >10 olarak hesaplandı (p: 0,625). Kemik metastazı tespitinde BT için sensitivite %0; spesifite %100; PPD %0; NPD %100 saptandı; doğruluk, olabilirlik ve p değeri hesaplanamadı. Akciğer metastazı tespitinde BT için sensitivite %50; spesifite %100; PPD %100; NPD %91,7; doğruluk %92,3; olabilirlik >10 olarak hesaplandı (p: 0,500).

Lokal ileri evre mide kanseri tanılı toplam 29 hastanın yaş ortalaması $62 \pm 11,5$ idi. Hastaların 12'si (%41,4) kadın, 17'si (%58,6) erkeklerden oluşmaktaydı. Lokal ileri evre hastalarda Rejyonel lenf nodu metastazı tespitinde PET/BT için sensitivite %21,1; spesifite %80; PPD %66,7; NPD %34,8; doğruluk %41,4; olabilirlik 1,1 olarak hesaplandı (p:0,002). Rejyonel lenf nodu metastazı tespitinde BT için sensitivite %57,9; spesifite %60; PPD %73,3; NPD %42,9; doğruluk %58,6; olabilirlik 1,4 olarak hesaplandı (p:0,388).

Çalışmamızda mide kanserinin tedavi öncesi primer evrelemesinde rutinde kullanılan konvansiyonel bilgisayarlı tomografi ve 18 FDG-PET/BT'nin etkinliği karşılaştırıldı. Çalışmamızdan elde edilen verilerde 18 FDG-PET/BT'nin rejyonel lenf nodu metastazı ve peritoneal yayılımın saptanmasında kullanışlı bir test olmadığı görüldü. Karaciğer, distal lenf nodu, kemik ve akciğer metastazlarının saptanmasında 18 FDG-PET/BT'nin etkin bir test olduğu gösterildi.

Anahtar kelimeler: Mide kanseri, primer evreleme, 18 FDG-PET/BT, BT

8. ABSTRACT

Evaluation of the Efficacy of FDG -PET / CT and Computed Tomography in the Primary Staging of Gastric Cancer

The purpose of this study was to evaluate the role of FDG-PET / CT in pre-treatment primary staging of gastric cancer and to compare its efficacy with computed tomography.

Fifty-five patients with histopathologically proven gastric adenocarcinoma who were admitted to Gazi University Faculty of Medicine Hospital between January 2008 and June 2018 and who underwent 18FDG-PET / CT and Conventional Computed Tomography (CT) scan at four-week intervals for pre-treatment staging were included in the study. Patients enrolled in the study by retrospectively from the hospital information system data archives. CT and 18FDG-PET / CT findings of 29 patients with early, locally advanced stage were compared with their pathology reports of gastrectomy and lymphadenectomy operations. Data from CT and 18FDG-PET / CT imaging of 26 patients with metastatic gastric cancer were compared with other imaging methods (Ultrasonography, Magnetic Resonance Imaging, Bone Scintigraphy) or reference data obtained from repetitive imaging findings.

The mean age of the patients with metastatic gastric cancer was 58 ± 15 . Eight (30.8%) of the patients were female and eighteen (69.2%) were male. For detecting regional lymph node metastases in patients with metastatic gastric cancer; the sensitivity, specificity, PPV, NPV, accuracy and likelihood ratio for

PET / CT were 66.7% 100%; 100%; 20%; 69.2% and > 10 respectively (p: 0.008). In detection of peritoneal metastasis; the sensitivity, specificity, PPV, NPV, accuracy and likelihood ratio for PET / CT were calculated as 33.3% 92.9%; 80%; 61.9%; 65.4% and 4.7 respectively (p: 0.039). In detection of liver metastases; the sensitivity, specificity, PPV, NPV, accuracy, likelihood ratio of PET/CT were, respectively, 92.3%; 100%; 100%; 92.9%; 96.1%; > 10 (p: 1.00). The sensitivity, specificity, PPV, NPV, accuracy and likelihood ratio for PET / CT in detection of distal LN metastases were; 75%, 100%, 100%, 82.4%, 88.5% and > 10 respectively (p: 0.250). In detection of bone metastases; the sensitivity, specificity, PPV, NPV, accuracy and likelihood ratio of PET / CT were, respectively, 100%; 100%; 100%; 100%; 100% and > 10 (p: 1.00). The sensitivity, specificity, PPV, NPV, accuracy and likelihood ratio of PET / CT in detection of lung metastases were calculated as 50%; 95.5%; 66.7%; 91.3%; 88.4% and > 10 respectively (p: 1.00).

For detecting regional lymph node metastases in patients with metastatic gastric cancer; sensitivity, specificity, PPV, NPV, accuracy and likelihood ratio of CT were calculated as 83.3%; 100%; 100%; 33.3%; 100% and 3.66 respectively (p: 0.125). Sensitivity, specificity, PPV, NPV, accuracy, likelihood ratio of CT for detecting peritoneal metastases were; 75%; 100%; 100%; 82.4%; 88.5%; > 10 respectively (p: 0.250). In detection of liver metastases; sensitivity, specificity, PPV, NPV, accuracy, likelihood ratio of CT were, respectively, 61.5%; 84.6%; 80%; 68.8%; 73%; 4.1 (p: 0.453). In detection of distal LN metastases; sensitivity, specificity, PPV, NPV, accuracy, likelihood ratio of CT were calculated as 75%; 92.9%; 90%; 81.2%; 84.6%; > 10 respectively (p: 0.625). In detection of bone

metastases; sensitivity, specificity, PPV, NPV of CT were, respectively, 0%; 100%; 0%; 100%. Accuracy, likelihood ratio and p value could not be calculated. In detection of lung metastases; sensitivity, specificity, PPV, NPV, accuracy, likelihood ratio of CT were calculated as 50%; 100%; 100%; 91.7%; 92.3%; > 10 respectively (p: 0.500).

The mean age of 29 patients with locally advanced gastric cancer was 62 ± 11.5 years. Twelve (41.4%) of them were female and seventeen (58.6%) were male. For determining regional lymph node metastases in locally advanced patients; sensitivity, specificity, PPV, NPV, accuracy and likelihood ratio of PET / CT were calculated as 21.1% ;80%; 66.7%; 34.8%; 41.4%; 1.1 respectively (p: 0.002). These parameters for CT were 57.9% ;60%; 73.3%; 42.9%;58.6%; and 1.4 respectively (p: 0.388).

In our study, the efficacy of conventional computed tomography and 18 FDG-PET / CT in primary staging of gastric cancer were compared. According to the data obtained from our study, it was observed that 18 FDG-PET / CT doesn't provide accuracy for detecting regional lymph node metastases and peritoneal dissemination. FDG-PET / CT was shown to be an effective test in detection of liver, distal lymph node, bone and lung metastases.

Key words: Gastric cancer, primary staging, 18 FDG-PET / CT, CT

KAYNAKLAR

1. Cancer IAfRo. GLOBOCAN database. 2018.
2. Correa P. Gastric cancer: two epidemics? *Digestive diseases and sciences*. 2011;56(5):1585-1586; author reply 1586.
3. Rossi M, Broglia L, Maccioni F, et al. Hydro-CT in patients with gastric cancer: preoperative radiologic staging. *European radiology*. 1997;7(5):659-664.
4. Dux M, Richter GM, Hansmann J, Kuntz C, Kauffmann GW. Helical hydro-CT for diagnosis and staging of gastric carcinoma. *Journal of computer assisted tomography*. 1999;23(6):913-922.
5. Feussner H, Omote K, Fink U, Walker SJ, Siewert JR. Pretherapeutic laparoscopic staging in advanced gastric carcinoma. *Endoscopy*. 1999;31(5):342-347.
6. Kim SJ, Kim HH, Kim YH, et al. Peritoneal metastasis: detection with 16- or 64-detector row CT in patients undergoing surgery for gastric cancer. *Radiology*. 2009;253(2):407-415.
7. Davies J, Chalmers AG, Sue-Ling HM, et al. Spiral computed tomography and operative staging of gastric carcinoma: a comparison with histopathological staging. *Gut*. 1997;41(3):314-319.
8. Standring S. *Gray's Anatomy The Anatomical Basis of Clinical Practice*. 40th Edition ed2008.
9. Elhan A. *Anatomi, Güneş Kitabevi*. Vol 1.cilt. Ankara1997.
10. Vincent T. DeVita TSL, Steven A. Rosenberg. *Principles & Practice of Oncology*. Vol Cancer of the Stomach. 10th ed2015.
11. Guyton A. *Tıbbi Fizyoloji (Textbook of Medical Physiology)* Merk Yayıncılık. 7. Edition ed1987.
12. Skandalakis JE. *Surgical Anatomy, The Embryologic and Anatomic Basis of Modern Surgery. international Student edition*. Atina2004.
13. Sitarz R, Skierucha M, Mielko J, Offerhaus GJA, Maciejewski R, Polkowski WP. Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment. *Cancer management and research*. 2018;10:239-248.
14. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2011;61(2):69-90.
15. Haenszel W, Kurihara M. Studies of Japanese migrants. I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. *Journal of the National Cancer Institute*. 1968;40(1):43-68.
16. Haenszel W, Kurihara M, Segi M, Lee RK. Stomach cancer among Japanese in Hawaii. *Journal of the National Cancer Institute*. 1972;49(4):969-988.
17. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2009;59(4):225-249.

18. Yan S, Gan Y, Song X, et al. Association between refrigerator use and the risk of gastric cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *PloS one*. 2018;13(8):e0203120.
19. Ikeda Y, Mori M, Kamakura T, Haraguchi Y, Saku M, Sugimachi K. Improvements in diagnosis have changed the incidence of histological types in advanced gastric cancer. *British journal of cancer*. 1995;72(2):424-426.
20. Guggenheim DE, Shah MA. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *Journal of surgical oncology*. 2013;107(3):230-236.
21. Bertuccio P, Chatenoud L, Levi F, et al. Recent patterns in gastric cancer: a global overview. *International journal of cancer*. 2009;125(3):666-673.
22. Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer research*. 1988;48(13):3554-3560.
23. Genta RM. Acid suppression and gastric atrophy: sifting fact from fiction. *Gut*. 1998;43 Suppl 1:S35-38.
24. Sasajima K, Kawachi T, Matsukura N, Sano T, Sugimura T. Intestinal metaplasia and adenocarcinoma induced in the stomach of rats by N-propyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 1979;94(2):201-206.
25. Leung WK, Sung JJ. Review article: intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2002;16(7):1209-1216.
26. Rugge M, Farinati F, Baffa R, et al. Gastric epithelial dysplasia in the natural history of gastric cancer: a multicenter prospective follow-up study. Interdisciplinary Group on Gastric Epithelial Dysplasia. *Gastroenterology*. 1994;107(5):1288-1296.
27. Song H, Ekheden IG, Zheng Z, Ericsson J, Nyren O, Ye W. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population. *Bmj*. 2015;351:h3867.
28. Tsugane S, Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2007;10(2):75-83.
29. 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. *British journal of cancer*. 2011;104(1):198-207.
30. Park B, Shin A, Park SK, et al. Ecological study for refrigerator use, salt, vegetable, and fruit intakes, and gastric cancer. *Cancer causes & control : CCC*. 2011;22(11):1497-1502.
31. *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (2007). Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Washington DC2007.*

32. Tricker AR. N-nitroso compounds and man: sources of exposure, endogenous formation and occurrence in body fluids. *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation*. 1997;6(3):226-268.
33. Jakszyn P, Bingham S, Pera G, et al. Endogenous versus exogenous exposure to N-nitroso compounds and gastric cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST) study. *Carcinogenesis*. 2006;27(7):1497-1501.
34. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Processed meat consumption and stomach cancer risk: a meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006;98(15):1078-1087.
35. Zhu H, Yang X, Zhang C, et al. Red and processed meat intake is associated with higher gastric cancer risk: a meta-analysis of epidemiological observational studies. *PloS one*. 2013;8(8):e70955.
36. 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. *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation*. 2007;16(4):312-327.
37. Liu C, Russell RM. Nutrition and gastric cancer risk: an update. *Nutrition reviews*. 2008;66(5):237-249.
38. Shimazu T, Wakai K, Tamakoshi A, et al. Association of vegetable and fruit intake with gastric cancer risk among Japanese: a pooled analysis of four cohort studies. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2014;25(6):1228-1233.
39. Zhang Z, Xu G, Ma M, Yang J, Liu X. Dietary fiber intake reduces risk for gastric cancer: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2013;145(1):113-120 e113.
40. Yang P, Zhou Y, Chen B, et al. Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies. *European journal of cancer*. 2009;45(16):2867-2873.
41. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *The New England journal of medicine*. 2016;375(8):794-798.
42. Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer causes & control : CCC*. 2008;19(7):689-701.
43. Raj A, Mayberry JF, Podas T. Occupation and gastric cancer. *Postgraduate medical journal*. 2003;79(931):252-258.
44. Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*. 1983;1(8336):1273-1275.
45. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Schistosomes, Liver Flukes and Helicobacter pylori. Vol 61 of IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. International Agency for Research on Cancer; 1994; Lyon.

46. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. The EUROGAST Study Group. *Lancet*. 1993;341(8857):1359-1362.
47. Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology*. 1998;114(6):1169-1179.
48. Hansson LR, Engstrand L, Nyren O, Lindgren A. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in subtypes of gastric cancer. *Gastroenterology*. 1995;109(3):885-888.
49. Kamada T, Kurose H, Yamanaka Y, et al. Relationship between gastroesophageal junction adenocarcinoma and *Helicobacter pylori* infection in Japan. *Digestion*. 2012;85(4):256-260.
50. Jones NL, Day AS, Jennings HA, Sherman PM. *Helicobacter pylori* induces gastric epithelial cell apoptosis in association with increased Fas receptor expression. *Infection and immunity*. 1999;67(8):4237-4242.
51. Buti L, Spooner E, Van der Veen AG, Rappuoli R, Covacci A, Ploegh HL. *Helicobacter pylori* cytotoxin-associated gene A (CagA) subverts the apoptosis-stimulating protein of p53 (ASPP2) tumor suppressor pathway of the host. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011;108(22):9238-9243.
52. Saito M, Suzuki K, Maeda T, et al. The accumulation of DNA demethylation in Sat alpha in normal gastric tissues with *Helicobacter pylori* infection renders susceptibility to gastric cancer in some individuals. *Oncology reports*. 2012;27(6):1717-1725.
53. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature*. 2000;404(6776):398-402.
54. Ohnishi N, Yuasa H, Tanaka S, et al. Transgenic expression of *Helicobacter pylori* CagA induces gastrointestinal and hematopoietic neoplasms in mouse. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008;105(3):1003-1008.
55. Lee YC, Chiang TH, Chou CK, et al. Association Between *Helicobacter pylori* Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2016;150(5):1113-1124 e1115.
56. Shin WS, Kang MW, Kang JH, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric adenocarcinomas among Koreans. *American journal of clinical pathology*. 1996;105(2):174-181.
57. Takada K. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma. *Molecular pathology : MP*. 2000;53(5):255-261.
58. Chang MS, Uozaki H, Chong JM, et al. CpG island methylation status in gastric carcinoma with and without infection of Epstein-Barr virus. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2006;12(10):2995-3002.

59. Murphy G, Pfeiffer R, Camargo MC, Rabkin CS. Meta-analysis shows that prevalence of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer differs based on sex and anatomic location. *Gastroenterology*. 2009;137(3):824-833.
60. Lee JH, Kim SH, Han SH, An JS, Lee ES, Kim YS. Clinicopathological and molecular characteristics of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma: a meta-analysis. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2009;24(3):354-365.
61. Wu CY, Wu MS, Kuo KN, Wang CB, Chen YJ, Lin JT. Effective reduction of gastric cancer risk with regular use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Helicobacter pylori-infected patients. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(18):2952-2957.
62. Tramacere I, Negri E, Pelucchi C, et al. A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2012;23(1):28-36.
63. Barker DJ, Coggon D, Osmond C, Wickham C. Poor housing in childhood and high rates of stomach cancer in England and Wales. *British journal of cancer*. 1990;61(4):575-578.
64. Powell J, McConkey CC. Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastric cardia and adjacent sites. *British journal of cancer*. 1990;62(3):440-443.
65. Takeno S, Hashimoto T, Maki K, et al. Gastric cancer arising from the remnant stomach after distal gastrectomy: a review. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(38):13734-13740.
66. Komatsu S, Ichikawa D, Okamoto K, et al. Progression of remnant gastric cancer is associated with duration of follow-up following distal gastrectomy. *World journal of gastroenterology*. 2012;18(22):2832-2836.
67. Henderson TO, Oeffinger KC, Whitton J, et al. Secondary gastrointestinal cancer in childhood cancer survivors: a cohort study. *Annals of internal medicine*. 2012;156(11):757-766, W-260.
68. Morton LM, Dores GM, Curtis RE, et al. Stomach cancer risk after treatment for hodgkin lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(27):3369-3377.
69. 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(12):1671-1677.
70. Edgren G, Hjalgrim H, Rostgaard K, et al. Risk of gastric cancer and peptic ulcers in relation to ABO blood type: a cohort study. *American journal of epidemiology*. 2010;172(11):1280-1285.
71. van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *Journal of medical genetics*. 2015;52(6):361-374.
72. Worthley DL, Phillips KD, Wayte N, et al. Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS): a new autosomal dominant syndrome. *Gut*. 2012;61(5):774-779.

73. Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, et al. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. *Journal of medical genetics*. 1999;36(12):873-880.
74. Zintzaras E. Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms with genetic susceptibility to gastric cancer: a meta-analysis. *Journal of human genetics*. 2006;51(7):618-624.
75. Carmack SW, Genta RM, Schuler CM, Saboorian MH. The current spectrum of gastric polyps: a 1-year national study of over 120,000 patients. *The American journal of gastroenterology*. 2009;104(6):1524-1532.
76. Archimandritis A, Spiliadis C, Tzivras M, et al. Gastric epithelial polyps: a retrospective endoscopic study of 12974 symptomatic patients. *The Italian journal of gastroenterology*. 1996;28(7):387-390.
77. Hirota WK, Zuckerman MJ, Adler DG, et al. ASGE guideline: the role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract. *Gastrointestinal endoscopy*. 2006;63(4):570-580.
78. Orłowska J, Jarosz D, Pachlewski J, Butruk E. Malignant transformation of benign epithelial gastric polyps. *The American journal of gastroenterology*. 1995;90(12):2152-2159.
79. Zea-Iriarte WL, Sekine I, Itsuno M, et al. Carcinoma in gastric hyperplastic polyps. A phenotypic study. *Digestive diseases and sciences*. 1996;41(2):377-386.
80. Ahn JY, Son DH, Choi KD, et al. Neoplasms arising in large gastric hyperplastic polyps: endoscopic and pathologic features. *Gastrointestinal endoscopy*. 2014;80(6):1005-1013 e1002.
81. Choudhry U, Boyce HW, Jr., Coppola D. Proton pump inhibitor-associated gastric polyps: a retrospective analysis of their frequency, and endoscopic, histologic, and ultrastructural characteristics. *American journal of clinical pathology*. 1998;110(5):615-621.
82. Stolte M, Sticht T, Eidt S, Ebert D, Finkenzeller G. Frequency, location, and age and sex distribution of various types of gastric polyp. *Endoscopy*. 1994;26(8):659-665.
83. Cristallini EG, Ascani S, Bolis GB. Association between histologic type of polyp and carcinoma in the stomach. *Gastrointestinal endoscopy*. 1992;38(4):481-484.
84. Espejo Romero LH, Navarrete Siancas J. [Gastric epithelial polyps (first part)]. *Revista de gastroenterologia del Peru : organo oficial de la Sociedad de Gastroenterologia del Peru*. 2003;23(4):277-292.
85. Allibone RO, Nanson JK, Anthony PP. Multiple and recurrent inflammatory fibroid polyps in a Devon family ('Devon polyposis syndrome'): an update. *Gut*. 1992;33(7):1004-1005.
86. Toubia N, Schubert ML. Menetrier's Disease. *Current treatment options in gastroenterology*. 2008;11(2):103-108.
87. Sundt TM, 3rd, Compton CC, Malt RA. Menetrier's disease. A trivalent gastropathy. *Annals of surgery*. 1988;208(6):694-701.

88. Wood MG, Bates C, Brown RC, Losowsky MS. Intramucosal carcinoma of the gastric antrum complicating Menetrier's disease. *Journal of clinical pathology*. 1983;36(9):1071-1075.
89. Hansson LE, Nyren O, Hsing AW, et al. The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. *The New England journal of medicine*. 1996;335(4):242-249.
90. 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. *The American journal of gastroenterology*. 2005;100(5):1037-1042.
91. Vannella L, Lahner E, Osborn J, Annibale B. Systematic review: gastric cancer incidence in pernicious anaemia. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013;37(4):375-382.
92. Harvey RF, Bradshaw MJ, Davidson CM, Wilkinson SP, Davies PS. Multifocal gastric carcinoid tumours, achlorhydria, and hypergastrinaemia. *Lancet*. 1985;1(8435):951-954.
93. 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 pathologica et microbiologica Scandinavica*. 1965;64:31-49.
94. Vinay Kumar AKA, Jon C. Aster. *Robbins Basic Pathology*. Ninth ed. Philadelphia 2013.
95. Japanese Gastric Cancer A. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2011;14(2):101-112.
96. Zinninger MM. Extension of gastric cancer in the intramural lymphatics and its relation to gastrectomy. *The American surgeon*. 1954;20(9):920-927.
97. Namieno T, Koito K, Higashi T, Sato N, Uchino J-i. General pattern of lymph node metastasis in early gastric carcinoma. *World journal of surgery*. 1996;20(8):996-1000.
98. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, Steele G, Jr., Winchester D, Osteen R. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Annals of surgery*. 1993;218(5):583-592.
99. Kahrilas PJ, Kishk SM, Helm JF, Dodds WJ, Harig JM, Hogan WJ. Comparison of pseudoachalasia and achalasia. *The American journal of medicine*. 1987;82(3):439-446.
100. Morgenstern L. The Virchow-Troisier node: a historical note. *American journal of surgery*. 1979;138(5):703.
101. Piura B. [Umbilical metastasis: Sister Mary Joseph's nodule]. *Harefuah*. 2006;145(7):505-509, 550.
102. Gilliland R, Gill PJ. Incidence and prognosis of Krukenberg tumour in Northern Ireland. *The British journal of surgery*. 1992;79(12):1364-1366.
103. Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. *The New England journal of medicine*. 1995;333(1):32-41.

104. Dantzig PI. Sign of Leser-Trelat. *Archives of dermatology*. 1973;108(5):700-701.
105. Brown J, Winkelmann RK. Acanthosis nigricans: a study of 90 cases. *Medicine*. 1968;47(1):33-51.
106. Susano R, Caminal L, Ferro J, Rubiales A, de Lera J, de Quiros JF. [Microangiopathic hemolytic anemia associated with neoplasms: an analysis of 5 cases and a review of the literature]. *Revista clinica espanola*. 1994;194(8):603-606.
107. Wakashin M, Wakashin Y, Iesato K, et al. Association of gastric cancer and nephrotic syndrome. An immunologic study in three patients. *Gastroenterology*. 1980;78(4):749-756.
108. Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood*. 2007;110(6):1723-1729.
109. Poveda F, Gonzalez-Garcia J, Picazo ML, et al. Systemic polyarteritis nodosa as the initial manifestation of a gastric adenocarcinoma. *Journal of internal medicine*. 1994;236(6):679-683.
110. Graham DY, Schwartz JT, Cain GD, Gyorkey F. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. *Gastroenterology*. 1982;82(2):228-231.
111. Karita M, Tada M. Endoscopic and histologic diagnosis of submucosal tumors of the gastrointestinal tract using combined strip biopsy and bite biopsy. *Gastrointestinal endoscopy*. 1994;40(6):749-753.
112. Wang HH, Jonasson JG, Ducatman BS. Brushing cytology of the upper gastrointestinal tract. Obsolete or not? *Acta cytologica*. 1991;35(2):195-198.
113. Dooley CP, Larson AW, Stace NH, et al. Double-contrast barium meal and upper gastrointestinal endoscopy. A comparative study. *Annals of internal medicine*. 1984;101(4):538-545.
114. Longo WE, Zucker KA, Zdon MJ, Modlin IM. Detection of early gastric cancer in an aggressive endoscopy unit. *The American surgeon*. 1989;55(2):100-104.
115. *American Joint Committee on Cancer Staging of Gastric Cancer, 2017-Definition of Tumor, Nodes, Metastasis [AJCC / UICC 8th edition] 2017.*
116. Kitajima K, Nakajo M, Kaida H, et al. Present and future roles of FDG-PET/CT imaging in the management of gastrointestinal cancer: an update. *Nagoya journal of medical science*. 2017;79(4):527-543.
117. Yan C, Zhu ZG, Yan M, et al. Value of multidetector-row computed tomography in the preoperative T and N staging of gastric carcinoma: a large-scale Chinese study. *Journal of surgical oncology*. 2009;100(3):205-214.
118. Luo M, Lv Y, Guo X, Song H, Su G, Chen B. Value and impact factors of multidetector computed tomography in diagnosis of preoperative lymph node metastasis in gastric cancer: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2017;96(33):e7769.
119. Yan C, Zhu ZG, Yan M, et al. [Value of multidetector-row CT in the preoperative prediction of peritoneal metastasis from gastric cancer: a single-center and

- large-scale study]. *Zhonghua wei chang wai ke za zhi = Chinese journal of gastrointestinal surgery*. 2010;13(2):106-110.
120. Burbidge S, Mahady K, Naik K. The role of CT and staging laparoscopy in the staging of gastric cancer. *Clinical radiology*. 2013;68(3):251-255.
 121. Yoshida S, Tanaka S, Kunihiro K, et al. Diagnostic ability of high-frequency ultrasound probe sonography in staging early gastric cancer, especially for submucosal invasion. *Abdominal imaging*. 2005;30(5):518-523.
 122. Mocellin S, Pasquali S. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasonography (EUS) for the preoperative locoregional staging of primary gastric cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015(2):CD009944.
 123. Willis S, Truong S, Gribnitz S, Fass J, Schumpelick V. Endoscopic ultrasonography in the preoperative staging of gastric cancer: accuracy and impact on surgical therapy. *Surgical endoscopy*. 2000;14(10):951-954.
 124. Meining A, Dittler HJ, Wolf A, et al. You get what you expect? A critical appraisal of imaging methodology in endosonographic cancer staging. *Gut*. 2002;50(5):599-603.
 125. Bhandari S, Shim CS, Kim JH, et al. Usefulness of three-dimensional, multidetector row CT (virtual gastroscopy and multiplanar reconstruction) in the evaluation of gastric cancer: a comparison with conventional endoscopy, EUS, and histopathology. *Gastrointestinal endoscopy*. 2004;59(6):619-626.
 126. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(15):2107-2116.
 127. Chang KJ, Katz KD, Durbin TE, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *Gastrointestinal endoscopy*. 1994;40(6):694-699.
 128. Yun M, Lim JS, Noh SH, et al. Lymph node staging of gastric cancer using (18)F-FDG PET: a comparison study with CT. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2005;46(10):1582-1588.
 129. Kim EY, Lee WJ, Choi D, et al. The value of PET/CT for preoperative staging of advanced gastric cancer: comparison with contrast-enhanced CT. *European journal of radiology*. 2011;79(2):183-188.
 130. Altini C, Niccoli Asabella A, Di Palo A, et al. 18F-FDG PET/CT role in staging of gastric carcinomas: comparison with conventional contrast enhancement computed tomography. *Medicine*. 2015;94(20):e864.
 131. Chen J, Cheong JH, Yun MJ, et al. Improvement in preoperative staging of gastric adenocarcinoma with positron emission tomography. *Cancer*. 2005;103(11):2383-2390.
 132. Kinkel K, Lu Y, Both M, Warren RS, Thoeni RF. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. *Radiology*. 2002;224(3):748-756.
 133. Kawanaka Y, Kitajima K, Fukushima K, et al. Added value of pretreatment (18)F-FDG PET/CT for staging of advanced gastric cancer: Comparison with contrast-enhanced MDCT. *European journal of radiology*. 2016;85(5):989-995.

134. Smyth E, Schoder H, Strong VE, et al. A prospective evaluation of the utility of 2-deoxy-2-[(18) F]fluoro-D-glucose positron emission tomography and computed tomography in staging locally advanced gastric cancer. *Cancer*. 2012;118(22):5481-5488.
135. Wang Z, Chen JQ. Imaging in assessing hepatic and peritoneal metastases of gastric cancer: a systematic review. *BMC gastroenterology*. 2011;11:19.
136. Stahl A, Ott K, Weber WA, et al. FDG PET imaging of locally advanced gastric carcinomas: correlation with endoscopic and histopathological findings. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2003;30(2):288-295.
137. Kim SK, Kang KW, Lee JS, et al. Assessment of lymph node metastases using 18F-FDG PET in patients with advanced gastric cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2006;33(2):148-155.
138. Mukai K, Ishida Y, Okajima K, Isozaki H, Morimoto T, Nishiyama S. Usefulness of preoperative FDG-PET for detection of gastric cancer. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2006;9(3):192-196.
139. Kawamura T, Kusakabe T, Sugino T, et al. Expression of glucose transporter-1 in human gastric carcinoma: association with tumor aggressiveness, metastasis, and patient survival. *Cancer*. 2001;92(3):634-641.
140. Simon M, Mal F, Perniceni T, et al. Accuracy of staging laparoscopy in detecting peritoneal dissemination in patients with gastroesophageal adenocarcinoma. *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*. 2016;29(3):236-240.
141. Leake PA, Cardoso R, Seevaratnam R, et al. A systematic review of the accuracy and indications for diagnostic laparoscopy prior to curative-intent resection of gastric cancer. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2012;15 Suppl 1:S38-47.
142. Lai IR, Lee WJ, Huang MT, Lin HH. Comparison of serum CA72-4, CEA, TPA, CA19-9 and CA125 levels in gastric cancer patients and correlation with recurrence. *Hepato-gastroenterology*. 2002;49(46):1157-1160.
143. Mihmanli M, Dilege E, Demir U, Coskun H, Eroglu T, Uysalol MD. The use of tumor markers as predictors of prognosis in gastric cancer. *Hepato-gastroenterology*. 2004;51(59):1544-1547.
144. Kochi M, Fujii M, Kanamori N, et al. Evaluation of serum CEA and CA19-9 levels as prognostic factors in patients with gastric cancer. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2000;3(4):177-186.
145. Takahashi Y, Takeuchi T, Sakamoto J, et al. The usefulness of CEA and/or CA19-9 in monitoring for recurrence in gastric cancer patients: a prospective clinical study. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2003;6(3):142-145.

146. Liu X, Cheng Y, Sheng W, et al. Clinicopathologic features and prognostic factors in alpha-fetoprotein-producing gastric cancers: analysis of 104 cases. *Journal of surgical oncology*. 2010;102(3):249-255.
147. Verdecchia A, Mariotto A, Gatta G, Bustamante-Teixeira MT, Ajiki W. Comparison of stomach cancer incidence and survival in four continents. *European journal of cancer*. 2003;39(11):1603-1609.
148. Petrelli F, Ghidini M, Barni S, et al. Prognostic Role of Primary Tumor Location in Non-Metastatic Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of 50 Studies. *Annals of surgical oncology*. 2017;24(9):2655-2668.
149. Bria E, De Manzoni G, Beghelli S, et al. A clinical-biological risk stratification model for resected gastric cancer: prognostic impact of Her2, Fhit, and APC expression status. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2013;24(3):693-701.
150. Perlaza P, Ortin J, Pages M, et al. Should 18F-FDG PET/CT Be Routinely Performed in the Clinical Staging of Locally Advanced Gastric Adenocarcinoma? *Clinical nuclear medicine*. 2018;43(6):402-410.
151. Park K, Jang G, Baek S, Song H. Usefulness of combined PET/CT to assess regional lymph node involvement in gastric cancer. *Tumori*. 2014;100(2):201-206.
152. Lim JS, Kim MJ, Yun MJ, et al. Comparison of CT and 18F-FDG pet for detecting peritoneal metastasis on the preoperative evaluation for gastric carcinoma. *Korean journal of radiology*. 2006;7(4):249-256.
153. Cayvarli H, Bekis R, Akman T, Altun D. The Role of 18F-FDG PET/CT in the Evaluation of Gastric Cancer Recurrence. *Molecular imaging and radionuclide therapy*. 2014;23(3):76-83.
154. Kim JH, Heo SH, Kim JW, et al. Evaluation of recurrence in gastric carcinoma: Comparison of contrast-enhanced computed tomography and positron emission tomography/computed tomography. *World journal of gastroenterology*. 2017;23(35):6448-6456.