TÜRKİYE CUMHURİYETİ

ANKARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

YENİ TANI KONULMUŞ MİDE KANSERLİ HASTALARIN PRİMER EVRELEMESİNDE 18F- FDG PET/BT'NİN ROLÜ

Dr. Mustafa FİLİK

NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. K.METİN KIR

ANKARA

2012

ÖNSÖZ

Nükleer Tıp Uzmanlık eğitimim süresince bana her türlü desteği sağlayan başta tez danışmanı hocam Prof.Dr.K.Metin KIR olmak üzere, Prof.Dr.Gülseren ARAS, Prof.Dr.Erkan İBİŞ, Prof.Dr.N.Özlem KÜÇÜK, Yrd.Doç.Dr.Elgin ÖZKAN'a,

Destekleri ile çalışmayı güçlendiren sayın Prof.Dr.Hikmet AKGÜL ve Uzm.Dr.Bülent AKSEL'e

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmalarım esnasında desteklerini ve arkadaşlıklarını her zaman gösteren başta Uzm.Dr.Çiğdem SOYDAL ve Uzm.Dr.Mine ARAZ olmak üzere Dr.Sudebah SOBHANI, Dr.Evrim BALİ ATAŞ, Dr.Masoud KHALILZADEHPOSHTGOL, Dr.Emrah ARSLANTAŞ ve tüm nükleer tıp çalışanlarına,

Ayrıca destekleri ile yanımda olan eşime ve aileme teşekkür ederim.

Dr.Mustafa FİLİK

İÇİNDEKİLER

Önsöz		**ii**
İçindekiler		**iii**
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini		**vi**
Şekiller Dizini		**viii**
Tablolar Dizini		**x**
1.	**GİRİŞ**	**1**
2.	**GENEL BİLGİLER**	**2**
2.1	**Mide Anatomisi**	**2**
2.1.1	**Midenin Arterleri**	**4**
2.1.2	**Midenin Venleri**	**7**
2.1.3	**Midenin Lenfatik Sistemi**	**8**
2.1.4	**Midenin İnnervasyonu**	**13**
2.2	**Mide Kanserinin Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri**	**13**
2.2.1	**Epidemiyoloji**	**13**
2.2.2	**Etyoloji ve Risk Faktörleri**	**15**
2.2.3	**Prekanseröz Lezyonlar**	**17**
2.3	**Patoloji ve Biyoloji**	**20**
2.3.1	**Displazi**	**20**
2.3.2	**Histolojik Tipler**	**21**
2.3.3	**Erken Evre Mide Kanseri**	**22**
2.3.4	**Grade**	**23**
2.3.5	**Nadir Tümörler**	**24**
2.4	**Mide Kanserinin Yayılım Şekilleri**	**26**
2.4.1	**Direkt Yayılım**	**26**
2.4.2	**Peritoneal Yayılım**	**26**

2.4.3 Hematojen Yayılım 26
2.4.4 Lenfatik Yayılım 26
2.5 Mide kanserinin Klinik Özellikleri ve Tanısı 27
2.5.1 Belirti ve Bulgular 27
2.5.2 Tanı 28
2.6 Mide Kanserinde Evreleme Sistemi 31
2.6.1 TNM Sınıflaması 32
2.6.2 Evreleme Yöntemleri 35
2.7 Mide Kanserinde Tedavi 36
2.7.1 Genel Tedavi Yaklaşımı 36
2.7.2 Güncel Tedavi Yaklaşımları 37
2.7.3 Cerrahi 37
2.7.4 Kemoterapi 40
2.7.5 Kemoradyoterapi 41
2.7.6 Cerrahi Öncesi Kemoterapi 41
2.7.7 Cerrahi Öncesi Kemoradyoterapi 41
2.7.8 İntraperitoneal Kemoterapi 42
2.8 Mide Kanseri Tanı ve Evrelemesinde 18F-FDG PET/BT 42

3.GEREÇ ve YÖNTEM 43

3.1 Hastalar 43

3.2 18F-FDG PET-BT Görüntüleme 44

3.3 Görüntü Değerlendirilmesi 44

3.4 Verilerin Analizi 45

3.5 İstatistiksel Analiz 45

4.BULGULAR 46

4.1 Hastalar 46

4.2 BT **49**

4.3 18F-FDG PET/BT **49**

4.4 18FDG-PET/BT ile BT Sonuçlarının Histopatolojik Bulgular ile Karşılaştırılması **52**

4.5 Organ Metastazlarının Değerlendirilmesi **54**

5.TARTIŞMA **58**

6. SONUÇLAR **61**

ÖZET **62**

SUMMARY **65**

KAYNAKLAR **67**

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

18F- FDG: Flor 18 Florodeoksiglukoz

A: Arteria

AJCC: Amerikan Birleşik Kanser Komitesi

AICR: Amerikan Kanser Araştırma Enstitüsü

BT: Bilgisayarlı Tomografi

EMK: Erken Evre Mide Kanseri

EUS: Endoskopik Ultrasonografi

GLUT-1: Glukoz Transporter – 1

JGES: Japon Gastroenterolojik Endoskopik Cerrahi Derneği

JRGC: Japon Mide Kanseri Araştırma Derneği

İPK: İntraperitoneal Kemoterapi

KT: Kemoteapi

Lig: Ligamentum

LUS: Laparoskopik Ultrasonografi

mCi: Miliküri

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NCCN: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı

NPD: Negatif Prediktif Değer

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

PPD: Pozitif Prediktif Değer

RT: Radyoterapi

SUVmax: Maksimum standardize edilmiş uptake değeri.

TYH: Taşlı yüzük hücre

UICC: Uluslararası Kanser Savaş Birliği

WCRF: Dünya Kanser Araştırma Fonu

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2. 1: Terminal özofagus, mide ve proksimal duodenumun dış yüzey alanları.

Şekil. 2.2: Midenin arterleri.

Şekil.2.3: Midenin bölgesel lenfatik akımının şematik görünümü.

Şekil.2.4: Perigastrik Lenf Bezleri.

Şekil.2.5: Perivasküler lenf bezleri.

Şekil 4.1: Cerrahi sonrası histopatolojik inceleme sonuçlarına göre histopatolojik alt tipler.

Şekil4.2: Histopatolojik alt tiplere göre primer lezyonda ve lenf nodlarında ortalama SUVmax.

Şekil 4.3: Taşlı yüzük hücreli karsinom tanısı ile 18F-FDG PET-BT yapılan 32 yaşında erkek hastanın BT, füzyon PET-BT ve MIP görüntülerinde, mide distal kesiminde (SUVmax:6.5) patolojik 18F-FDG tutulumu izlendi. Hastanın ameliyat sonrası histopatolojik incelemesinde lenf nodlarında ve peritonda metastaz saptandı (Evre T4N2M1).

Şekil 4.4: Endoskopik biyopsi sonrası az differansiye adenokarsinom tanısı alan ve ameliyat sonrası histopatoloji sonucu rezidü tümör bulundurmayan intestinal metaplazili kronik atrofik gastrit olarak raporlanan 49 yaşında kadın hastanın BT, füzyon PET-BT, PET görüntülerinde midede (SUVmax:6.5) patolojik 18F-FDG tutulumu(Evre T0N0M0).

Şekil 4.5: Müsinöz ve taşlı yüzük hücre differansiyasyon alanları bulunan adenokarsinom tanılı 58 yaşında erkek hastanın BT, füzyon PET-BT ve PET görüntülerinde midede (SUVmax:12.4), sol böbrek ön kesimine doğru uzanan yumuşak doku yapılanmasında (SUVmax:10.5), perigastrik ve çölyak lenf

nodlarında (SUVmax:8.7) patolojik 18F-FDG tutulumu. Ameliyat sonrası histopatolojik incelemede lenf nodu metastazı ve peritoneal infiltrasyon saptandı (EvreT4N2M1).

Şekil 4.6. Endoskopik biyopsi sonucu adenokarsnom olarak raporlanan 59 yaşında erkek hastanın BT, füzyon PET-BT ve PET görüntülerinde midede (SUVmax:12.6), küçük kurvaturda mide duvarına komşu nodüler lezyonda (SUVmax:3.5) patolojik 18F-FDG tutulumu izlendi. Laparotomide karaciğerde metastatik lezyon saptanan hastanın wedge rezeksiyonu histopatolojik incelemesinde adenokarsinom metastazı saptandı.

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo:2.1: Mide Kanserinin Evrelemesi.

Tablo 4.1: Hastaların tanımlayıcı özellikleri, BT ve 18 F-FDG PET/BT bulguları.

Tablo4.2: Midede primer tümör, 18F-FDG PET/BT ile YN olarak değerlendirilen hastalar.

Tablo4.3. Primer Tümör ve lenf nodu metastazının 18F-FDG PET-BT ve BT ile saptanma oranları.

Tablo 4.4. Lenf nodlarının değerlendirilmesinde 18F-FDG PET/BT ile histopatoloji sonuçlarını karşılaştırılması.

Tablo 4.5. Lenf nodu metastazının saptanmasında BT ve 18F-FDG PET/BT'nin duyarlılık, özgüllük, doğruluk, NPD ve PPD.

1.GİRİŞ

Yeni tanı alan kanser vakalarının yaklaşık %8'ini oluşturan mide kanseri tüm dünyada ensık görülen kanserlerden biridir ve kansere bağlı ölüm nedenleri arasında akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Son yıllarda mide kanseri insidansında tüm dünyada hızlı bir düşüş izlenmektedir. H.pylori, diyet ve çevresel risk faktörlerinin bilincine varılması, insidansdaki bu düşüşün nedenlerinden bazılarıdır. İnsidansdaki azalmaya rağmen, her yıl yeni vaka sayısı dünya nüfusunda yaşlanmaya bağlı olarak artmaktadır. Ayrıca, son yıllarda insidansdaki düşüş trendi sonlanmış ve genç hastalarda artmaya başlamıştır. Bu yüzden, mide kanseri yakın gelecekte önemli bir kansere bağlı ölüm nedeni olmaya devam edecektir.

Mide kanserinin tedavisinde, cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi gibi multipdisipliner bir tedavi uygulanmaktadır. Bununla birlikte, mide kanserinin tedavisinde cerrahi yöntem tek küratif tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir. Mide kanserinde cerrahinin primer amacı ise gastrektomi ve lenfadenektomi ile geride makroskopik ve mikroskopik malign tümöral dokunun bırakılmamasıdır. Cerrahi öncesi evrelemede, toraks, abdomen ve pelvik BT rutin olarak kullanılan konvansiyonel görüntüleme yöntemidir. BT'nin primer lezyon invazyonunun değerlendirilmesinde tanısal doğruluğu hastalığın progresyonu ile artmaktadır. BT'de saptanan lenf nodları, 10 mm'den büyükse metastatik olarak yorumlanmaktadır. Ancak, büyümüş bütün lenf nodları tümör hücresi içermeyebileceğinden, metastatik lenf nodlarının enflamatuar lenf nodlarından ayrımı BT ile mümkün değildir. Aynı şekilde küçük volümlü peritoneal metastazların ve 1cm'den küçük karaciğer metastazlarının çoğunun saptanmasında BT yetersiz kalmaktdadır. Endoskopik ultrasonografi (EUS), primer tümörün invazyonunu belirlemede BT'den daha üstündür. EUS ile metastatik lenf nodları saptanabilmektedir ancak bu lenf nodları sadece mide duvarında lokalize lenf nodlarıdır.

18F-FDG PET, doku perfüzyonunu, metabolik aktivitesini ve canlılığını gösteren ve kantitatif hesaplamalara imkan sağlayan non-invaziv bir fonksiyonel görüntüleme yöntemidir. PET'in anatomik ve morfolojik bilgi sağlayan radyolojik

görüntüleme yöntemlerinden en önemli farkı metabolik ve fonksiyonel bir görüntüleme yöntemi olmasıdır. Üst gastrointestinal sistem malignitelerinde görüntüleme yöntemi olarak 18F-FDG PET/BT'nin rolü son on yılda önemli ölçüde artmıştır. Özofagus kanserlerinde 18F-FDG PET/BT'nin prognostik değeri ve KT yanıtının değerlendirilmesindeki rolü gösterilmiştir.

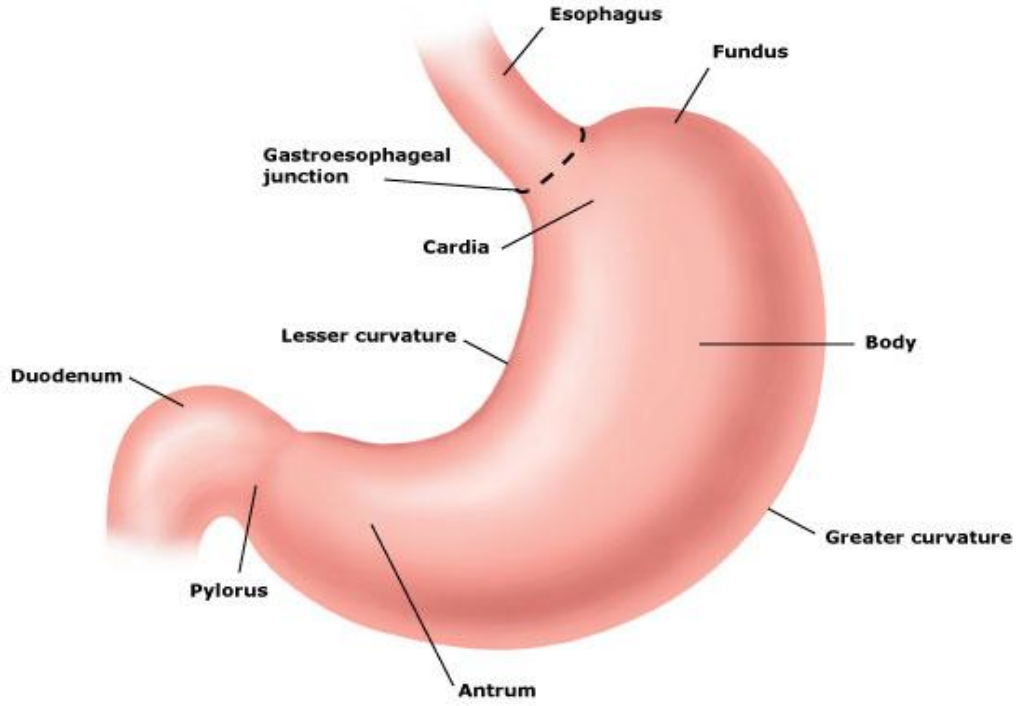
Bu çalışmada amaç, endoskopik biyopsi ile mide kanseri tanısı alan hastaların cerrahi öncesi evrelemesinde 18F-FDG PET-BT'nin rolünün araştırılması, evrelemede rutinde kullanılan BT ile karşılaştırılması ve 18F-FDG tutulumunu etkileyen parametrelerin değerlendirilmesidir.

2.GENEL BILGILER

2.1 Mide Anatomisi[1,2]

Mide, sindirim sisteminin en geniş parçasıdır ve özofagus ile duodenum arasında yer alır. Üst abdomende, sol üst kadrandan aşağıya doğru sağa, epigastrik, umblikal ve sol hipokondriak alana uzanım gösteren alanda yer alır.

Mide dış yüzeyinden rastgele çizilen hatlarla, fundus, korpus, pilorik antrum ve pilor bölümlerine ayrılır (Şekil 2.1). Fundus, kardiyak orifisin sol tarafında yukarı doğru bir kubbe oluşturur ve diyaframın sol kubbesi ile devamlılık gösterir. İnsisura kardiyakadan büyük kurvatura çizilen yatay bir çizgiden yukarı doğru uzanır. Korpus, fundus ile insisura angularis arasında kalan midenin en büyük bölümüdür. İnsisura angularisten büyük kurvatura çizilen bir hat gövdenin alt sınırını belirler. Pilorik antrum, insisura angularisten geçen hat ile pilör arasında kalan alandır. Mideden duodenuma geçiş bölgesi ise pilordur. Pilor kanalının sonunda bulunan pilorik sfinkter, mide içeriğinin duodenuma geçişini kontrol eder.



Şekil 2. 1.Terminal özofagus, Mide ve proksimal duodenumun dış yüzey alanları.

Mide iki kurvaturdan oluşmaktadır. Küçük kurvatur, kardiyak ve pilorik orifis arasında uzanır ve midenin medial kenarını oluşturur. Küçük kurvatura omentum minusun hepatogastrik ligamenti tutunur. Omentum minusun mideye tutunan kısmında ve iki yaprağı arasında sağ ve sol gastrik damarlar seyreder.

Büyük kurvatur, küçük kurvaturdan 4-5 kat daha uzundur. Midenin fundusu ile abdominal özofagusun lateral kenarı arasında bulunan insisura kardiyakadan başlar. Yukarı, posterolateral ve sola doğru kıvrım oluşturur. Fundusun apeksi, yaklaşık sol 5. interkostal aralıkta yer alır. Bu seviyeden inferior ve anteriora uzanarak sola doğru hafif konveksite oluşturur. Supin pozisyonda 10.kostal kartilaj düzeyinde mediale dönerek pilorda sonlanır. Büyük kurvatur lateraline gastrosplenik ligament ve gastroepiploik damarları içeren omentum majus tutunur.

Midenin anterior ve posterior olmak üzere iki yüzü vardır. Midenin yüzleri, normal doluluk durumunda öne ve arkaya, kontraksiyon durumunda ise kısmen yukarı ve aşağı bakar.

Anterior yüz periton ile kaplıdır. Sol üst kısmı diyafram aracılığı ile sol akciğerin tabanı, kalp, 7, 8, 9. kostalar ve bunlar arasında kalan interkostal aralıklarla

komşuluk yapar. Sağ bölümü, karaciğerin sağ ve kuadat lobu ve karın önduvarı ile komşuluk yapar. Transvers kolon, mide boş olduğu zaman, karın ön duvarı ile mide arasına girerek ön yüzünün alt bölümü ile komşuluk yapar.

Posterior yüz de periton ile kaplıdır ve bursa omentalisin ön duvarının alt kısmını oluşturur. Bu yüz diyafram, dalak, sol surrenal bez, sol böbreğin üst kısmı, pankreas, sol kolon fleksurası ve transers mezokolon ile komşudur.

Midenin kardiyak ve pilörik olmak üzere iki orifisi vardır. Kardiyak orifis özofagusun mideye açıldığı yerdir. Torakal 11. vertebra düzeyinde, 7.kostal kartilaj arkasında orta hattın solunda yer alır. Abdominal özofagus, kardiyak orifisle devam eder ve sağda küçük kurvatur, solda büyük kurvatur ile devamlılık gösterir. Kardiyak orifisle ilgili anatomik olarak belirgin bir sfinkter yoktur.

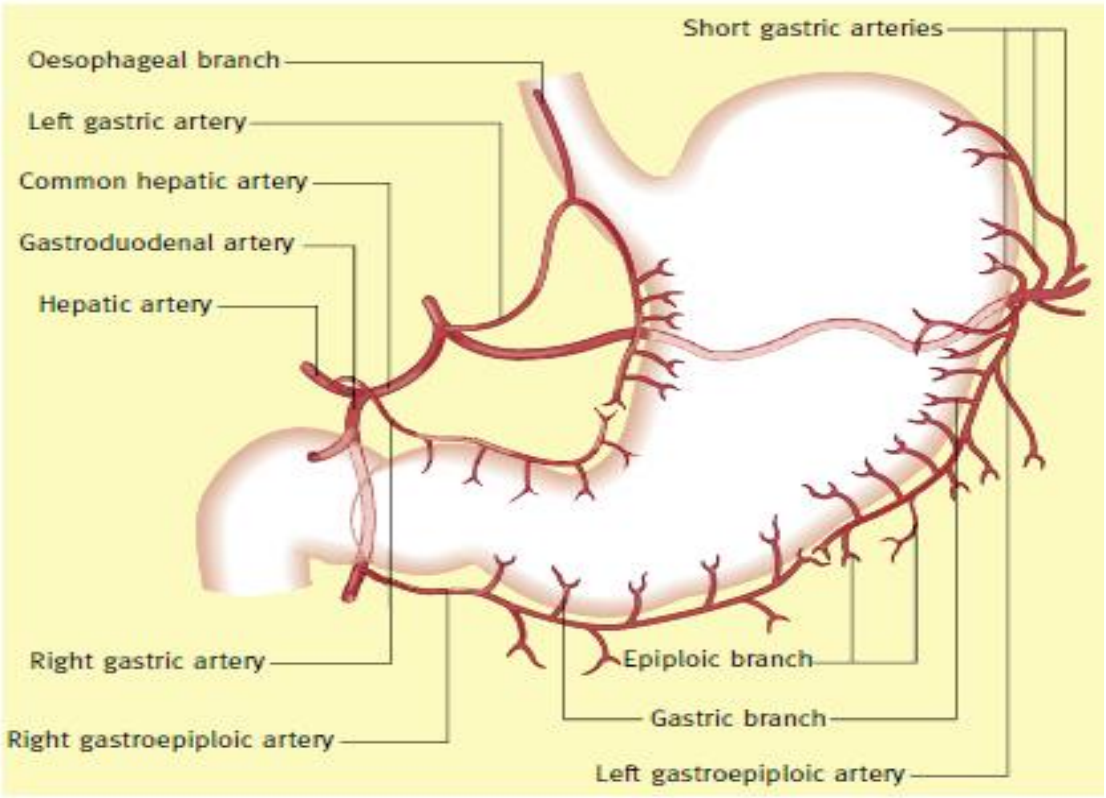
Pilorik orifis, midenin duodenuma açıldığı yerdir ve supin pozisyonda ve mide boş iken transpilorik düzlemde orta hattın sağına doğru 1-2 cm uzanır. Pilorik sfinkter, sirküler gastrik kas ile longitudinal fibrillerin içiçe geçmesi ve belirgin kalınlaşması ile oluşmuş bir musküler halkadır. Mide yüzeyi üzerinde sirküler pilorik daralma genellikle pilorik sfinkterin lokalizasyonunu gösterir.

2.1.1. Midenin Arterleri

Midede diğer damarların intramural anastomozları olmasına rağmen, arterial kanlanması ağırlıklı olarak turunkus çölyakustan sağlanır. Sol gastrik arter direk olarak turunkus çölyakustan köken alır. Splenik arter, kısa gastrik arterin yanısıra sol gastroepiploik arter ve bazen posterior gastrik artere dal verir. Hepatik arter,sağ gastrik artere ve sağ gastroepiploik arter dallarını veren gastroduodonal artere dal verir (Şekil 2.2).

Sol gastrik arter (a.gastrica sinistra) çölyak turunkusun en küçük dalıdır**.** Çapı ortalama 3- 5 mm olup midenin en kalın arteridir. Sol gastrik arter çıkışından sonra öne, yukarı ve sola doğru giderek kardiya hizasında mideye ulaşır. Burada kardiyaözofagial dalını verir ve küçük kurvatura paralel giderek sağ gastrik arterle anastomoz yapar. Seyri boyunca midenin ön ve arka yüzüne dağılan dallar verir. Sol gastrik arter; alt özofagus, kardiya, midenin ön ve arka yüzünü besler**.**

Kısa gastrik arterler (*aa. gastricæ breves; vasa brevia)* Kısa gastrik arterleri neyin oluşturduğunu tanımlayan evrensel olarak kabul edilmiş bir görüş yoktur. Ancak, pratik olarak splenik arter düzeyinin üstünde midenin fundusunu besleyen damarlar olarak tanımlanırlar. Kısa gastrik arterlerin sayıları değişkendir ve genellikle 5 ile 7 arasındadır. Splenik arter, splenik arter dalları ya da sol gastroepiploik arterin proksimalinden çıkarlar. Gastrosplenik ligament içinden geçerek midenin kardiyak orifis ve fundusunu beslerler. Sol gastrik ve sol gastroepiploik arterlerin dalları ile anastomoz yaparlar.



Şekil. 2.2. Midenin arterleri.

Sol Gastroepiployik Arter Sol gastroepiployik arter, splenik arterin en geniş dalıdır. Splenik hilusa yakın yerden çıkar ve gastrosplenik ligament tabakaları içinde anterioinferiora doğru ilerleyerek üst gastrokolik omentum içine uzanır. Büyük kurvatura yakın periton tabakaları arasında seyrederek sağ gastroepiploik arterle

anastomoz yapar. Gastrosplenik ligament ile gastrokolik omentum yoluyla midenin fundus ve gövdesine dallarını verir. Damarın seyri boyunca kaynaklanan epiploik dallar, gastrokolik omentum tabakaları arasından geçerek omentum majusa ulaşır. Özellikle büyük epiploik dal, sıklıkla sol gastroepiploik arterin başlangıcına yakın bir noktadan köken alır ve omentumun lateral yarısının beslenmesini sağlar.

Posteriror Gastrik Arter Ayrı bir posterior gastrik arter olarak görülebilir. Mide gövdesinin arka orta kesiminde splenik arterden kaynaklanır. Midenin fundusuna doğru ilerleyerek, gastrofrenik kıvrım düzeyinde midenin posterior yüzeyine ulaşır.

Sağ Gastrik Arter Sağ gastrik arter hepatik arterden kaynaklanır. Başlangıçta pilora doğru seyreder. Daha sonra küçük kurvatur boyunca sola ve yukarı doğru devam ederek sol gastrik arterle anastomoz yapar. Seyri boyunca ön ve arka dallara ayrılarak duodenum birinci bölümünü, midenin alt kısmının ön ve arka tarafını besler. Sağ gastrik arterin köken aldığı arterler sıklıkla değişkenlik göstermektedir: en yaygın ana hepatik, sol hepatik, gastroduodenal ya da supraduodenal arterlerden köken almaktadır.

Gastroduodenal Arter Gastroduodenal arter, duodenumun birinci parçasının üst arka kesiminde ana hepatik arterden köken alır. Duodenumun birinci kısmının alt sınırında sağ gastroepiploik ve superior pankreatiokoduodenal arterlere dal verir.

Sağ Gastroepiploik Arter Sağ gastroepiploik arter duodenum birinci bölümü arkasında, pankreas başının önünde gastroduodenal arterden köken alır. Gastrokolik omentumun tabakaları arasından geçerek, pilorun inferioruna doğru uzanır. Daha sonra büyük kurvatur boyunca uzanıp, sol gastroepiploik arterle anastomoz yaparak sonlanır. Sağ gastroepiploik arter, antrumun ön ve arka yüzleri ile gövdenin alt kesimini besler. Epiploik dallar aşağıda omentum majusa ulaşır ve duodenumun birinci parçasının inferiorunun kanlanmasına katkı sağlar.

Midenin Arteriyel Anastomozları Torasik aortadan köken alan özofagiyal arterlerle aralarında bir anastomoz vardır ve kardiyak orifis bölgesinde fundusun kanlanmasını sağlar. Pilorik orifiste duodenumun kanlanmasını sağlayan geniş damar ağı, superior mesenterik arterden köken alan damarlarla pilorik damarlar arasında anastomozlara olanak verir. Midenin kanlanmasını sağlayan ana damarlar büyük kurvatur

çevresinde ve serozal yüzlerde geniş arteriyel anastomozlar oluşturular. Sağ ile sol gastroepiploik arterler arasında büyük kurvatur boyunca ve sağ ve sol gastrik arterler arasında ise küçük kurvatur boyunca anastomozlar oluşur. Ayrıca fundus bölgesinde kısa gastrik arterler ile sol gastrik arterler arasında ve antrumda sağ gastrik arterlerle sağ gastroepiploik arterler arasında anastomozlar oluşmaktadır. Ek olarak intramusküler, submukozal ve mukozal düzeylerde geniş serozal anastomozlar bulunmaktadır. Midenin zengin arteriyel beslenmesi, fizyolojik fonksiyonun devamı için gerekli yüksek mukozal kan akımını sağlar. Bu yüzden birden fazla arteriyel kan akımı engellense dahi beslenmesi bozulmaz ve iskemi gelişmez.

2.1.2. Midenin Venleri

Mideyi drene eden venler sonunda portal vene boşalırlar. Zengin bir submukozal ve intramural venöz ağ, eşlik ettiği arterle adlandırılan venleri oluşturur ve bazıları direk portal vene drene olmakla birlikte splenik ya da superior mezenterik venlere drene olurlar.

Kısa gastrik venler Dört ya da beş kısa gastrik ven, midenin fundusu ve büyük kurvaturun üst parçasını drene ederek splenik ven ya da onun büyük dallarından birine boşalırlar.

Sol Gastroepiploik Ven Sol gastroepiploik ven mide korpusunu anterior ve posterior yüzleri ile multpl dalları ile bitişik omentumu drene eder. Gastrokolik omentum tabakaları arasında büyük kurvatur boyunca ilerleyerek gastrosplenik ligament içindeki splenik vene drene olur.

Sağ Gastroepiploik Ven Sağ gastroepiploik ven omentum majusu, midenin antrumunu ve korpusun distalini drene eder. Gastrokolik omentumun üst kısmında mediale, büyük kurvaturun inferioruna geçer. Pilorik sfinkterin hemen proksimalinde posteriora geçerek pankreas boynunun altında superior mezenterik vene dökülür. Sağ gastroepiploik ven, süperior mezenterik vene giriş yeri yakınında süperior pankreatikoduodenal veni alır.

Sol Gastrik Ven Sol gastrik ven mide korpusu üst kesimini ve fundusunu drene eder. Küçük kurvatur boyunca yukarı doğru çıkarak birçok alt özofagus venlerini aldığı

özofagus girişine kadar uzanır. Duodenumun birinci parçasının üst sınırı düzeyinde direk portal vene dökülür.

Sağ Gastrik Ven Sağ gastrik ven küçüktür ve küçük kurvatur boyunca soldan sağa doğru ilerler. Duodenumun birinci parçası düzeyinde direk portal vene dökülür. Pilorik açıklık düzeyinde pilorun anteriorundan yukarı çıkarken pilörik venleri alır.

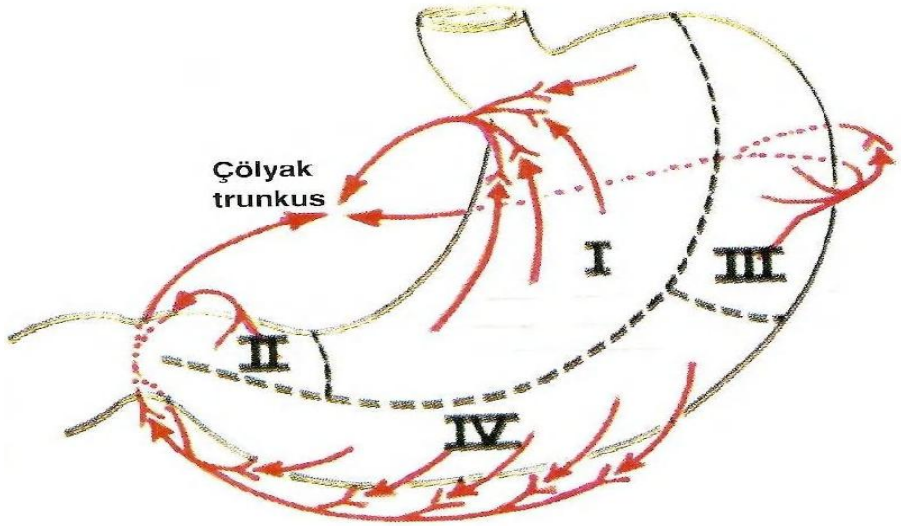
Posterior Gastrik Venler Bazen multipl küçük damarlar şeklinde ayrı posterior gastrik venler görülebilir. Midenin posterior yüzey orta kesiminde posterior gastrik arter eşlik eder ve splenik vene dökülür.

2.1.3 Midenin Lenfatik Sistemi

Mide, üst abdomenin diğer viseral organlarının lenfatik drenajı ile bağlantılı zengin bir lenfatik dolaşıma sahiptir. Midenin lenfatik akımının bölgesel dağılımını anlamak amacıyla mide 4 bölgeye ayrılmaktadır (Şekil 2.3). Kardiya ve korpusun medial yarısının lenfatikleri sol gastrik arter çevresindeki lenf bezlerine, antrum ve pilorun küçük kurvatur tarafının lenfatikleri sağ gastrik arter çevresindeki lenf bezlerine, korpusun alt dış yarısının lenfatikleri sağ gastroepiploik lenf bezlerine, korpusun üst kısmı ve fundusun lenf bezleri sol gastroepiploik lenf bezlerine akar. Bu dört grup lenf bezlerinin akımı çölyak lenf bezlerinde toplanır. Ancak midenin yaygın submukozal lenf ağı nedeniyle midenin herhangi bir yerindeki kanser, hem mide duvarında tümörün uzağına direkt yayılabilir hem de midenin herhangi bir bölgesindeki lenf bezine metastaz yapabilir. Bu nedenle, mide kanserinin küratif lenf bezi disseksiyonunu anlamak için, lenf bezlerinin yeri bölgelerine göre tek tek tarif edilmiştir.

1.Perigastrik Lenf Bezleri Perigastrik lenf bezleri N1 grubu olarak adlandırılmaktadır. Bunlar Japon literatürüne göre 1 'den 6'ya kadar olan lenf bezleridir (Şekil 2.4).

***Sağ parakardiyal lenf bezleri* (1):** Kardiyanın sağ tarafındaki lenf bezleridir. Sol gastrik arterin kardiyoözofagiyal dalının çıkış yerinden özofagiyal hiyatusa kadar olan bölgede bulunurlar.



Şekil.2.3. Midenin bölgesel lenfatik akımının şematik görünümü

***Sol parakardiyal lenf bezleri* (2):**Kardiyanın sol tarafında bulunan ve inferiyor frenik arterin kardiyoözofagiyal dalı etrafında yerleşen lenf bezleridir.

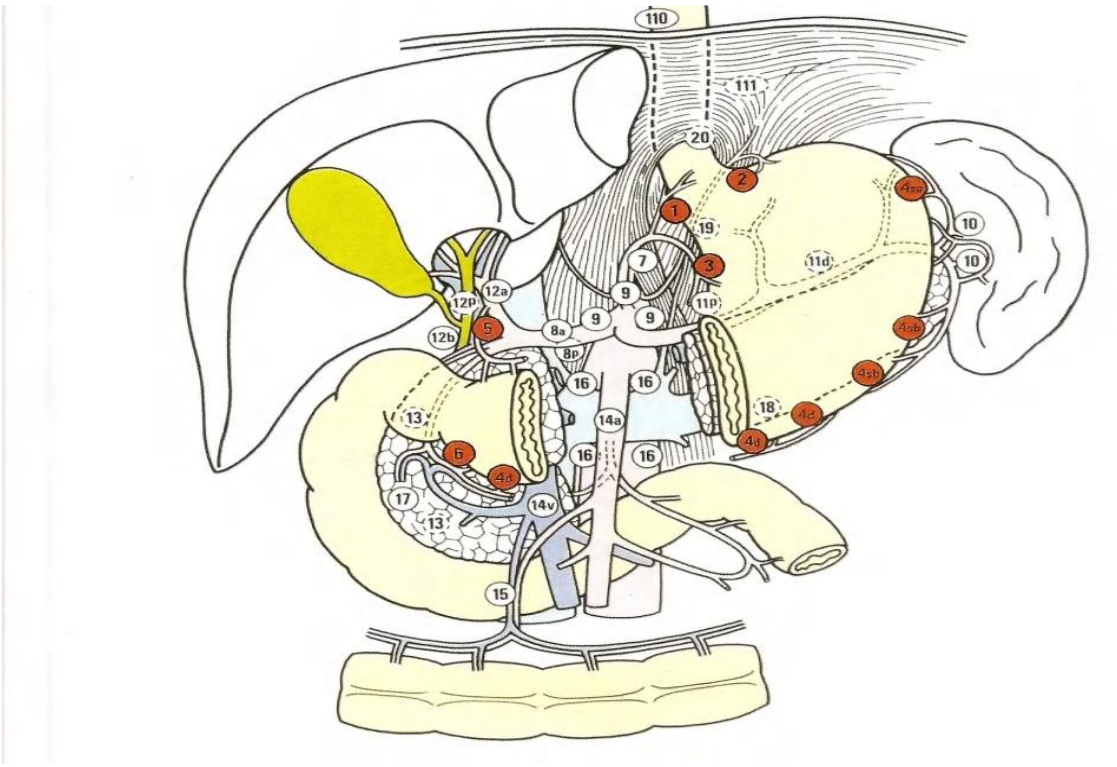
***Küçük kurvatur lenf bezleri* (3):** Küçük kurvaturda bulunan, sol gastrik arterin mideye giden dalları ile sağ gastrik arterin mideye giden dalları çevresindeki lenf bezleridir.

***Büyük kurvatur lenf bezleri* (4):** Kısa gastrik damarlar, sol gastroepiployik arter ve sağ gastroepiployik arterin pilorik dalının distalinde kalan bölgede yerleşik lenf bezleridir. Büyük kurvatur lenf bezleri Japon literatürüne göre kısa gastrik damarlar çevresindekiler 4sa, sol gastroepiployik arter çevresindekiler 4sb ve sağ gastroepiployik arter çevresindekiler 4d olarak adlandırılmaktadır.

***Suprapilorik lenf bezleri* (5):** Sağ gastrik arterin kökündeki ve mideye giden birinci dalı çevresindeki lenf bezleridir.

***İnfrapilorik lenf bezleri* (6):** Pilorun büyük kurvatur tarafında sağ gastroepiploik arterin kökündeki ve pilorik dalı çevresindeki lenf bezleridir.

2. Perivasküler Lenf Bezleri Perivasküler lenf bezleri N2 grubu lenf bezleri olarak adlandırılmaktadır. Bunlar 7'den 11 'e kadar olan lenf bezleridir. (Şekil 2.5)



Şekil.2.4. Perigastrik Lenf Bezleri

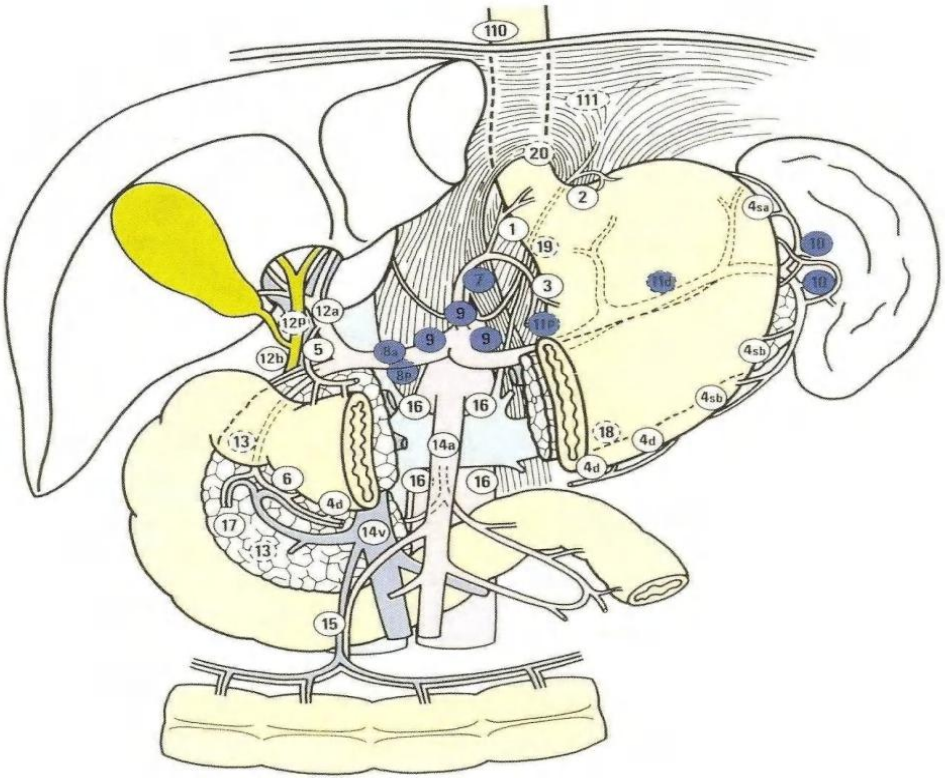
***Sol gastrik arter lenf bezleri* (7):** Sol gastrik arterin kökü ile kardiyoözofagiyal ve distal dallarını verdiği çatallanma yeri arasında olan lenf bezleridir.

***Hepatik arter lenf bezleri* (8):** Ana hepatik arterin çıkış yeri ile gastroduodenal dalını verdiği yer arasında kalan lenf bezleridir. Ana hepatik arterin ön yüzündekiler 8a, arka yüzündekiler ise 8p olarak adlandırılırlar.

***Çölyak lenf bezleri* (9) :**Çölyak trunkusun üzerindeki tüm lenf bezleridir.

***Splenik hilus lenf bezleri* (10):** Dalak hilusundaki lenf bezleridir. Alt polde sol gastroepiploik arterin ilk gastrik dalı, 10 no'lu lenf bezleri ile 4sb lenf bezlerinin sınırını oluşturur.

***Splenik arter lenf bezleri* (11):** Splenik arter çevresindeki lenf bezleridir. Pankreas kuyruğunun sonuna kadar olan lenf bezleri bu gruba dahildir. Çölyak artere yakın olan splenik arterin proksimalindeki lenf bezleri 11p, daha distalde olanlar ise 11d olarak adlandırılmaktadır.



Şekil.2.5. Perivasküler lenf bezleri

3. Midenin Diğer Lenf Bezleri

Perivasküler lenf bezlerinden daha ilerdeki lenf bezleridir. 12, 13, 14, 15 ve 16 no'lu lenf bezlerini kapsar.

Hepatoduodenal ligament lenf bezleri **(12):** Hepatoduodenal ligament içinde bulunan lenf bezleridir. Hepatoduodenal ligament; a. hepatika propriya, koledak ve vena porta olmak üzere üç önemli oluşum içerir. Bu ligamentteki lenf bezleri üç bölgeye ayrılmaktadır. Ligamentin solunda ve hepatik arterin sağ gastrik arteri verdiği kısmın yukarısında kalan lenf bezleri 12a, ligamentin sağ tarafı ve koledokun arkasında kalan lenf bezleri 12b ve portal venin arkasında kalan lenf bezleri 12p olarak adlandırılmaktadır.

Retropankreatik lenf bezleri **(13):** Pankreas başının arka yüzünde, üst ve alt pankreatikoduodenal arterler çevresindeki lenf bezleridir.

Mezenterik kök lenf bezleri **(14):** Mezenterik ven çevresindeki (14v) ve superior mezenterik arter kökü çevresindeki (14a) lenf bezleridir.

Orta kolik arter lenf bezleri **(15):** Transvers mezokolan içindeki lenf bezleridir.

Paraaortik lenf bezleri **(16):** Paraaortik lenf bezleri abdominal aortun çevresinde ve yukarıda aortik hiyatus, sağ tarafta vena kava, sol tarafta spermatik (ovariyan) ven ve en altta aortik bifürkasyon arasında kalan bölgede yerleşik lenf bezleridir. Hiyatus çevresindeki paraaortik lenf bezleri (16a1), çölyak arter ile sol renal ven arasındaki paraaortik lenf bezleri (16a2), sol renal ven ile inferiyor mezenterik arter arasındaki paraaortik lenf bezleri (16b1) ve inferiyor mezenterik arter ile aortik bifürkasyon arasındaki paraaortik lenf bezleri (16b2) olarak adlandırılmaktadır.

2.1.4. Midenin İnnervasyonu

Midenin innervasyonu sempatik ve parasempatik sinirler aracılığıyla olur. Mideyi innerve eden parasempatikler n.vagustan gelirler. Preganglionik sempatikleri 6-9. torakal medulla spinalis segmentlerinden çıkan n.splanknikuslar aracılığı ile pleksus çölyakusa gelir. Bu lifler ganglion (ggl.) çölyakumda nöron değiştirirler. Postganglionik lifleri midenin damarları etrafında ağlar oluşturarak mideye giderler. Parasempatikleri n. vagusun aşağıdaki devamı olan trunkus vagalis anterior ve posteriordan gelir. Bu iki trunkus da a. gastrika sinistra'nın mideye ulaştığı yerde bulunur. Bunlar da organ duvarındaki intramural ganglionlarda nöron değiştirirler**.** Trunkus vagalis anterior, başlıca sol vagustan oluşur ve özefagusun ön yüzünde genellikle tek demet halinde midenin ön yüzüne geçer. Bu yüze dallar vererek küçük kurvatura doğru ve lig. hepatoduodenale içine girer. Burada duodenum ve karaciğere giden dallarına ayrılır. Trunkus vagalis posterior, başlıca sağ vagustan oluşur ve özefagusun arka yüzünden midenin arka yüzüne geçer. Burada pleksus çölyakusa giden dal verdikten sonra, midenin arka yüzüne dallar vererek küçük kurvatur boyunca uzanır. Trunkus vagalis posterior, fleksura koli sinistraya kadar olan bölümde barsaklara ve pankreasa dağılır.

2.2. Mide Kanserinin Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

2.2.1 Epidemiyoloji

Mide kanseri yılda 989 000 yeni vaka ve 738 000 ölümle tüm dünyada en yaygın kanserlerden biridir ve yeni kanser vakalarının %8'ini oluşturmaktadır[3,4].

Mide kanseri 1980'lere kadar kansere bağlı ölümlerin başında gelirken, sonrasında yerini akciğer kanserine bırakmıştır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2003 yılında tüm dünyada en yaygın kanser türleri, akciğer kanseri (%12.3), meme kanseri (%10.4), kolorektal kanserler (%9.4) iken kansere bağlı ölüm nedenleri dikkate alındığında ilk üç sırayı, akciğer (%17.8), mide (%10.4) ve karaciğer (%8.8) kanserleri oluşturmaktadır[5].

Son yıllarda mide kanseri insidansında tüm dünyada hızlı bir düşüş izlenmektedir. İnsidansdaki bu düşüşün bazı nedenleri arasında H.pylori, diyet ve çevresel risk faktörlerinin bilincine varılması olabilir. İnsidansda azalma ilk olarak ABD gibi düşük insidansa sahip ülkelerde izlenirken, Japonya gibi yüksek insidansa sahip ülkelerde düşüş daha yavaştır[6].

İnsidansdaki azalmaya rağmen, her yıl yeni vaka sayısı dünya nüfusunda yaşlanmaya bağlı olarak artmaktadır. Ayrıca, son yıllarda insidansdaki düşüş trendi sonlanmış ve genç hastalarda artmaya başlamıştır. Bu yüzden, mide kanseri yakın gelecekte önemli bir kansere bağlı ölüm nedeni olmaya devam edecektir.

Mide kanseri insidansı farklı coğrafi bölgelere göre değişiklik göstermektedir. Doğu Asya, Doğu Avrupa ve Güney Amerikada insidans yüksek iken, Kuzey Amerika, Afrika bölgelerinde düşüktür. Mide kanserinin %70'i gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir. Hem gelişmiş ülkelerde hem de gelişmekte olan ülkelerde erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir[3].

Ayrıca aynı bölgede farklı etnik gruplar arasında da önemli farklılıklar vardır. Kuzey ve Güney arasında insidans ve mortalitede izlenen farklılık, birçok ülkede gözlenmiştir. Kuzey bölgeler, güney bölgelere göre daha yüksek mortalite riskine sahiptir.

Göç, özellikle uluslararası göç, mide kanseri riskinde değişikliğe yol açabilmektedir. Göçmenler, özellikle ikinci ve üçüncü kuşaklar, bulundukları yerin yaşam tarzına uyum sağlamakta, sonucunda ise bu kuşaklarda yerel hastalık paternleri görülebilmektedir. Mide kanseri riski, yüksek riskli ülkelerde düşük riskli ülkelere göç edenlerde daha yavaş değişmektedir. ABD'de Japon göçmenlerde yapılan bir çalışmada, genetik faktörlerden çok erken çevresel faktörlere maruziyetin, mortalite ve insidans oranları üzerinde daha fazla etkiye sahip olduğu doğrulanmıştır. ABD'de doğan sonraki kuşaklarda, mortalite oranları ABD'li beyazların mortalite oranlarına doğru inmektedir[7-8].

Lauren sınıflamasına göre tanımlanan diffüz ve intestinal tip mide kanserlerinde, epidemiyoloji, etyoloji, patogenez ve davranış bakımından farklılıklar gözlenmektedir[9].

- İntestinal tip mide kanseri erkeklerde ve yaşlılarda daha yaygındır. Yüksek risk alanlarında daha yaygındır ve çevresel faktörlerle ilişkilidir.
- Diffüz ya da infiltratif tip mide kanserinin, her iki cinsiyette sıklığı eşittir. Genç yaş grubunda daha yaygındır ve prognozu intestinal tipten daha kötüdür.

Son yıllarda intestinal tip mide kanseri insidansında, mide kanseri insidansındaki genel düşüş ile paralel olarak tüm dünyada bir düşüş vardır. Buna karşın diffüz tip mide kanseri insidansındaki düşüş daha yavaştır. Sonuç olarak, bildirilen bazı serilerde, mide kanserinin %30'unu diffüz tip mide kanseri oluşturmaktadır[10].

Mide kanserinde genel azalmaya karşın, mide kardiya kanserinde belirgin bir artış vardır. Mide kanseri sıklığının mide distalinden proksimaline yer değiştirmesi, distal kanserlerin insidansındaki azalmayla ilişkili olduğu düşünülmektedir[11].

Mide proksimal tümörleri, Barrett hastalığı ile ilişkili özofagus adenokarsinomu ile aynı demografik ve patolojik özelliklere sahiptir ve erkeklerde görülme olasılığı daha fazladır[12].

Mide kanseri mortalitesinde sürekli bir düşüş vardır. Avrupa ve dünyanın diğer bölgelerinde 1980–2005 yılları arasında yapılan bir mide kanseri mortalite çalışmasında, önemli Avrupa ülkelerinde, mide kanseri mortalitesinin yıllık değişim oranı -%3-4 olarak gösterilmiştir. Bu değişim oranları, Kore (-%4,3), Japonya (-%3,5), Avusturalya (-%3,7) ve ABD (-%3,6) gibi ülkelerde de benzerdir. Latin Amerika'da ise daha az belirgin fakat sürekli bir düşüş vardır[13].

2.2.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri

Yüksek riskli ülkelerden düşük riskli bölgeye göç eden insanlarda, riskin belirgin olarak azaldığı gözlenmiştir. Değişiklik, göç yaşı ile ilişkili gibi görünmektedir. ABD'ye göç eden Japonlarda, göç eden jenerasyonla, ABD doğumlu Japonlar arasında risk açısından belirgin bir düşüş vardır. Bu veriler, riskin belirlenmesinde çocukluk ortamının önemine ilişkin gözlemlerle uyumlu görünmektedir[14].

1. Diyet

Gıda ve beslenme, mide kanserinin oluşmasında ve önlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Son zamanlarda, Dünya Kanser Araştırma Fonu (WCRF) ve Amerikan Kanser Araştırma Enstitüsü (AICR) ,mide kanserinin uygun diyet ve ilişkili faktörlerle çoğunlukla önlenebileceği sonucuna varmışlardır[15].

- Meyvelerin yanısıra özellikle alyum (soğangiller) sebzeleri gibi nişasta içermeyen sebzelerin mide kanserine karşı koruyucu olduğuna dair güçlü kanıtlar vardır.
- Tuz ve konserve gıdaların, mide kanserine yol açtığına dair güçlü kanıt vardır.
- Soya ve soya ürünlerinin dahil olduğu baklagiller ve selenyum içeren gıdaların, mide kanserine karşı koruyucu olduğunu ileri süren sınırlı kanıtlar vardır.
- Yine, biber, işlenmiş et, tütsülenmiş gıdalar, ızgara ve mangal etlerinin mide kanserine neden olduğunu ileri süren sınırlı kanıtlar vardır.
- Kanser vakalarının çoğunun, uygun diyet ve ilişkili faktörlerle önlenebileceği tahmin edilmektedir.

2. Tütün

Mide kanseri ile sigara arasında bir ilişki olduğu bilinmektedir. Kanser ve beslenme ile ilgili Ayrupa prospektif araştırma projesinde sigara kullanımı ile mide kanseri riski arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur[16]. Sigara kullanımın süresi ve yoğunluğu ile rölatif risk artmıştır. Fazla sayıda sigara ile birlikte alkol tüketenlerde kardiya dışı mide kanseri riskinin kullanmayanlara göre yaklaşık beş kat fazla olduğu bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda mide kanserinin yaklaşık %18'inin sigara kullanımı ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir[17].

3. Helikobakter Pylori

Helikobakter pylori enfeksiyonu, hemen hemen bütün mide kanseri vakalarında gerekli bir neden olarak kabul edilmektedir. Ancak H.pylori enfeksiyonu mide kanserinin yeterli bir nedeni değildir[15]. Mide kanseri insidansının yüksek

olduğu ülkelerde tipik olarak H.pylori enfeksiyonun prevalansı da yüksektir ve gelişmiş ülkelerde H.pylori enfeksiyonundaki azalma mide kanseri insidansında azalmayla sonuçlanmaktadır[18,19]. H.pylori enfeksiyonu mide kardiya kanserinde risk artışına yolaçmamaktadır. Enfeksiyon varlığında mide kardiya dışı kanser riski altı kat artmaktadır[20]. Ancak mevcut metaanalizlerde, mide kanseri gelişmesinde riskin iki kat arttığı rapor edilmektedir. Ancak çalışmaların çoğunda diyet, sigara ve tuz tüketimi gibi diğer etkenler dikkate alınmamıştır[21].

H.Pylori, içerdiği üreaz enzimi ile üreden amonyak üretmektedir. Amonyak mide de hücre çoğalmasını uyarmaktadır ve mutajen etki artmaktadır. H.Pylori oluşturduğu inflamasyon neticesinde mide mukozasına gelen nötrofillerin salgıladıkları serbest oksijen radikalleri de mutasyona neden olabilmektedirler[22].

4. Ailevi Mide Kanseri

Mide kanseri vakalarının yaklaşık %10-15'i aile öyküsü olan bireylerde ortaya çıkmaktadır. Hastaların birinci derece akrabalarında mide kanseri riski yaklaşık 2-3 kat artmaktadır [23].

2.2.3. Prekanseröz Lezyonlar

1.Kronik Atrofik Gastrit ve İntestinal Metaplazi

Kronik atrofik gastritin mide kanseri ile olan ilişkisi uzun zamandır bilinmektedir. Kronik atrofik gastritte değişik derecede inflamasyon ve sıklıkla intestinal metaplazi atrofiye eşlik eder. İntestinal metaplazi, mide mukozasının histolojik yönden ince bağırsak veya kalın bağırsak mukozasına benzeyen bir yapıyla yer değiştirmesidir.

Yapılan retrospektif araştırmalarda mide karsinomu ile atrofik gastrit arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Kronik atrofik gastritli hastaların %10'da 20 yıl içinde mide kanseri oluştuğu görülmüştür. İntestinal metaplazi üzerine yapılan çalışmalarda ise intestinal metaplazinin karsinom prekürsörü olduğu ortaya atılmıştır. Atrofik gastritin şiddetinin artması ile mide kanseri insidans artışı korelasyon gösterir. Kronik

gastrit, pernisiyöz anemi ve mide polibinde de preküsör durumdadır. Özellikle intestinal tip karsinomlar için kronik atrofik gastrit prekanseröz durum olarak ilk sırada yer almaktadır.

Mide karsinomu sıklığı gibi intestinal metaplazi sıklığı yaşla doğru orantılı olarak artmaktadır. İntestinal tip karsinomlarda, diffuz tip karsinomlara göre intestinal metaplazi daha sıktır[24,25].

2.Pernisiyöz Anemi

Pernisiyöz anemili hastalarda kanser gelişme oranı normal topluma göre 3-4 kez yüksek bulunmuştur. Pernisiyöz anemide görülen kronik otoimmün atrofik gastrit, mide karsinomu için belirgin bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bu grupda mide kanseri prevalansı % 1-3'tür. Atrofik gastrit aklorhidriye sebep olarak, lümende anaerobik bakterilerin çoğalmasına yol açar. Bakteriler de gıdalardaki nitritleri karsinojenik nitrozo bileşikleri oluşturmak üzere metabolize ederler. İntestinal metaplazi, aklorhidri ve n-nitroza bileşiklerin oluşumu kanser gelişiminde sorumlu tutulmaktadır. Yapılan çalışmalarda mide kansinomlu olguların % 2'sinde pernisiyöz anemi olduğu gözlenmiştir[26].

3. Postgastrektomi

Selim lezyonlardan dolayı yapılan gastrektomilerden sonra mide kanseri insidansı artmaktadır. İlk ameliyatın yapıldığı yaşın ve ameliyattan sonra geçen sürenin kanser oluşumunda önemli olduğu vurgulanmıştır. Özellikle postoperatif 20 yıldan sonra risk artmaktadır. Gastrektomi sonrası atrofik gastrit ve intestinal metaplazi daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Karsinom oluşumunun safra ve pankreas salgıları ile özel olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir[27].

4. Hipertrofik Gastrit

Hipertrofik gastriti (Menetrier hastalığı) olan kişilerde mide kanseri riski yaklaşık %10 olduğu bildirilmektedir. Bu hastalarda hem intestinal hem de diffüz tipte mide karsinomu görülebilmektedir. Fakat bu hastalık nadir olarak görülür[28].

5.Gastrik Displazi

Displazi terimi prekanseroz lezyonu tanımlar. Ağır displazi erken mide karsinomlarında %40-%100, ilerlemiş mide karsinomlarında %5-%80, peptik ülserli vakalarda %1 oranında görülmüştür. Prospektif çalışmalar göstermiştir ki hafif derecedeki displazinin %60-70 oranında gerilediği; orta derecede displazisi olanlarda %20-40, ağır derecede displazisi olanlarda ise %20-80 oranında karsinom geliştiği saptanmıştır[29].

6.Mide Polipleri

Mide polipleri genel olarak hiperplastik ve adenomatöz polip olarak ikiye ayrılır. Genel inanış olarak hiperplastik poliplerden kanser gelişmeyeceği düşünülse de, hiperplastik poliplerden de karsinom gelişebileceği gösterilmiştir. Malignite gelişme riski ortalama %2.1 (%0.3-7.1) olarak saptanmıştır. Hiperplastik poliplerin maligniteye dönüşme riski 1.5 cm'den büyük poliplerde rastlanabilmektedir.

Adenomlar mide poliplerin %10-20'sini oluşturur ve üçüncü sıklıkla görülen mide polipleridir. Malign adenomların %40'ı 2 cm'den büyüktür. Gastrik adenomların %11'inde 4 yıl içerisinde karsinoma insitu geliştiği gösterilmiştir [30].

7.Kronik Peptik Ülser

Yapılan çalışmalarda mide selim ülserlerinde kanser gelişme riski %1'dir. Bu riskinde etraftaki ağır gastrit, metaplazi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Kronik benign ülserler pratik olarak kanserleşmezler, ancak kansere bağlı ülserler benign görünümde olabilir ve bazen medikal tedavi ile geçici olarak iyileşebilirler. Mide ülserlerinde endoskopik biyopsi alınarak histolojik ayırım mutlaka yapılmalıdır. İlk biyopsi

negatif olsa bile tedavi sonrasında ülserin durumu yeniden endoskopik olarak değerlendirilerek biyopsiler tekrarlanmalıdır.

2.3. Patoloji ve Biyoloji

Mide kanseri normal epitelyumda, birtakım ardışık değişiklikler sonucunda oluşur. Bunlar intestinal tip mide kanseri için iyi karakterize edilmişken, diffüz tip mide kanseri gelişimine zemin hazırlayan lezyonlar henüz tam olarak anlaşılmamıştır. İntestinal tip mide kanserinin gelişimi, normal mukozanın intestinal epitelyuma benzer bir mukozaya (intestinal metaplazi) dönüşümünü içerir. İntestinal metaplazinin varlığı mide kanseri riskini artırır[31]. Ardından, intestinal metaplazi displaziye ilerleyebilir ve sonuçta karsinoma gelişebilir. Buna karşın, diffüz tip mide kanseri muhtemelen mide bezlerinde tek hücresel değişiklik olarak ortaya çıkar. Sonra, bu hücreler prolifere olabilir ve lamina propriayı invaze edebilir. Correa ve ark. tarafından 1975 yılında ortaya atılan bir hipoteze göre gastrik karsinogenezis, çevresel irritanlar, asid sekresyonu, aşırı bakteri üremesi ve diyetle alınan nitratların bakteriler tarafından nitrit yada N-nitroz bileşiklerine dönüşümünü içeren çok aşamalı ve çok faktörlü bir süreçtir[32]. Bir dizi olayların sonucunda, normal gastrik epitelden, intestinal tip adenokarsinoma kadar değişen bir progresif spektrum ortaya çıkar.

2.3.1.Displazi

İnvaziv kanserin öncü lezyonu olduğu düşünülen displazinin, neoplastik noninvaziv bir süreç olduğu konusunda genel bir mutabakat vardır. İntramukozal karsinoma tanısının konulmasından önce, lamina proprianın neoplastik hücreler tarafından invaze edilmesi gereklidir. Kural olarak adenoma terimi, sınırlı polipoid ya da sesil lezyonlar için kullanılırken, çevre mukozadan ayrımı güç olan diffüz düz bir lezyon displaziyi işaret eder. Displazi aynı zamanda karsinoma in-situ terimini içermektedir. Displazi, epitel tabakanın yapısal karmaşıklığı ve nükleer yapısına göre ,düşük orta ve şiddetli olarak sınıflandırılabilir. Ancak bazı yazarlar, displazinin yüksek grade ve düşük grade olarak sınıflandırılmasını önermektedirler[33]. Düşük

grade displazi genellikle progresif değildir ya da yavaş progresyon gösterir. High grade displazi vakalarının %60'ı eşlik eden kanser ile ilişkili olabilir ve 15 aylık süre içinde %25 oranında kanser gelişebilmektedir[34].

2.3.2. Histolojik Tipler

Tüm malign mide neoplazmlarının %95'ini adenokarsinoma oluşturur ve genellikle mide kanseri terimi adenokarsinomayı işaret eder. Mide mukozasında normal lenfoid doku olmamasına rağmen, gastrointestinal sistem lenfomalarının en sık lokalizasyonu midedir. Skuamöz hücreli karsinom, adenoakantom, karsinoid tümörler ve leiomyosarkom midenin diğer malign tümörleridir. Malign mide tümörleri, morfolojik ve histopatolojik özelliklerine göre sınflandırılabilir. Makroskopik olarak en yaygın kullanılan sınıflandırma sistemi Borrmann sınıflandırma sistemidir[35]. Bu sınıflandırma sistemine göre mide kanseri görünümü 4 tipte sınıflandırılabilir:

- Polipoid (Tip I): düzgün sınırlı polipoid tümörler
- Fungatif (Tip II): belirgin santral infiltrasyonu olan tümörler
- Ülseratif (Tip III): kenarlarında infiltrasyon olan ülseratif tümörler
- İnfiltratif (Tip IV): linitis plastika

Mikroskopik olarak mide kanserinin farklı histopatolojik tipleri bulunmaktadır. Mide kanserinin morfolojik özelliğine göre birçok sınıflandırma ileri sürülmüştür; ancak Dünya Sağlık Örgütü(WHO) tarafından ileri sürülen histolojik sınıflandırma önerilmektedir[36].

- Adenokarsinom
    - İntestinal tip
    - Diffüz tip
- Papiller adenokarsinom
- Tübüler adenokarsinom
- Müsinöz adenokarsinom
- Taşlı yüzük hucreli karsinom
- Adenoskuamoz karsinom
- Skuamoz hücreli karsinom

- Küçük hücreli karsinom
- İndiferansiye karsinom
- Diğerleri

Tübüler karsinomların iyi sınırlı lümenleri vardır. Papiller adenokarsinomlar ise ekzofitik, silindirik, uzun ve konnektif doku ile desteklenen lezyonlar oluşturur. Müsinöz karsinomlar bol müsin içerirler ve bazen kolloid karsinom olarak adlandırılırlar. Taşlı yüzük hücreli karsinomlar, sitoplazmalarında nükleusu kenara iten salgılanmamış mukus içeren hücrelerden oluşur. Taşlı yüzük hücreler belirgin desmoplazi oluşturur ve genellikle makroskopik olarak infiltratif görünüm sergilerler. Bazı taşlı yüzük hücreli tümörler, genellikle mukoza içermeyen, intramural yayılım ile linitis plastika tipi tümör görünümü oluştururlar. Epitelyal tümörlerin nadir görülen diğer türleri, adenoskuamöz karsinom ve skuamöz hücreli karsinomlardır. İndifferansiye karsinomların, glandüler yapıları bulunmaz ya da mukus sekresyonu gibi diğer özellikleri yoktur. Karsinoma NOS (başka şekilde tanımlanmayan),WHO sınıflamasında yer almamaktadır. Basit ve yaygın kullanılan Lauren sınıflandırmasına göre mide kanserleri, diffüz ve intestinal tip olarak sınıflandırılır[9]. Bu sınıflandırmada, tümör histolojine göre farklı patoloji, epidemiyoloji, etyoloji ve davranışlarına göre mide kanserleri iki şekilde karakterize edilirler. İntestinal tip mide kanserleri, glandüler yapı oluşturma eğilimindeki differansiye kanserlerdir. Buna karşın, diffüz tip mide kanserlerinde, zayıf hücreler arası yapışıklık vardır ve mide mukozası taşlı yüzük hücreleri ile yer değiştirme eğilimindedir. Vakaların yaklaşık %16'ı sınıflandırılmayan ya da karışık tiptedir. Ming tarafından önerilen ve kanserin büyüme paternine göre yapılan sınıflandırmaya göre ise mide kanserleri, iyi prognozlu ekspansif tip ve kötü prognozlu infiltratif tip olarak sınıflandırılmaktadır[37].

2.3.3. Erken Evre Mide Kanseri

Erken evre mide kanseri Japonya kökenli bir tanımlamadır ve lenf nodu metastazı varlığına bakılmaksızın mukoza ya da submukozada lokalize mide kanserlerini ifade etmektedir. Japon Gastroenterolojik Endoskopik Cerrahi Derneği

(JGES) ,erken mide kanserlerini tümörün makroskopik görünümüne göre 3 ana tipte sınıflandırılmıştır[38].

Tip I Polipoid: tümör mukozal yüzeyden 0,5 cm'den fazla çıkıntı oluşturur.

Tip II Yüzeyel:

IIa: Tümör lümene doğru hafif kabarıklık gösterir.

IIb Tümör mukoza sınırı ile aynı hizadadır.

IIc: Tümör çevre mukozadan hafif çöküktür (en sık görülür).

Tip III Çukur: Tümör mide mukozasından belirli bir çöküklük içerir. Kronik peptik ülserle karışır.

Bu olgularda tanı ile hastalığın ilerlemesi arasındaki ortalama geçmesi beklenen süre yaklaşık 37 aydır buna karşılık ileri evre hastalığa progresyon için 8 yıl gibi bir süre gerekli olabilir[39,40]. Japonya'da erken evre mide kanserinin saptanma oranı (%30–50), tarama programı uygulanmayan batı ülkelerinden daha yüksektir[41]. Cerrahi sonrası bu hastaların prognozları çok iyi olduğundan erken evre mide kanserinin doğru bir şekilde tanımlanması oldukça önemlidir.

2.3.4. Grade

Adenokarsinomlar, glandüler differansiyasyon derecesine göre sınıflandırılırlar[42].

Grade x: grade değerlendirilemedi.

Grade 1: iyi diferansiye (tümörün %95'inden fazlasını glandüler doku oluşturmaktadır)

Grade 2: orta diferansiye (tümörün %50-95'i glandüler dokudan oluşmaktadır)

Grade 3: kötü diferansiye (tümörün %49'undan azı glandüler dokudan oluşmaktadır)

Grade 4: indiferansiye

Tübüler karsinomlar genellikle differansiyasyon açısından derecelendirilmezler ve iyi diferansiye olarak kabul edilirler. Taşlı yüzük hücreli karsinomlar genellikle differansiyasyon açısından derecelendirilmezler ancak yüksek grade yani grade 3'e karşılık gelirler. Küçük hücreli karsinomlar ve indiferansiye tümorler differansiyasyon açısından derecelendirilmezler ancak Grad 4'e karşılık gelirler.

2.3.5. Nadir Tümörler

Bu tümörler %1 sıklıkta görülürler. Lauren ve WHO sınıflamalarının temel parçalarını oluşturmazlar.

Adenoskuamöz karsinom; Hem adenokarsinom hem de skuamöz hücreli karsinom alanları içeren tümörler olup iki komponent arasında geçiş olabilir. Benign görünümde skuamöz epitel adaları içeren tümörler ise adenoakantam (skuamöz metaplazi gösteren adenokarsinom) olarak adlandırılır. Biyolojik davranış adenokarsinom komponentinin diferansiyasyonuna bağlıdır.

Skuamöz Hücreli Karsinom Bu tanı için tümörün tamamının mide mukazasında yer alması ve özofagus yayılımı olmaması gerekmektedir. Aksi takdirde tümör primer özofagus kaynaklı skuamöz hücreli karsinom olarak değerlendirilir. Skuamöz hücreli karsinom tersiyer sifiliz, koroziv asit alımı ve uzun süreli siklofosfamid tedavisine bağlı gelişebilir. Bu tümörlerin skuamöz metaplazi ve ektopik skuamöz epitel zemininde veya İndifferansiye mukozal kök hücrelerinden kaynaklandığı bildirilmektedir.

Pariyetal Hücreli Karsinom Bol granüler, eozinofilik stoplazmalı büyük hücrelerden oluşur. Elektron mikroskobunda görüldüğü gibi, hücreler glandüler ya da solid formasyonda kümelenmişlerdir. Ayrıca bu karsinomlarda bol miktarda mitokondri, intraselüler kanalikül ve tübüller bulunmaktadır. Prognozları klasik adenokarsinomdan daha iyidir.

Hepatoid karsinom: Hem glandüler hem de trabeküler ya da solid komponenti bulunan, hepatositlere benzer geniş eozinofilik hücrelerden oluşur. Bu tümörlerde sıklıkla yaygın venöz invazyon gözlenir ve kötü prognozludur.
Medüller Karsinom; Lenfoepitelyoma benzeri karsinom veya yoğun lenfoid stromalı az differansiye karsinom olarak da adlandırılabilir. Olguların büyük bir kısmında Epsstein Barr Virüs (EBV) tanımlanmıştır. EBV eşlik etsin ya da etmesin tüm medüller karsinomlar erkeklerde daha sık görülmektedir. Bu tümörler genellikle ekspansif tarzda gelişirler.

İndifferansiye karsinom; Herhangi bir yöne farklılaşmanın izlenmediği tümörlerdir. Lauren sınıflamasına göre sınıflandırılamayan grupta yer alır. Mide karsinomları içinde %6 sıklıkta görülmektedirler. Nöroendokrin tümörler ve mikst tümörlerden ayrımı için immünhistokimyasal ve elektron mikroskobik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Koryokarsinom; Nadir de olsa adenokarsinom ve koryokarsinomun bir arada olduğu mide tümörleri gözlenebilmektedir. Olguların 1/3'ü pür koryokarsinomlardır. Koryokarsinomatöz komponent diğer organlarda görülen koryokarsinomlara benzer şekilde mono nükleer trofoblast ve sinsityotrofoblastlardan oluşur. Trofoblastik alanlardan adenokarsinom alanlarına geçiş gözlenebilir. İmmünhistokimyasal olarak β-hCG pozitiftir.

Karsinosarkom; Sarkomatoid diferansiyasyon gösteren karsinom olarak da adlandırılır. Oldukça nadir olan bu tümör genellikle yaşlı erkeklerde görülür. Bu tümörlerde klasik adenokarsinom komponenti yanı sıra iğsi hücreli sarkomatöz komponent eşlik eder. Nöroendokrin tümör özellikleri de görülebilmektedir.

Diğer nadir görülen karsinomlar; Midenin nadir görülen karsinomları arasında endodermal sinüs tümörü, embriyonel karsinom, berrak hücreli karsinom, küçük hücreli İndifferansiye karsinom, rabdoid özellikler içeren adenokarsinom, osteoklast benzeri dev hücre içeren karsinom bulunmaktadır. Oldukça nadir olarak midede matür ve immatür teratomlar da görülebilmekte ve hatta bunlardan adenokarsinom geliştiği bildirilmektedir. Midede adenokarsinom ve nöroendokrin tümörlerin yanı

sıra adenokarsinom ve lenfomanın birlikte bulunduğu mikst (kompozit) tümörler de bildirilmektedir.

2.4. Mide Kanserinin Yayılım Şekilleri

2.4.1.Direkt yayılım*:* Tümörler vertikal olarak mide duvarı boyunca, horizontal olarak ise proksimalde özofagusa, distalde duodenuma doğru yayılım gösterebilirler. Özofagusa yayılım gösteren olguların Barret özofagusundan gelişen adenokarsinomlardan ayırımı zor olabilir. Genellikle diffüz tip tümörler duodenuma invazyon gösterirler. Özofagus ve duodenuma invazyon doğrudan submukozal ve/veya subserozal yolla ya da submukozal lenfatikler yoluyla olduğunda yüzey mukoza normal görünümde izlenebilir. Mide kanserleri doğrudan pankreas, dalak hilusu, transvers kolon, karaciğer hilusu, omentum, diyafram ve karın duvarına yayılım gösterebilir.

2.4.2.Peritoneal yayılım*:* Tüm mide duvarı boyunca yayılıp serozaya ulaşan tümörler peritoneal yayılım gösterebilirler. Diffüz tip kanserlerde periton yayılımı, intestinal tipe oranla daha sıktır. Genç hastalarda, hem intestinal hem diffüz tip kanserlerde peritoneal yayılım daha sıktır. Peritoneal yayılım; asit, omental implant, ve bilateral over tutulumu (Krukenberg tümörü) şeklinde karşımıza çıkabilir.

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

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

yerleşimli tümörler ise küçük kurvatur ve infrapilorik lenf bezlerine metastaz yapmaktadırlar.

2.5. Mide Kanserinin Klinik Özellikleri ve Tanısı

2.5.1.Belirti ve Bulgular

Mide kanserli hastaların çoğu asemptomatiktir ve tanı konduğunda ise hastalık ileri evrededir. Tanı anında hastaların %50'de hastalık, lokal sınırların ötesine geçmiştir ve lokal hastalığı olanların sadece yarısında küratif cerrahi rezeksiyon yapılabilmektedir. Cerrahi olarak kürabl erken mide kanseri, genellikle asemptomatiktir ve tarama programı uygulanan ülkeler dışında nadiren saptanırlar. Japonya, Venezuela ve Şili gibi çok yüksek insidansa sahip ülkeler dışında tarama çok yaygın yapılmamaktadır.

İlk tanıda, kilo kaybı ve sürekli abdominal ağrı en yaygın semptomlardır[43]. Kilo kaybı, artmış katabolizmadan çok bulantı, kusma, karın ağrısı, çabuk doyma ya da disfajiden kaynaklı yetersiz kalori alımının bir sonucudur. Epigastrik bölgedeki abdominal ağrı, hastalığın erken döneminde belirsiz ve hafif iken daha ileri evrelerde daha şiddetli ve sürekli olma eğilimindedir. Mide proksimalinden ve özofagogastrik bileşkeden kaynaklanan tümörlerde disfaji sık görülen semptomdur. Diffüz tip mide kanseri vakalarında (linitis plastika) ya da kitleden dolayı bulantı ve erken doyma varolabilir. Mide distalinde lokalize tümör varlığında, mide çıkışında obstrüksiyon görülebilir. Demir eksikliği anemisi ile birlikte olan ya da olmayan okült gastrointestinal kanama yaygın değildir ancak belirgin kanama hastaların %20'den azında gözlenir. Palpabl abdominal kitle en yaygın fizik muayene bulgusudur ve uzun süreli ve ileri evre hastalığın göstergesidir.

Hastaların yaklaşık %20'de mide ülseri öyküsü mevcuttur. Bütün mide ülserleri tam bir iyileşme yönünden takip edilmelidir ve iyileşme izlenmeyen vakalarda rezeksiyon yapılmalıdır[43].

Kanserin direk mide duvarına yayılımı ile ilişkili bulgular tanı için uyarıcı olabilir. Malign gastrokolik fistüle bağlı bulgular nadirdir ancak kolon obstrüksiyonu daha sık oluşur.

Hastalarda uzak organ metastazına bağlı bulgu ve semptomlar da gözlenebilir. En yaygın metastaz alanları, karaciğer, periton ya da uzak lenf nodlarıdır. Daha az sıklıkla, overler, santral sinir sistemi, kemik, akciğer ve yumuşak dokulara metastaz olur.

Mide kanseri lenfatikler yolu ile yayılabildiği için, metastatik hastalığın en yaygın fizik muayene bulgusu olan sol supra klaviküler lenf nodu (virschow nodülü), periumblikal nodül (Sister Marry Joseph nodülü) ya da sol aksiler lenf nodu (İrish nodu) saptanabilir[44,45]. Peritoneal yayılım, overlerde büyüme (krukengberg tümör), ya da rektal muayenede kitle (Blumer's shelf) ile ortaya çıkabilmektedir [46,47]. Peritoneal karsinomatozisin ilk bulgusu asit olabilir.

Karaciğerde palpabl bir kitle, karaciğer metastazını gösterebilir ancak, karaciğer metastazları sıklıkla multifokal ya da diffüzdür. Sarılık ya da karaciğer yetmezliğinin klinik bulgusu metastatik hastalığın preterminal evresinde gözlenir[48].

Mide kanserinin paraneoplastik fenomen ile ilişkili sistemik bulguları ilk tanıda nadir gözlenir. Diffüz seboreik keratoz ve akantozis nigrikans dermatolojik bulgulardır. Diğer paraneoplastik anormallikler; mikroanjiopatik hemolitik anemi, membranöz nefropati, hiperkoagulabilite durumları (Trousseau sendromu) dır[49-51]. Erken ve cerrahi olarak kürabl mide kanserinin tek bulgusu olarak poliarteritis nodoza bildirilmiştir[52] .

2.5.2. Tanı

1. Erken Tanı ve Tarama

Japonyada yılda yaklaşık 6 milyon insan fotofloroskopi ile taranmaktadır. Yeni ve yararlı bir test olan serum pepsinojen testi mide kanseri için yüksek risk barındıran atrofik gastritin belirlenmesi amacıyla kitle taramalarında

kullanılmaktadır[53]. Mide kanseri, displazi ya da kronik atrofik gastritte tarama amaçlı kullanılan pepsinojen testinin geçerliliğinin değerlendirildiği bir metaanalizde, yüksek riskli hastaların değerlendirilmesinde bu testin faydalı olabileceği sonucuna varılmıştır[54]. Günümüzde, spesifik tarama programlarının etkinliğinin değerlendirildiği hiçbir randomize olmayan çalışma yürütülmemektedir. Bu yüzden mide kanserinde herhangi bir tarama programı önerilmemektedir.

2.Endoskopi

Doku tanısı ve primer tümörün lokalizasyonu en iyi, üst gastrointestinal endoskopi ile elde edilir. Daha invaziv ve pahalı olmasına rağmen, alternatif yöntemlere göre mide, özofagus ve duodenal lezyonların tanısında daha sensitif ve spesifiktir. Gastrointestinal şikâyeti olan hastalarda endoskopinin erken dönemde yapılması, daha yüksek oranda erken mide kanserinin saptanması ile ilişkilidir. Endoskopi sırasında biyopsinin yapılabilmesi klinik yararını artırmaktadır. Malign mide ülserlerinin %5 kadarı benign görünümlü olabileceği için bu tür lezyonların biyopsi ile histolojik değerlendirilmesi zorunludur[55].

Endoskopi sırasında, izlenen şüpheli mide ülserlerinde biyopsi alınmalıdır. Tek bir biyopsinin mide kanseri tanısında duyarlılığı %70 iken, mide kenarı ve tabanından alınan 7 biyopsi ile duyarlılık %98'in üzerine çıkmaktadır[55]. Şüpheli görünümlü herhangi bir lezyondan biyopsi alınması gerekliliği ortada iken, benign görünümlü küçük lezyonlardan çok sayıda biyopsi alınması erken mide kanserinin saptanması açısından önemlidir. Özellikle diffüz tip mide kanserinin (linitis plastika) endoskopik tanısı güçtür. Bu tümörler submukoza ve muskularis propriayı infiltre etme eğiliminde olduğu için, yüzeyel mukozal biyopsiler yalancı negatif olabilir. Bu nedenle, diffüz tip mide kanserinden şüphelenildiğinde *strip* ve *bite* biyopsi teknikleri uygulanmalıdır[56]. Fırça sitolojisi tek bir biyopsinin duyarlılığını artırır[57].

3.Baryumlu incelemeler

Baryumlu incelemelerle malign mide ülserleri ve infiltratif lezyonlar saptanabilir ayrıca erken mide kanserleri görülebilir. Ancak yalancı negatif bir inceleme vakaların %50 kadarında görülebilmektedir[58]. Bu durum özellikle,

baryumlu incelemenin duyarlılığının %14 kadar düşük olduğu erken mide kanserinde sorun oluşturmaktadır[59]. Bu yüzden mide kanseri şüphesi bulunan hastalarda üst endoskopi, ilk tanı testi olarak tercih edilmektedir.

4. Endoskopi ve Patolojik Değerlendirme

Baryumlu üst gastrointestinal sistem incelemesi primer ineceleme olarak, uygulanmasına karşın, üst gastrointestinal endoskopi semptomatik mide kanserinin tanısında tercih edilen yöntemdir**.** Kural olarak endoskopi, fokal ve diffüz, benign ve malign bir intraluminal gastrointestinal hastalığın değerlendirilmesinde en etkili yöntemdir. Bununla birlikte, anormal motilite, ekstrinsek kompresyon ve luminal obstrüksiyonun derecesinin değerlendirilmesinde daha az etkilidir. Yeni üretilen endoskopiler ile sadece hafif bir sedasyonla daha rahat ve hızlı değerlendirme yapılabilmekle birlikte, baryumlu üst gastrointestinal radiografiden daha invaziv ve pahalıdır[60,61]. Ancak endoskopinin doğruluğu daha yüksektir ve multipl prosedürlere gerek kalmayacağı için maliyeti azaltır. Endoskopi ve baryumlu incelemelerin özgüllüğü benzerdir[58]. Endoskopinin baryumlu incelemeden üstün olduğunun gösteren hiçbir randomize çalışma olmamasına rağmen, endoskopi ile mide mukozasının makroskopik değerlendirilmesi ve lezyonun histolojik komfirmasyonu yapılabilmektedir[62].

Primer üst gastrointestinal kanserinde, endoskopi ve biyopsinin tanısal doğruluğu %95'tir[63]. Endoskopik biyopsi yapılan bütün gastrik ülserlerin %5'inden daha azı malignndir[64]. Bu yüzden radyolojik olarak benign olduğu düşünülen gastrik ülserlerde, endoskopi ve biyopsi gerekli değildir. Ancak tekrarlanan baryumlu incelemelerle ülserde tam iyileşmenin gösterilmesi gereklidir. Gastrik ülserin benign natürü ile ilgili olarak radyolojik şüphe varlığında, yaklaşık 6 hafta içinde ülserde tam iyileşme gözlenmediğinde, iyileşen alanda nodüler ya da düzensiz görünüm devam ettiğinde endoskopi ve biyopsi yapılmalıdır[65]. Bazı uzmanlar, benign görünümlü gastrik ülserlerinde aslında malign olabileceği nedeniyle, üst gastrointestinal radyolojik incelemelerde gastrik ülser saptanan bütün hastalarda

endoskopi yapılmasını önermektedirler[66]. Endoskopi sonrası şüphe devam ettiğinde, 6-8 hafta içinde inceleme tekrarlanmalıdır. Malignite tanısının histolojik olarak doğrulanması gereklidir.

5. Biyolojik Belirteçler

Mide kanserli hastalarda, karsinoembriyonik antijen (CEA), glikoprotein CA 125 antijen (CA 125), CA 19 9 ve CA 72 4 serum düzeylerinde yükseklik saptanabilir[67,68]. Ancak, bu serolojik belirteçleri duyarlılık ve özgüllüğünün düşük olması, mide kanserinde tanısal test olarak kullanılmalarını engellemektedir.

Hastaların küçük bir kısmında cerrahi öncesi tedaviye yanıt olarak CEA ve/veya CA 125 düzeylerinde düşme görülebilir, ancak klinik olarak tümör belirteci değişikliğine göre karar vermek imkânsızdır. Ayrıca, birçok hastada cerrahi öncesi serum belirteç yüksekliği, kötü prognozun bağımsız göstergesidir[69]. Ancak, hiçbir serololojik bulgu hastaların cerrahi kararının verilmesinde kullanılmamalıdır. NCCN, mide kanserinin evrelemesinde ve cerrahi öncesi değerlendirilmesinde herhangi bir tümör belirtecinin kullanılmasını önermemektedir[70].

Bazı mide kanserlerinde, serum alfa-fetoprotein (AFP) düzeyi yüksektir, bunlar AFP üreten mide kanserleri olarak adlandırılırlar[71]. AFP üreten mide kanserleri agresiftir ve prognozu kötüdür.

Serum pepsinojen II düzeyinde artış ya da pepsinojen I/Pepsinojen II oranında azalma, mide kanseri yönünden risk artışı bulunan hastaların saptanmasında tarama olarak kullanılmaktdaır. Ancak tanı koymada yeterince duyarlı ve özgül değildir.

2.6. Mide Kanserinde Evreleme Sistemi

Günümüzde mide kanserinin evrelemesinde iki önemli sınıflama sistemi kullanılmaktadır. Japon sınıflandırma sistemi, özellikle lenf nodu istasyonlarının tam anatomik lokalizasyonu esasına dayanan en ayrıntılı olanıdır[72]. Diğeri daha yaygın

kullanılan, Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC) ve Uluslararası Kanser Savaş Birliği'nin (UICC) ortak geliştirdiği evreleme sistemi, çoğunlukla batı yarıkürede kullanılmaktadır ve günümüzde Asya ülkerinde de yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Tedavi kararı genellikle, AJCC ve UICC referanslarına göre verilmektedir[73].

2.6.1. TNM Sınıflaması[73]

Primer Tümör (T) T evre tümör invazyonunu gösterir.

Tx: Primer tümör saptanamadı

T0: Primer tümöre ait bulgu yok

Tis: Karsinoma insitu; lamina propria invazyonu olmayan intraepitelyal tümör

T1: Tümör lamina propria, muskularis mukoza ya da submukozaya invazedir.

T1a: Tümör lamina propria ya da muskularis mukozaya invazedir.

T1b: Tümör submukozaya invazedir.

T2: Tümör muskularis propriaya invazedir.*

T3: Tümör viseral periton ya da komşu yapılara invaze olmadan subserozal bağ dokuya penetre olmuştur.+ Δ

T4: Tümör seroza (viseral periton) ya da çevre yapılara invazedir. + Δ

T4a: Tümör serozaya (viseral periton) invazedir.

T4b: Tümör çevre yapılara invazedir.

*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.

Δ Duodenum ya da özofagusa intramural uzanım, mide dahil bu alanlardaki en büyük invazyon derinliğine göre sınıflandırılır.

Bölgesel Lenf Nodları (N) Büyük ve küçük kurvatur boyunca bulunan perigastrik lenf nodları, çölyak, splenik, hepatik, sol gastrik arter boyunca uzanan lenf nodlarıdır. Diğer intraabdominal lenf nodları (hepatoduodenal, retropankreatik, portal, mezenterik ve paraaortik) uzak metastaz olarak kabul edilmektedir.

Nx: Bölgesel lenf nodu değerlendirilemedi

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok$^{\perp}$

N1: 1–2 bölgesel lenf nodunda metastaz vardır.

N2: 3–6 arası lenf nodunda bölgesel lenf nodu metastazı vardır.

N3: 7 ya da daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz vardır.

N3a: 7–15 arası bölgesel lenf nodunda metastaz vardır.

N3b: 16 ya da daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz vardır.

$^{\perp}$ Çıkarılan ve incelenen toplam lenf nodu sayısından bağımsız olarak, bütün incelenen lenf nodları negatif ise N0 olarak tanımlanmalıdır.

Uzak Metastaz (M)

M0: uzak metastaz yok

M1: uzak metastaz var*

*Pozitif peritoneal sitoloji M1 olarak kabul edilmektedir.

Evre

Tablo:2.1. Mide Kanserinin Evrelemesi

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

2.6.2.Evreleme Yöntemleri

1.Cerrahi Öncesi Evreleme

Midenin Değerlendirilmesi: Endoskopi, tümörün direk görülmesini ve lezyondan biyopsi alınmasını sağlayan seçilmiş tanı yöntemidir.

***Görüntüleme Yöntemleri*:** Tanı konulduktan sonra, hastalık yaygınlığının belirlenmesi gereklidir. Cerrahi öncesi direk akciğer grafisi, bütün ileri evre mide kanseri hastalarında önerilmektedir. Toraks, Abdomen ve pelvik BT, lokal tümör yayılımının ve uzak metastazın değerlendirilmesi amacıyla önerilmektedir[74–77]. Mide kanserinin T evresinin değerlendirilmesinde BT'nin doğruluğu birçok çalışmada rapor edilmiştir. Genel olarak, BT'nin tanısal doğruluğu hastalığın progresyonu ile artmaktadır. BT'nin duyarlılığı EMK'de %23-56 arasında değişmektedir ve T4 lezyonlarda duyarlılığı %92-95'e çıkar[78,79]. 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 tümör hücresi içermeyebilir ve metastatik lenf nodları ile enflamatuar büyümüş lenf nodlarının ayrımı BT ile mümkün değildir[80,81]. Küçük volümlü peritoneal metastazlar ve 1cm'den küçük karaciğer metastazların çoğunun saptanmasında yetersiz olduğu gibi, metastatik hastalığın saptanmasında BT'nin doğruluğu metastatik tümör yüküne bağlıdır. Peritoneal implant ve asit varlığında, intraperitoneal yayılım daha iyi gösterilebilir. EUS, tümör invazyon derinliğinin ve lenf nodu tutulumunun değerlendirilmesinde doğruluğu artırmıştır. Primer tümör infiltrasyonun belirlenmesinde EUS'nin doğruluğu %67-92 arasında değişmektedir ve T evrenin belirlenmesinde BT'den daha üstündür[82-84]. Bazen, T2 evrenin (subserozal invazyon) T3 evreden ayırtedilmesinde problem oluşabilmektedir. EUS ile metastatik lenf nodları gösterilebilir, ancak bu lenf nodları sadece mide duvarında lokalize lenf nodlarıdır. Bu yüzden BT gibi diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında, EUS mide kanserinin cerrahi öncesi evrelemesinde duyarlılığı artırmaktadır. Bununla birlikte, mikroskopik lenf nodu metastazları ya da daha uzak lenf nodu metastazlarının saptanmasında yetersizdir. MRG, bugüne kadar klinik önemi elde edilmemiştir ancak, karaciğer lezyonlarının karakterize edilmesinde yardımcıdır. Elde edilen veriler, mide adenokarsinomlarının 18F-FDG tutan bir

tümör olduğunu göstermektedir, PET/BT'nin yararının değerlendirilmesi için prospektif karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır[79,85].

2 Cerrahi Evreleme

Mide kanserinin cerrahi evrelemesi, tümörün mide duvarına ve komşu organlara yayılımının değerlendirilmesidir. Normal bir BT sonrası laparotomide peritoneal metastaz sapatanma oranı %25-37'dir[86,87]. Laparoskopi, tümör rezektabilitesinin değerlendirildiği bir yöntemdir ve peritoneal metastazın değerlendirilmesinde diğer radyolojik yöntemlerden daha üstündür [88-90]. Primer lezyonun direk incelenmesi ile T evre değerlendirilebilir ve özellikle T2 ve T3 evre yüksek doğrulukla ayırdedilebilmektedir. Ayrıca şüpheli lenf nodları değerlendirilebilir ve çeşitli alanlardan biyopsiler alınabilir. Peritoneal metastaz kolaylıkla görülebilir ve biyopsi ile doğrulanabilir. En önemli sorun laparoskopik evrelemenin, hemen cerrahi öncesi ya da ayrı bir girişim olarak mı yapılması gerektiğidir[91]. Ancak, daha ileri evre hastalarda (T3,T4 ya da linitis plastika) okült intraperitoneal metastazı ekarte etmek için laparotomi öncesi laparoskopinin uyglanması gerekir.

Laparoskopik ultrasonografi (LUS), bütün abdominal kavitenin izlenmesini olanak verir. LUS ile lesser sac gibi erişilemeyen bölgeler değerlendirilebilir ve hatta küçük karaciğer metastazları saptanabilmektedir.

2.7. Mide Kanserinde Tedavi

2.7.1 Genel Tedavi Yaklaşımı

Primer tümörün ve lokal lenf nodlarının cerrahi rezeksiyonu mide kanserinde tercih edilen tedavi yöntemidir. Hastalığın yaygınlığı, cerrahi yöntem ve hasta seçimi en iyi sonuç için büyük önem taşımaktadır**.** Yüksek riskli (T3–4,N+) hastalarda, adjuvan tedavi (özellikle KT+/- RT) gerekmektedir. Neoadjuvan tedavi, küratif amaçlı bir rezeksiyonun yapılabilmesi için kitlenin küçültülmesinde uygulanabilir.

Metastaz varlığında, mide kanserinin tedavisi sadece palyatif ya da semptomatik amaçlıdır.

2.7.2.Güncel Tedavi Yaklaşımları

Mide kanserinde, tümör ve hasta ile ilişkili temel prognostik faktörler, tümör evresi, lokalizasyonu ve eşlik eden herhangi hastalık varlığıdır. Temel prognostik faktörler nadiren cerrahi tedaviden direk etkilenebilir. Daha iyi sonuç elde etmek için esas amaç R0 rezeksiyoun gerçekleştirilmesidir (tümörün ve bölgesel lenf nodlarının tam olarak çıkarılması)[92]. Endoskopik yöntemler, mukozal kanserlerde küratif amaçlı uygulanabilir. Lokal evreyi aşmamış (T1b/2) tümörlerde primer tedavi cerrahidir. Uzak organ metastazı bulunmayan daha ileri evre tümörlerde (T3 ve daha ileri evre), perioperatif KT seçeneği düşünülmelidir. Metastatik tümörlerde ise genellikle palyatif KT endikedir. Obstrüksiyon, hemoraji ya da perforasyon gibi büyük tümörle ilişkili nadir vakalarda, palyatif rezeksiyon ya da girişimsel önlemlerin yapılıp yapılmayacağı hasta bazında değerlendirilmelidir. R1 ve R2 rezeksiyon uygulandığında, küratif amaçlı ikinci rezeksiyonun yapılıp yapılamayacağı belirlenmelidir. İkinci rezeksiyon yapılamadığında KT ve RT birlikte uygulanabilir[92,93].

2.7.3.Cerrahi

Mide kanserinde şifa bulma şansı ancak küratif cerrahi rezeksiyon ile mümkündür. Küratif rezeksiyon, peritoneal ve uzak organ metastazı olmayan hastalarda metastatik lenf bezlerinin tamamının, mide piyesi ile birlikte ve temiz cerrahi sınırlarla çıkarılmasıdır.

Rezeksiyon (R) Tanımı

RO : Hastalığın makroskopik ve mikroskopik olarak komplet rezeksiyonu

R1 : İnkomplet rezeksiyon (mikroskopik olarak reziduel hastalık kalması)

R2 : İnkomplet rezeksiyon (makroskopik olarak reziduel hastalık kalması)

1.Endoskopik Rezeksiyon

Erken mide kanserinin küratif amaçlı lokal tedavisinde esas problem lenf nodu metastazının olasılığıdır. Mukozal karsinomda lenf nodu metastazı oranı %3-6 iken submukozal karsinomada %30 kadar yüksek olabilir. Gastrektomi ve lenf nodu diseksiyonu uygulanan erken evre mide kanserli hastalarda yapılan geniş ölçekli retrospektif bir çalışmada lenf nodu metastazı gözlenme olasılığı sıfıra yakın olarak bildirilmiştir[94]. 15 yılı aşkın süredir, Japon yaklaşımına göre bu tür düşük risk grubu hastalarda küratif amaçlı endoskopik mukozal rezeksiyon uygulanmaktadır. Batı ülkelerinde erken evre mide kanseri tanı oranı düşük olduğu için bu tedavi yaklaşımı henüz yerleşmemiştir ve bu tedavi yaklaşımını destekler randomize veriler yoktur.

2.Minimal İnvaziv Teknikler

Asya ülkelerinde, mide kanserinin laparoskopik rezeksiyonu yaygın olarak kullanılmaktadır. Çoğu midenin distal kesiminde yerleşimli mide kanserlerinin dahil edildiği, laparoskopik rezeksiyonla ilgili birkaç randomize çalışma vardır. Yeni metaanalizlerde, minimal invaziv parsiyel ya da total gastrektominin onkoloji kriterlerine göre uygulanabileceği sonucuna varılsa bile bu teknikle ilgili bu güne kadar bir hükme varılamamıştır[95] .

3.Konvansiyonel Rezeksiyon

R0 rezeksiyon, gastrektomide geleneksel olarak uygulanan evreye uygun tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda, mide distal ya da 1/3 orta kesimde yerleşimli tümörlerde uygulanan subtotal distal gastrektomi sonuçlarının, cerrahi sonrası morbidite, mortalite ve ortalama sağkalıma göre değerlendirildiğinde total gastrektomi sonuçlarından farklı olmadığı gösterilmiştir[96].

İntestinal karsinoma ya da erken evre diffüz karsinomada, tümör büyük ölçüde görünür sınırların ötesinde geçmemektedir, buna karşın, ileri evre diffüz karsinomada, normal olarak görünen mide duvarında tümöral gelişim olabilir. R0 rezeksiyon için güvenli oral sınır intestinal karsinoma için 5 cm iken diffüz tip için 8

cm'dir. Bunun pratik sonucu olarak, subtotal gastrektomi, midenin distal kesiminde yerleşimli her iki tip erken karsinoma ya da 1/3 orta kesimde yerleşimli ileri evre intestinal karsinomanın tedavisi için onkolojik olarak yeterli olduğu düşünülmektedir. Diğer bütün vakalarda total gastrektomi uygulanmalıdır. Gastroözofagial bileşke adenokarsinomunda gastrektomi özofagusun distal kesimine doğru uzatılmalıdır[92].

Ekstraluminal rezeksiyonun genişliği çıkarılan bölgesel lenf nodu alanları ile ilişkilidir. Japon Mide Kanseri Araştırma Derneğine (JRSGC) göre lenf nodu alanları 16 bölgeye ayrılmakta ve istasyonlarına göre N1 'den N3'e kadar sınıflandırılmaktadır. Lenf bezlerinin bu sıralamasına paralel olarak, lenf bezi diseksiyonlarıda D0'dan D3'e kadar ayrılmaktadır:

- D1 lenfadenektomide perigastrik lenf nodları çıkarılır.(1-6)
- D2 lenfadenektomide, ek olarak büyük damarlar boyunca suprapankreatik lenf nodları çıkarılır.(7–11)
- D3 lenfadenektomide, sol paraaortik ve retropankreatik lenf nodları gibi daha fazla lenf nodu çıkarılır.

Mide kanserinde, diğer kanser tiplerinden farklı olarak, boyalar ya da radyonüklidlerle sentinel lenf nodu incelemesi henüz rutin klinik uygulamanın bir parçası değildir.

Terapötik D2 lenfadenektomi uygulaması batı ülkelerinde tartışmalı bir konu iken, Japonya'da altın standart olarak kabul edilmektedir. Randomize çalışmalarda, D2 lenfadenektomi sonrası morbidite ve mortalitenin D1 lenfadenektomiden anlamlı olarak daha fazla olduğu gösterilmiştir. Ancak bu çalışmalarda D2 lenfadenektomiye ek olarak splenektomi ve pankreatektomide uygulanmıştır[97,98] . Diğer randomize olmayan, splenektomi ya da pankreatektomi yapılmadan D2 lenfadenektomi uygulanan çalışmalarda, mortalitede herhangi artış izlenmemiştir. Bununla birlikte D2 lenfadenektominin, evre II ve IIIa gibi bazı subgruplarda klinik sonuçları iyileştirdiği gözlenmiştir[99].

Hollanda çalışmasında, 11 yıllık sağkalım oranlarında, dalak ve pankreas korunarak yapılan D2 lenfadenektomi lehine bulgular saptanmıştır (D1 lenfadenektomi sonrası %33, D2 lenfadenektomi sonrası %47)[93]. Diğer 15 yılda genel sağkalımda anlamlı farklılık saptanmamıştır, ancak tümörle ilişkili ölüm

oranları D1 lenfadenektomi uygulananlarda anlamlı yüksek bulunmuştur. Ayrıca, lokal rekürens oranları sistematik lenf nodu rezeksiyonu sonrası daha düşük bulunmuştur. Bu bulgular, dalak ve pankreas korunarak yapılan D2 lenfadenektominin güvenli olduğu ve özellikle bu konuda deneyimli merkezlerde rutin olarak yapılmasını desteklemektedir.[100].

Klinik çalışmaların mevcut verileri, sol paraaortik lenf nodları gibi D2 lenfadenektomiden daha ileri rezeksiyonun morbiditede artışa neden olmadan uygulanabileceğini göstermekle birlikte, hastanın genel sonucunda bir iyileşme sağlamamaktadır[101].

Splenektomi ya da pankreatik rezeksiyon sadece bu organlara direk infiltrasyon varlığında ya da splenik hiler bölge lenf nodlarında metastaz olasılığında gerekli gibi görünmektedir. Komşu organlarda infiltrasyon varlığında multi-organ rezeksiyon gereklidir böylece daha iyi prognoz sağlanabilecektir[92].

2.7.4.Kemoterapi

Mide kanserinde tek potansiyel küratif tedavi yöntemi cerrahidir. Bunun yanında cerrahi sonrasında rekürrens sık olarak gelişmektedir, küratif oranlarının yükseltilebilmesi için effektif adjuvan ve ya cerrahi öncesi tedavi yöntemlerinin geliştirilebilmesi için büyük çaba harcanmaktadır. İleri evre mide kanserlerinin tedavisinde prognozun iyileştirilmesinde, operasyondan sonra ise mikro metastazları önlemek için kemoterapiye ihtiyaç duyulmaktadır. Yapılan tedavilerde kemoterapi rejimine bakılmaksızın, kemoterapinin sağ kalım üzerine olumlu etkileri olduğu tespit edilmiştir[102]. Mide kanseri evresi arttıkça adjuvan kemoterapi, radyoterapi veya kemoradyoterapiye başvurma sıklığı da paralel olarak artmaktadır.

Lokal rekürens sıklıkla mide yatağında ya da yakın lenf nodlarında olmaktadır. Bunun yanında anastomoz hattında, kalan mide dokusunda ya da duedonal güdükte de lokal rekürens görülebilmektedir. Mide kanseri tedavisinde standart kemoterapi rejimi bulunmamaktadır. Kemoterapi rejimleri içinde en sık kullanılan ajan fluorourasildir. Tek ajan olarak da uygulanabildiği gibi, FAM (fluorourasil, doksorubisin, metotraksat), ELF (etoposit, lökoverin, fluorourasil) ve ECF

(epirubisin, sisplatin ve sürekli infüzyon fluorourasil) kombine rejimlerinin önemli bir parçası olarak da kullanılabilmektedir.

2.7.5. Kemoradyoterapi

Kemoradyoterapi uygulaması, cerrahi ve radyoterapi ile lokal hastalık kontrolünün daha iyi sağlanması, sistemik kemoterapi ile mikroskobik hastalığın baskılanması ve kemoterapinin radyasyonun etkilerini potansiyalize edeceği fikriyle geliştirilmiştir. Radyoterapi ile en sık kombine edilen sitotoksik ajan fluorourasildir.

Kemoradyoterapinin, rezektabl mide kanserlerinde etkinliğini araştıran iki randomize çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda R0 ve küratif veya palyatif rezeksiyon yapılan hastalarda kemoradyaterapinin etkinliği araştırılmış. Kontrol ve çalışma grupları arasında sağ kalım açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır[103,104].

2.7.6. Cerrahi Öncesi Kemoterapi

Potansiyel olarak rezektabl mide kanseri hastalarında cerrahi öncesi kemoterapi etkinliğinin araştırıldığı yayınlanmış üç faz II çalışma mevcuttur. Tüm bu çalışmaların özetinde cerrahi öncesi kemoterapiye yanıtı prognostik bir faktör olduğu ve yanıt veren hastalarda 5 yıllık sağ kalımın vermeyenlere oranla iki kat daha fazla olduğu belirtilmiştir [98,105,106].

2.7.7.Cerrahi Öncesi Kemoradyoterapi

Cerrahi öncesi kemoradyoterapinin amacı tümör dokusunun küçültülerek R0 rezeksiyon yapılmasının kolaylaştırılması ve cerrahi manuplasyonlarla tümör hücrelerinin ekimi ve diğer alanlara implante olma ve büyüme yetilerini etkilemektir. Cerrahi öncesi kemoradyoterapi henüz deneysel aşamadadır. Rezektabl mide kanserinin klasik tedavisinde, radyoterapi ile birlikte cerrahi öncesi kemoterapi henüz yeterince test edilmemiştir ve bu yüzden gastroözofagial bileşkenin lokal ileri evre vakaları dışında önerilmemektedir[107].

2.7.8.İntraperitoneal Kemoterapi (İPK)

Mide kanserinde cerrahiden sonra rekürenslerin yaklaşık yarısı mide yatağında ya da çevresindeki lenf nodlarından gelişmektedir. Bu durum operasyon sırasında yerleştirilen kateter aracılığı ile kemoterapötik ajanların intraperitoneal olarak verilmesi hipotezini doğurmuştur. İPK'nin amacı kemoterapötik ajanların etkinliğini arttırılmasıdır. İntraperitoneal yolun, intravenöz yola üstünlüğü peritoneal boşlukta yüksek ilaç konsantrasyon sağlanmasıdır. Son 15 yılda tek ya da çoklu ajanlar kullanılarak İPK'nın etkinliğini araştıran çok sayıda faz I ve faz II çalışma düzenlenmiştir[108]. Tüm bu çalışmalarda ortalama yanıt oranı % 25 ile % 60 arasında bulunmuştur. Mide kanseri tedavisinde İPK uygulamasında en sık kullanılan ajanlar mitomisin- C. sisplatin ve fluorourasildir.

2.8.Mide Kanseri Tanı ve Evrelemesinde 18F-FDG PET/BT

Mide kanseri tüm dünyada en yaygın kanserlerden biridir. Birçok doğu ülkesinde, mide kanseri en yaygın ve ölümcül kanserdir. Batı ülkelerinde mide kanseri insidansı azalırken özofagiyal ve gastroözofagiyal bileşke kanserlerinde artış vardır[109,110]. Batı ülkelerinde mide kanseri hastalarının %80'den fazlası kötü prognozla sonuçlanan ileri evrede tanı almaktadır[111].

Mide kanserinin tam rezeksiyonu, kalıcı hastalık kontrolünün sağlanmasında tek yöntemdir. Cerrahinin primer amacı ise uygun lenfadenektomi ve midenin rezeksiyonu ile geride makroskopik ve mikroskopik tümörün bırakılmamasıdır. Cerrahi morbidite önemlidir ve cerrahi rezeksiyonun mortalite oranı yaklaşık %1'dir. Bu yüzden cerrahi öncesi, hastalarda mide rezeksiyonu ile birlikte uygun lenf diseksiyonu (D1,D2 ya da D3 diseksiyon) kararının verilmesi ve cerrahi girişimden fayda görmeyecek hastalarda gereksiz cerrahinin morbidite ve mortalite riskini engellemek için hasta seçiminin doğru yapılması gereklidir. Bu nedenle hastalık karakterizasyonunun ve evrelemenin doğru yapılması oldukça önemlidir. Mide kanserinin evrelemesinde genellikle, BT, MRG, EUS gibi görüntüleme yöntemleri ile laparoskopi ve peritoneal sıvının sitolojik incelemesi kullanılmaktadır[112-114].

Günümüzde cerrahi öncesi evrelemede BT standart görüntüleme yöntemi olmakla birlikte, peritoneal metastazların ve bölgesel lenf nodlarının saptanmasında tatmin edici olmadığı gösterilmiştir[115,116].

Üst gastrointestinal sistem malignitelerinde görüntüleme yöntemi olarak 18F-FDG PET/BT'nin rolü son on yılda önemli ölçüde artmıştır. Özofagus kanserlerinde 18F-FDG PET/BT'nin prognostik değeri ve KT yanıtının değerlendirilmesindeki rolü gösterilmiştir[117-120]. 18F-FDG PET/BT, özofagus kanserinde konvansiyonel yöntemlerle saptanamayan okült metastatik hastalığı tespit ederek hastaların %13-15'de evreyi yükseltebilir[121]. Bu yüzden hastaların önemli bir kısmında şüpheli metastatik hastalığın PET/BT'de gösterilmesi ile gereksiz özofajektominin önüne geçilmiş olur. 18F-FDG PET/BT'de hemen tamamı lokal ileri evre olarak saptanan özofagus kanserlerinden farklı olarak mide kanseri, PET/BT ile özofagus kanseri kadar iyi gösterilemeyebilir. Mide duvarında değişken ve bazen yoğun fizyolojik tutulum, primer tümörün görüntülenmesini engelleyebilir ve artmış 18F-FDG tutulumu gastrit gibi akut enflamasyonla ilişkili olabilir[122-124]. Buna ek olarak mide kanserinin farklı histolojik alt tiplerinde, glukoz transport protein exspresyonunun farklı olması nedeniyle 18F-FDG tutulumunda anlamlı farklılık olabilir[125].

Mide kanserinin evrelemesinde, 18F-FDG-PET ve 18F-FDG PET/BT tek başına ya da BT ile karşılaştırmalı çalışmalar yapılmıştır. Yapılan bu ilk çalışmalarda, bölgesel ve uzak lenf nodlarının saptanmasında BT ile kaşılaştırıldığında duyarlılığının düşük olduğu ancak özgüllüğünün artığı gösterilmiştir[126-128]. National Comprehensive Cancer Network (NCCN),mide kanserinin cerrahi öncesi evrelemesinde 18F-FDG PET/BT'nin kullanılabileceğini önermekle birlikte, 18F-FDG PET/BT'nin yararı konusunda görüş birliği henüz oluşmamıştır[70].

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Hastalar

Çalışmaya Haziran 2011 –Haziran 2012 tarihleri arasında histopatolojik olarak kanıtlanmış mide kanseri tanısı olan ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer

Tıp ABD'da tedavi öncesi evreleme amacı ile 18F-FDG PET/BT yapılan 31 hasta (ortalama yaş 58,9 ±12.6) dahil edildi. Tüm hastalara 18F-FDG PET/BT öncesi tanı amacı ile üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılmış ve endoskopik biyopsi ile mide kanseri tanısı doğrulanmıştı.

3.2. 18F-FDG PET/BT Görüntüleme

PET/BT görüntüleme GE Discovery ST PET/BT (General Electric, Milwaukee, Wisconsin, USA) kamerası kullanılarak yapıldı. Hastalara uygun açlık kan glukozu düzeyinin sağlanması amacıyla (< 150 mg/dl) çekimden önce en az 6 saat aç kalmaları söylendi. Buna uygun olarak gelen hastaların kan glukoz düzeyleri ölçüldükten sonra intravenöz yol ile 18F-FDG enjeksiyonları yapıldı. Tüm hastalara görüntüleme sırasında oral kontrast ajan uygulandı. Tüm hastalara vücut ağırlıklarına göre 0.15 mCi/kg'dan hesaplanarak 18F-FDG radyofarmasötiği intravenöz olarak uygulandı. 18F-FDG'nin enjeksiyonunu takiben hastalar yarı yatar pozisyondaki koltuklarda dinlendirildi. Dinlenme periyodu sonunda radyoaktif idrarın görüntüyü etkilememesi amacıyla hastalar tuvalete gönderilip mesaneleri boşatıldıktan hemen sonra çekime alındı. Tüm hastalar 5-7 yatak pozisyonunda, 3 dakika/yatak olacak şekilde verteksten uyluk üst kesimine kadar tarandı. PET/BT kamerada BT standart protokolü olarak 140 kV, 70 mA, 0.5 s tüp rotasyon süresi ve 5mm kesit kalınlığı kullanıldı. BT görüntülerinin hemen ardından tüm vücut PET görüntüleri elde edildi. PET datası BT görüntüleri ile rekonstrükte edilerek atenüasyon düzeltmesi yapıldı.

3.3.Görüntü Değerlendirilmesi

Tüm vücut 18F-FDG PET/BT görüntüleri üç planda (transaksiyel, koronal ve sagittal) değerlendirildi. Çevre zemin ve kan havuzu aktivitesinden yüksek uptake izlenen lezyonların BT görüntüleri ile anatomik konfirmasyonu yapıldı. Patolojik uptake izlenen lezyonların maximum standardized uptake value (SUVmax) değerleri ölçüldü.

3.4.Verilerin Analizi

18F-FDG PET/BT sonrası operasyon uygulanan hastalarda PET/BT bulguları hastaların PET/BT sonrası yapılan operasyonlarına ait patoloji raporları ile karşılaştırıldı. Primer lezyon, lenf nodları ve komşu organlara ait 18F-FDG PET/BT ve BT bulguları patoloji sonuçları ile karşılaştırıldı. 6 hastada, 18F-FDG PET/BT ve BT bulguları ya da laparotomi ve/veya laparoskopi ile inoperabilite kararı verildiğinden primer lezyon ve lenf nodlarına ait verilerin patoloji sonuçları ile karşılaştırması yapılamadı.

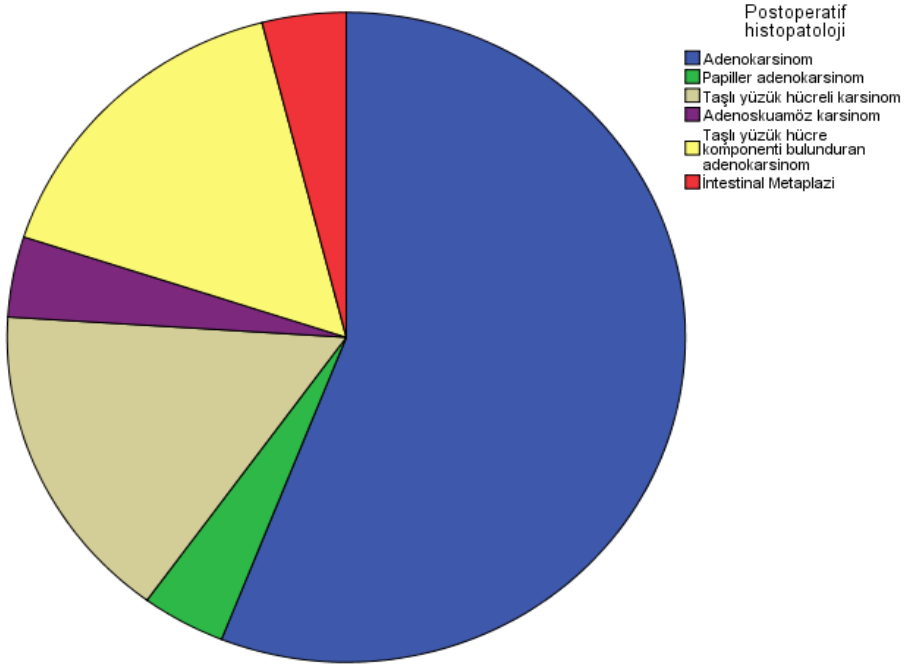
3.5.İstatistiksel Analiz

Primer kitlede ve abdominal lenf nodlarında 18F-FDG tutulumları vizüel olarak değerlendirildi. PET/BT öncesi tüm hastalarda malignite tanısı endoskopik biyopsi ile doğrulandığından primer kitlede malign-benign ayrımında PET/BT'nin duyarlılığı ve özgüllüğü hesaplanamadı ancak cerrahi sonrası değerlendirilen primer lezyonun histopatolojik alt tipi ile PET/BT'de primer lezyondan ölçülen SUVmax değeri karşılaştırıldı. 18F-FDG tutulumu izlenen ve patoloji raporunda metastaz saptanan lezyonlar gerçek pozitif (GP), tutulum izlenen ancak metastaz saptanmayan lezyonlar yalancı pozitif (YP) olarak kabul edildi. 18F-FDG tutulumu izlenmeyen ancak patoloji raporunda metastaz saptanan lezyonlar yalancı negatif (YN), patoloji raporunda metastaz saptanmayan lezyonlar gerçek negatif (GN) olarak kabul edildi. 18F-FDG PET/BT'nin lenf nodu metastazını saptamadaki duyarlılığı, özgüllüğü, PPD, NPD ve doğruluğu hasta bazında hesaplandı. 18F-FDG PET/BT ve BT bulguları Fisher exact test kullanılarak karşılaştırıldı. Primer lezyondan ve lenf nodlarından hesaplanan ortalama SUVmax değeri ile histolojik alt tipler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Kruskal-Wallis test kullanıldı.

4.BULGULAR

4.1.Hastalar

Çalışma süresince cerrahi öncesi evreleme amacı ile 31 hastaya (24 E,7 K) 18F-FDG PET/BT görüntüleme yapıldı. Hastaların ortalama yaşı 58,9 ±12.6 (aralık; 30–79) olarak hesaplandı. 25 hastaya küratif amaçlı gastrektomi ve lenf nodu diseksiyonu yapıldı. 6 hasta inoperabl olarak kabul edilmişti. Opere edilen hastalar, operasyon sonrası yapılan histopatolojik değerlendirmelerine göre, 14 hasta adenokarsinom, 4 hasta taşlı yüzük hücreli karsinom, 4 hasta taşlı yüzük hücre komponenti bulunduran adenokarsinom, 1 hasta papiller tip adenokarsinom, 1 hasta adenoskuamöz karsinom,1 hasta rezidü tümör bulundurmayan intestinal metaplazi tanısı almıştır.



Şekil 4.1. Cerrahi sonrası histopatolojik inceleme sonuçlarına göre histopatolojik alt tipler.

Hastalar cerrahi sonrası histopatoloji sonuçları ile TNM evrelemesine göre değerlendirildiğinde, 1 hasta T0 (%4), 1 hasta Tis (%4), 4 hasta T1 (%16), 2 hasta T2 (%8), 12 hasta T3 (%48), 5 hasta T4 (%20) olarak saptandı. Erken evre mide kanseri (T1 evre herhangi N) cerrahi uygulanan vakaların %20'ini (n=5) oluşturuyordu. Cerrahi sonrası N evresine göre değerlendirildiğnde ise 8 hasta N0 (%32), 6 hasta N1 (%24), 6 hasta N2 (%24), 5 hasta N3 (%20) olarak kabul edildi.

Grade'e göre 5 hasta grade 2 (%20), 18 hasta grade 3 (%72) olarak değerlendirilirken 2 (%8) hastada (1 hasta T0, 1 hasta Tis) grade değerlendirilemedi.

İnoperabl olarak kabul edilen hastaların inoperabilite kararı 2 hastada pritoneal sıvının sitolojik incelemesi, 2 hastada BT ve PET/BT görüntüleme sonucu, 1 hastada laparatomi ile karaciğerden wedge rezeksiyonu, 1 hastada laparatomide karaciğere ve komşu organlara kitlenin invazyonunun izlenmesi ile verildi.

Tablo 4.1: Hastaların tanımlayıcı özellikleri, BT ve 18 F-FDG PET/BT bulguları.

Hasta No	Yaş	Cinsiyet	Patolojik Alt Tip	BT			18F-FDG PET-BT			Grade	Evre
				Primer Lezyon	Lenf Nodu	Organ metastazı	Primer Lezyon	Lenf Nodu	Organ metastazı		
1	32	E	Taşlı yüzük hücreli karsinom	-	-	-	+	-	-	3	T4N2M1
2	38	E	Papiller adenokarsinom	+	+	-	+	+	-	3	T3N2M0
3	47	E	Adenokarsinom	+	+	-	+	-	-	3	T3N0M0
4	59	E	Adenokarsinom	+	+	-	+	+	-	-	TxNxM1
5	68	E	Adenokarsinom	+	+	+	+	+	+	-	TxNxM1
6	64	K	Adenokarsinom(TYH komponenti bulunduran)	+	+	-	+	-	-	3	T3N2M0
7	70	E	Adenokarsinom (TYH komponenti bulunduran)	+	+	-	+	+	-	3	T3N3M0
8	51	K	Taşlı yüzük hücreli karsinom	+	-	-	-	-	-	3	T2N1M0
9	47	E	Adenokarsinom	+	+	+	+	-	-	3	T3N2M0
10	74	E	Adenokarsinom	+	+	-	+	+	+	-	TxNxM1
11	71	E	Adenokarsinom(TYH komponenti bulunduran)	+	+	+	+	+	-	3	T3N2M0
12	58	E	Adenokarsinom	+	+	+	+	+	+	-	TxNxM1
13	62	E	Adenokarsinom	+	+	-	+	-	-	3	T3N0M0
14	51	K	Adenokarsinom	+	+	-	-	+	-	2	T1N1M0
15	30	E	Taşlı yüzük hücreli karsinom	+	+	-	+	-	-	3	T4N3M1
16	49	K	İntestinal Metaplazi, kronik atrofik gastrit	-	-	-	+	-	-	-	T0N0M0
17	72	E	Adenokarsinom	+	-	-	+	-	-	2	T3N0M0

18	59	E	Adenokarsinom	+	-	+	+	+	-	-	TxNxM1
19	77	E	Taşlı yüzük hücreli karsinom	+	+	-	+	+	-	3	T3N1M0
20	67	E	Adenokarsinom	+	-	-	+	-	-	2	T1N0M0
21	73	E	Adenokarsinom	+	+	+	-	+	+	3	T3N1M0
22	61	E	Adenokarsinom	+	-	-	+	-	-	2	T1aN0M0
23	58	K	Adenokarsinom	+	+	+	+	+	+	3	T3N3M
24	58	E	Adenokarsinom(TYH komponenti bulunduran)	+	+	-	+	+	-	3	T4N2M1
25	59	E	Adenokarsinom	+	+	-	+	+	-	3	T4aN3bM1
26	62	E	Taşlı yüzük hücreli karsinom	+	+	+	+	+	+	-	TxNxM1
27	67	E	Adenokarsinom	+	-	-	+	-	-	2	T1N0M0
28	40	K	Adenoskuamöz karsinom	+	+	-	+	+	-	3	T4aN3aM1
29	57	E	Adenokarsinom	+	-	-	-	-	-	-	TisN0M0
30	79	E	Adenokarsinom	+	+	-	+	+	-	2	T3N1M0
31	67	K	Adenokarsinom	+	-	-	+	-	-	3	T2N1M0

4.2. BT

18F-FDG PET/BT öncesi bütün hastalara cerrahi öncesi abdominal BT görüntüleme yapılmıştı. BT, 2/31 hastada normal, 29/31 hastada mide duvarında kalınlaşma ve/veya kitle, 21/31 hastada perigastrik / abdominal lenf nodu, 8/31 hastada uzak organ metastazı ve 1/31 hastada peritonitis karsinomatozis varlığı olarak rapor edilmişti.

4.3. 18F-FDG PET/BT

18F-FDG PET/BT, 2 /31 hastada normal, 27/31 hastada midede primer tümörde, 17/31 hastada perigastrik lenf nodlarında, 6/31 hastada uzak organda

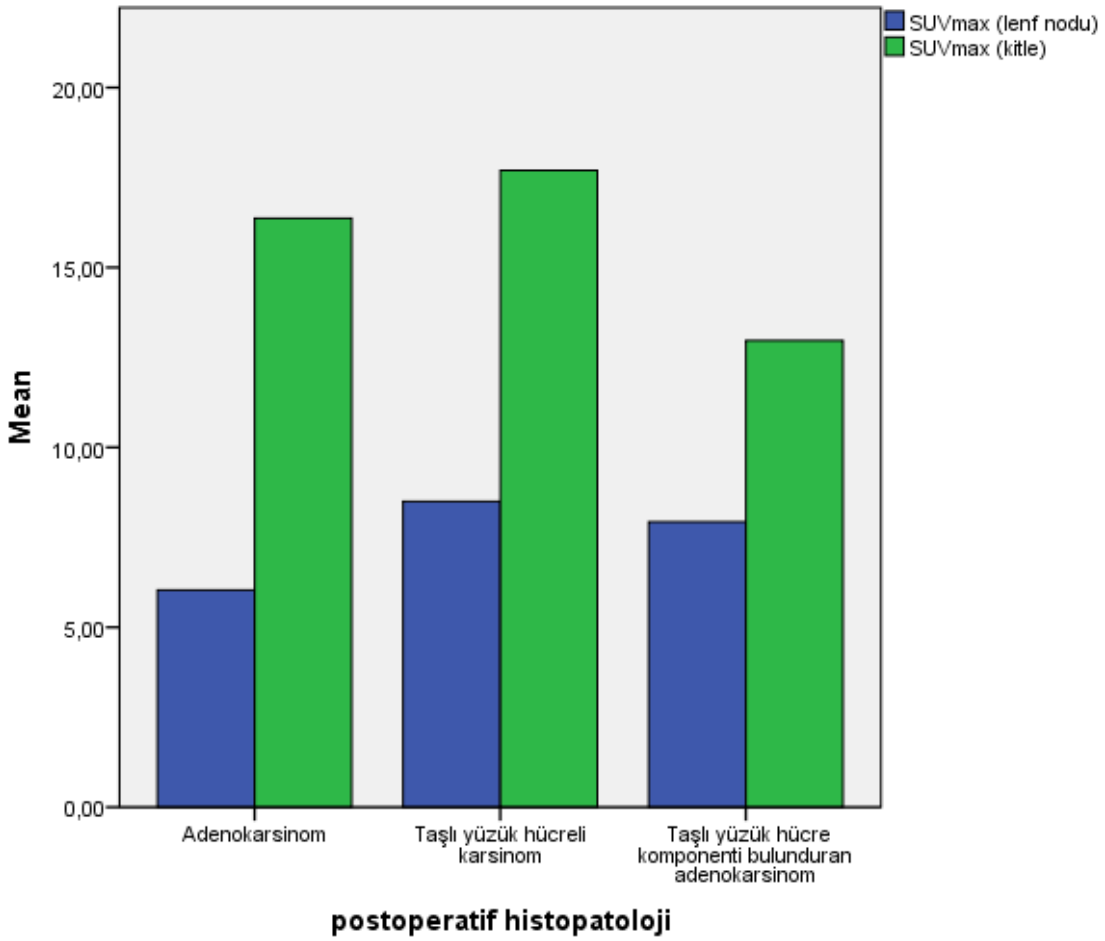
patolojik 18F-FDG tutulumu olarak raporlandı. 18F-FDG PET/BT normal olarak değerlendirilen 2 hastanın (8 ve 29 nolu hastalar) cerrahi sonrası histopatolojik incelemesi, multifokal intramukozal adenokarsinom (Tis) ve taşlı yüzük hücreli adenokarsinom olarak rapor edildi. 2 hastada ise midede primer tümörde 18F-FDG tutulumu izlenmezken, perigastrik lenf nodlarında ve/veya uzak organda patolojik 18F-FDG tutulumu izlendi. Midede primer tümörde patolojik 18F-FDG tutulumu izlenmeyen bu hastalardan 14 nolu hastanın cerrahi sonrası histopatoloji sonucu erken evre adenokarsinom, T1N1,olarak rapor edildi. 21 nolu hastanın histopatoloji sonucu ise ileri evre adenokarsinom, T3N1, olarak bildirildi. 18F-FDG PET/BT'de primer lezyon ve bölgesel lenf nodları dışında patolojik 18F-FDG tutulumu saptanan hastalardan 4/6'ü inoperabl olarak değerlendirilerek gastrektomiden vazgeçildi. İnoperabl olarak kabul edilen diğer iki hastadan 4 nolu hastada 18F-FDG PET/BT'de midede primer lezyonda ve perigastrik lenf nodlarında patolojik metabolizma artışı dışında patolojik görünüm saptanmazken, laparotomide izlenen peritoneal implanttan alınan biyopsi sonucunda adenokarsinom metastazı saptandı. 18 nolu hastada ise benzer şekilde midede primer lezyonda ve perigastrik lenf nodlarında patolojik 18F-FDG tutulumu dışında patolojik aktivite tutulumu saptanmadığı halde laparatomi sonucu yapılan karaciğer wedge rezeksiyonunda adenokarsinom infiltrasyonu saptandı.

Midede primer lezyonda 18F-FDG tutulumu izlenen hastaların ortalama SUVmax değeri 13,49± 9.29 (3.00–44.60) olarak hesaplanırken, lenf nodunda aktivite tutulumu izlenen hastaların ortalama SUVmax değeri 9.28± 6.92 (2.80–29.10) olarak hesaplandı. T evresine göre değerlendirildiğinde, T1 evrede 3/5 hastada (%60), T2 evrede 1/2 (%50) hastada, T3 evrede 11/ 12 (%91) hastada, T4 evrede 5/5 (%100) hastada primer tümörde 18F-FDG tulumu saptandı.

Hastalar T evrelerine göre primer tümörde 18F-FDG tutulumu değerlendirildiğinde, T1 tümörlerde ortalama SUVmax 11.66 (3.00–25.30), T3 tümörlerde 16.31(4.60-44.60), T4 tümörlerde 10.32 (5.5-18.70) olarak hesaplandı. Primer lezyonda ortalama SUVmax, T evresine göre Kruskall-Wallis test kullanılarak yapılan değerlendirmede evreler arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Hastaların histopatolojik tanılarına göre primer tümörde 18F-FDG tutulumu incelendiğinde, ortalama SUVmax, adenokarsinomda 15.16 (3.00–44.60), taşlı yüzük hücreli karsinomda 9.90 (5.50–17.70), taşlı yüzük hücre komponenti bulunduran adenokarsinomda 11.27 (6.20–13.90) olarak hesaplandı. Vaka sayısı yeterli olmaması nedeniyle papiller adenokarsinom, adenoskuamoz karsinom histopatolojik tipler istatistiksel incelemeye dahil edilmeden yapılan değerlendirmede, histopatolojik tiplere göre primer kitlede ortalama SUVmax arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p=0,721).

18F-FDG PET/BT'de gastrik lenf nodlarında patolojik metabolizma artışı izlenen hastalar değerlendirildiğinde ortalama SUVmax, N1 lenf nodlarında 13.62 (7.80–29.10), N2 lenf nodlarında 7.63 (4.50–10.50), N3 lenf nodlarında ise 6.19 (2.80–8.79) olarak hesaplandı. T evreye göre lenf nodu metastazı değerlendirildiğinde, T1 evrede 1/5 hastada (%20), T2 evrede 2/2 hastada (%100), T3 evrede 9/12 hastada (%75), T4 evrede 5/5 hastada (%100) lenf nodu metastazı saptandı.



Şekil 4.2 Histopatolojik alt tiplere göre primer lezyonda ve lenf nodlarında ortalama SUVmax**.**

4.4. 18FDG-PET/BT ile BT Sonuçlarının Histopatolojik Bulgular ile Karşılaştırılması

BT sonuçlarının cerrahi sonrası histopatoloji sonuçları ile karşılaştırıldığında, primer lezyonun saptanmasında BT; 23/25 hastada GP, 1/25 hastada GN, 1/25 hastada ise YN olarak değerlendirildi. 18F-FDG PET/BT ise, 20/25 hasta GP, 1/25 hasta YP, 4/25 hasta YN olarak değerlendirildi. YP olarak değerlendirilen hastanın cerrahi sonrası histopatoloji sonucu rezidü tümör bulundurmayan intestinal metaplazili kronik atrofik gastrit olarak rapor edildi. 18F- FDG PET/BT, YN olarak değerlendirilen 4 hasta cerrahi sonrası histopatoloji sonuçlarına göre

değerlendirildiğinde, 1/4 hasta taşlı yüzük hücreli karsinom, 1/4 hasta erken evre adenokarsinom (T1N1), 1/4 hasta ileri evre adenokarsinom (T3N1), 1/4 hasta multifokal intramukozal adenokarsinom (Tis) olarak saptandı.

Tablo 4.2: Midede primer tümör 18F-FDG PET/BT ile YN olarak değerlendirilen hastalar.

Hasta No	Postoperatif histopatoloji	TNM
8	Taşlı yüzük hücreli karsinom	T2N1Mx
14	Adenokarsinom	T1N1Mx
21	Adenokarsinom	T3N1Mx
29	Multifokal intramukozal adenokarsinom	Tis

Cerrahi sonrası histopatoloji sonuçlarına göre lenf nodu metastazı değerlendirildiğinde BT, 14/25 hasta GP, 2/25 hastaYP, 6/25 hasta GN, 3/25 hasta ise YN olarak değerlendirildi. 18F-FDG PET/BT ile lenf nodları incelemesinde ise, 11/25 hasta GP, 8/25 hasta GN ve 6/25 hasta YN olarak saptandı. BT'nin lenf nodu metastazını saptamada duyarlılık, özgüllük, doğruluğu, PPD ve NPD'i sırasıyla, % 83.3, % 75, % 80, % 87.5, % 66.6 olarak hesaplandı. 18F-FDG PET/BT'nin lenf nodu metastazını saptamada duyarlılık, özgüllük, doğruluğu, PPD ve NPD'i sırasıyla %64.7, %100, %76, %100, %57.1 olarak hesaplandı.

Tablo4.3. Primer Tümör ve lenf nodu metastazının 18F-FDG PET/BT ve BT ile saptanma oranları.

	18F-FDG PET-BT	BT
Primer Lezyon	20/25 (%80)	23/25 (%92)
Lenf Nodu	11/17 (%64.7)	14/17 (%82.3)

18F-FDG PET-BT incelemesinde YN olarak değerlendirilen 3/6 hastanın histopatojik tanısı taşlı yüzük hücreli karsinom, 1/6 hastanın ise taşlı yüzük hücre komponenti bulunduran adenokarsinom idi. 2/6 hasta ise adenokarsinom olarak değerlendirildi.

Tablo4.4. Lenf nodlarının değerlendirilmesinde 18F-FDG PET/BT ile histopatoloji sonuçlarını karşılaştırılması.

Histopatoloji	**18F-FDG PET/BT**	
	Pozitif (n)	Negatif (n)
Metastatik	11	6
Nonmetastatik	0	8

4.5. Organ Metastazlarının Değerlendirilmesi

5/31 hastada postoperatif histopatoloji sonucunda periton metastazı bildirildi. Periton metastazı saptanan bu hastaların hiçbirinde BT ve 18F-FDG PET/BT çalışmasında periton metastazı gösterilemedi.

BT'de 8 hastada midede primer lezyon ve bölgesel lenf nodları dışında organ metastazı rapor edilmişti. Bu hastalardan 4/8'ü inoperabl olarak kabul edilirken 3/8 hastada karaciğerde lezyon saptandı (9,11 ve 23 nolu hastalar). 1/8 hastada (21 nolu hasta) ise her iki akciğerde ve sol sürrenal bezde metastatik lezyonların varlığı rapor edildi. Karaciğerde lezyon saptanan 11 nolu hastada, hepatobilier USG'de lezyonun kistik yapıda olduğu belirtildiğinden benign naturde kabul edildi. 23 nolu hastada ise operasyon sırasında karaciğerde makroskopik olarak lezyon gözlendiği için metastatik olarak kabul edildi. 9 ve 21 nolu hastalarda saptanan lezyonlar başka bir görüntüleme yöntemi ile ya da histopatlojik olarak doğrulanamadı.

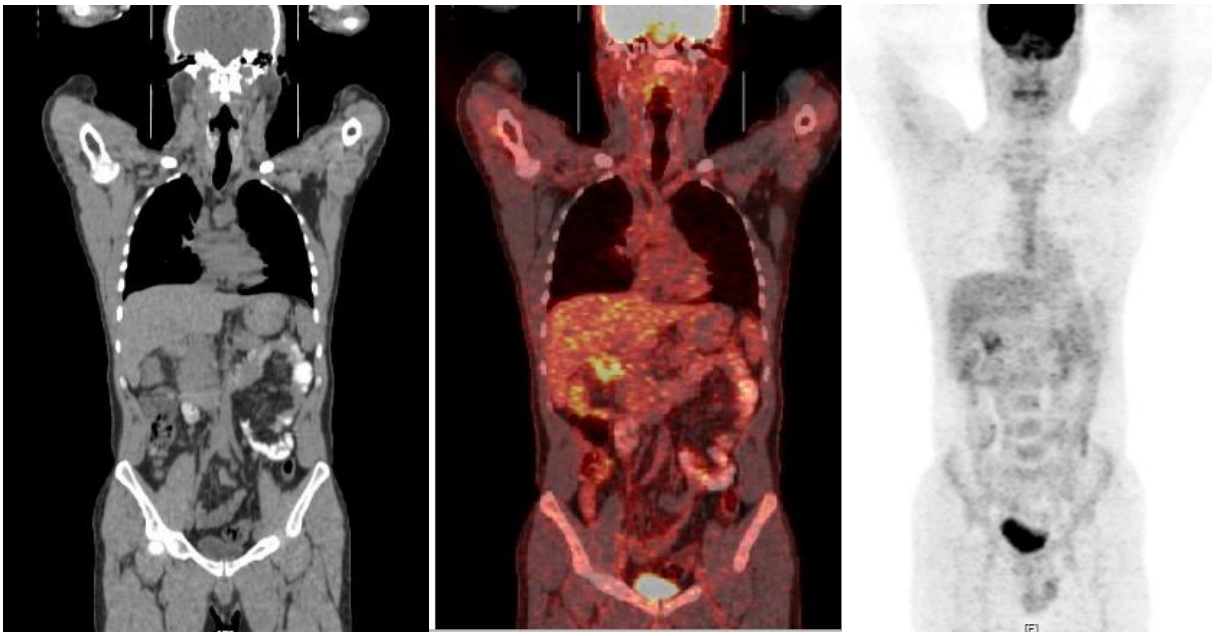
18F-FDG PET-BT'de 6/31 hastada organ metastazı saptandı. PET-BT'de organ metastazı saptanan hastaların 4/6'ü inoperabl olarak kabul edildi. Diğer hastalardan 21 nolu hastada sol sürrenal bezde, 23 nolu hastada karaciğerde multipl

lezyonda 18F-FDG tutulumu saptandı. 21 nolu hastada, BT'de de sol sürrenal bezde lezyon saptanırken, histopatolojik olarak metastaz varlığı doğrulanamadı. 23 nolu hastada ise, cerrahi sırasında karaciğerde makroskopik olarak lezyon gözlendi.

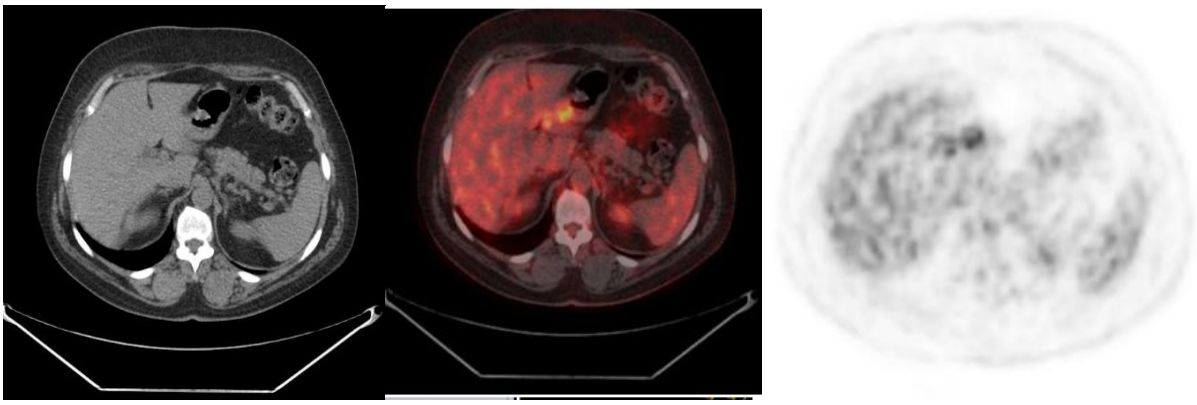
İnoperable olarak kabul edilen 18 nolu hastada yapılan karaciğer wedge rezeksiyonu, 4 nolu hastada ise peritoneal implant biyopsi sonucunda adenokarsinom infiltrasyonu saptanırken 4 nolu hastada, PET-BT ve BT çalışmasında midede primer lezyon ve bölgesel lenf nodları dışında patolojik 18F-FDG tutulumu izlenmedi. 18 nolu hastada ise BT'de karaciğerde milimetrik hipodens lezyon saptandığı halde PET-BT'de karaciğerde patolojik 18F-FDG tutulumu saptanmadı.

Tablo 4.5. Lenf nodu metastazının saptanmasında BT ve 18F-FDG PET/BT'nin duyarlılık, özgüllük, doğruluk, NPD ve PPD.

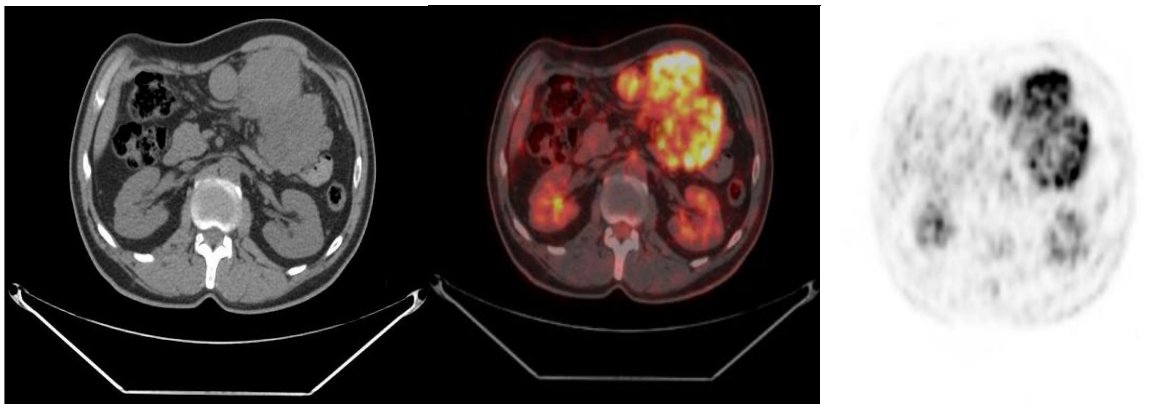
	Duyarlılık(%)	Özgüllük (%)	Doğruluk (%)	PPD (%)	NPD (%)
BT	83,3	75	80	87,5	66,6
18F-FDG PET/BT	64,7	100	76	100	57,1



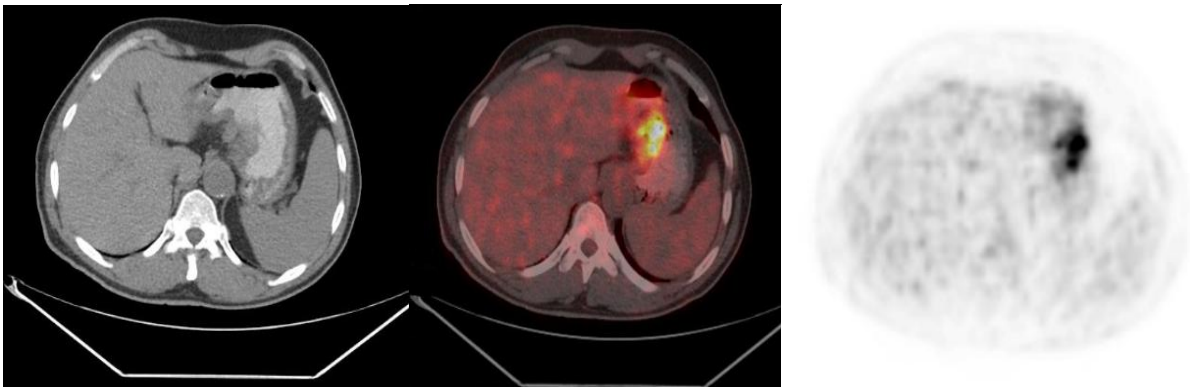
Şekil 4.3. Taşlı yüzük hücreli karsinom tanısı ile 18F-FDG PET-BT yapılan 32 yaşında erkek hastanın BT, füzyon PET-BT ve MIP görüntülerinde, mide distal kesiminde (SUVmax:6.5) patolojik 18F-FDG tutulumu izlendi. Hastanın ameliyat sonrası histopatolojik incelemesinde lenf nodlarında ve peritonda metastaz saptandı (Evre T4N2M1).



Şekil 4.4. Endoskopik biyopsi sonrası az differansiye adenokarsinom tanısı alan ve ameliyat sonrası histopatoloji sonucu rezidü tümör bulundurmayan intestinal metaplazili kronik atrofik gastrit olarak raporlanan 49 yaşında kadın hastanın BT, füzyon PET-BT, PET görüntülerinde midede (SUVmax:6.5) patolojik 18F-FDG tutulumu(Evre T0N0M0).



Şekil4.5. Müsinöz ve taşlı yüzük hücre differansiyasyon alanları bulunan adenokarsinom tanılı 58 yaşında erkek hastanın BT, füzyon PET-BT ve PET görüntülerinde midede (SUVmax:12.4), sol böbrek ön kesimine doğru uzanan yumuşak doku yapılanmasında (SUVmax:10.5), perigastrik ve çölyak lenf nodlarında (SUVmax:8.7) patolojik 18F-FDG tutulumu. Ameliyat sonrası histopatolojik incelemede lenf nodu metastazı ve peritoneal infiltrasyon saptandı (EvreT4N2M1).



Şekil 4.6. Endoskopik biyopsi sonucu adenokarsnom olarak raporlanan 59 yaşında erkek hastanın BT, füzyon PET-BT ve PET görüntülerinde midede (SUVmax:12.6), küçük kurvaturda mide duvarına komşu nodüler lezyonda (SUVmax:3.5) patolojik 18F-FDG tutulumu izlendi. Laparotomide karaciğerde metastatik lezyon saptanan hastanın wedge rezeksiyonun histopatolojik incelemesinde adenokarsinom metastazı saptandı.

5.TARTIŞMA

Mide kanserinin cerrahi öncesi evrelemesinin doğru yapılması, kürabilitenin değerlendirilmesi ve uygun tedavi yönteminin belirlenmesinde oldukça önemlidir. BT klinik evrelemede hala önemli rol oynamaktadır. Ancak BT'nin, lenf nodu metastazlarının değerlendirilmesinde, peritoneal yayılım ve hematojen metastazların saptanmasında kısıtlılıkları vardır. 18F-FDG PET/ BT, çeşitli kanserlerde küratif cerrahi sonrası rekürens saptanmasında kullanıldığı gibi cerrahi öncesi evrelemede de kullanılmaktadır. Günümüzde 18F-FDG PET/BT, mide kanserinde gastrektomi sonrası rekürensin saptanması amacıyla kullanılmaktadır ve elde edilen sonuçlar BT ile kıyaslanacak düzeydedir[129]. PET/BT'nin cerrahi öncesi evrelemede rutin olarak kullanımı giderek artmaktadır, ancak mide kanserinin cerrahi öncesi evrelemesinde yararlı olup olmadığı tartışmalıdır. Mide kanserinde 18F-FDG PET'in kullanımı ile ilgili ilk yapılan çalışmalarda, primer tümörün saptanmasında duyarlılığı %93, özgüllüğü %100, doğruluğu %95 olarak rapor edilmiştir[130]. Ancak yapılan diğer çalışmalarda, rekürensin ya da primer tümörün saptanmasında %60 gibi düşük duyarlılık oranları bildirilmiştir.[131-133] . Young KE ve ark, ileri evre mide kanserinin cerrahi öncesi evrlemesinde PET/ BT ve BT'yi karşılaştırdıkları çalışmada, primer tümörün saptanmasında PET/ BT ve BT'nin duyarlılığını sırasıyla %93 ve %90 olarak rapor etmişlerdir[126]. Bu çalışmada ise primer tümör, BT ile 23/25 hastada, 18F-FDG PET/BT ile 20/25 hastada saptandı.

Daha önce yapılan çalışmalarda, BT'nin erken evre mide kanserini saptama oranları düşük rapor edilmiştir (%26–53)[134,135]. Shimizu K ve ark, BT'nin mukozal kanseri saptama oranını (%16.7) submukozal kanserle (%68.8) karşılaştırdıklarında düşük rapor etmişlerdir[136]. Tae Kyung ve ark. tarafından yapılan çalışmada FDG PET/BT'nin mukozal kanseri saptama oranı %35, submukozal kanserde ise %58.8 olarak bildirilmiştir[137]. Bu çalışmada ise 18F-FDG PET/BT sonucu yalancı negatif olarak değerlendirilen 2/4 hastada erken evre mide kanseri saptandı. 2/4 hasta ise cerrahi sonrası patoloji sonucuna göre ileri evre mide kanseri olarak değerlendirildi (T3N1). Erken evre mide kanseri, bölgesel lenf nodu metastazı durumuna bakılmaksızın gastrik mukoza ya da submukozada sınırlı adenokarsinom olarak

tanımlanmaktadır. EMK'de lenf nodu metastazı durumunun değerlendirildiği birçok çalışmada, T1 EMK'de ortalama lenf nodu metastazı insidansı %10-20 olarak bildirilmektedir[138,139]. Bu çalışmada EMK olarak değerlendirilen hastalardan 1/5'de (%20) N1 lenf nodu metastazı saptandı.

Hücresel 18F-FDG uptake'i ağırlıklı olarak glukoz transporter I (GLUT-I) overekspresyonu ile ilişkilidir. GLUT-I hemen hemen bütün hücreler tarafından ekspresse edilir ancak malign hücrelerde ekspresyonu daha fazladır. Mide kanserinde GLUT-I ekspresyonu, taşlı yüzük hücreli karsinom ve müsinöz adenokarsinomda çok düşüktür. Papiller adenokarsinomda GLUT-I ekspresyonu ise tübüler ve kötü differansiye adenokarsinoma göre biraz daha fazladır[140]. Mide kanserinin histolojik alt tipi, 18F-FDG PET/BT ile primer tümörün ve lenf nodu metastazının saptanmasını önemli ölçüde etkilemektedir. Tae Kyung ve ark, FDG PET-BT ile taşlı yüzük hücreli karsinomda primer lezyonun saptanma oranını daha düşük bulmuşlardır (%35.3)[137]. Bu çalışmada midede primer tümörde 18F-FDG tutulumu saptanmayan 1/4 hastanın histopatolojik alt tipi taşlı yüzük hücreli karsinom idi. Literatürle uyumlu olarak bu çalışmada adenokarsinom histopatoljik alt tipinde, primer lezyonda ortalama SUVmax taşlı yüzük hücreli karsinoma göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak histopatolojik alt gruplara göre ortalama SUVmax değerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Yapılan çalışmalarda, taşlı yüzük hücreli karsinoma vakalarında primer lezyonda ve lenf nodu metastazında FDG uptake'nin diğer histopatolojik alt tiplere göre daha az belirgin olduğu ve bu tür vakalarda FDG PET/BT'nin tanısal rolünün daha az olacağı bildirilmektedir[141,142]. Bu çalışmada, 18F-FDG PET/BT ile lenf nodu metastazı değerlendirilmesinde YN olarak değerlendirilen 3/6 hastanın histopatolojik tanısı taşlı yüzük hücreli karsinom, 1/6 hastanın ise taşlı yüzük hücre komponenti bulunduran adenokarsinom idi.

18F-FDG PET'in lenf nodu metastazlarını saptamada duyarlılığı rezolüsyonu nedeni ile düşüktür. Ayrıca primer tümörde 18F-FDG uptake'i nedeniyle, PET görüntülemede perigastrik lenf nodları ayırt edilemeyebilir. 18F-FDG PET ile yapılan çalışmalarda, lenf nodu metastazını saptamada duyarlılığı %21–40, özgüllüğü ise %89–100 olarak bildirilmiştir[143,144]. 18F-FDG PET/BT ile primer tümör ve lenf nodlarının lokalizasyonu daha iyi yapılabilmekte ve anatomik ve fonksiyonel bilgi sağlanabilmektedir. Tae Kyung ve ark, lenf nodu metastazının

saptanmasında 18F-FDG PET/BT'nin duyarlılığı ve özgüllüğünü sırasıyla %51.5 ve %86.7 olarak rapor etmişlerdir[137]. Young KE ve ark ise 18F-FDG PET/BT'nin duyarlılığını %41, özgüllüğünü %100, BT'nin duyarlılığını %75, özgüllüğünü ise %93 olarak rapor etmişlerdir[126]. Bu çalışmada ise lenf nodu metastazını saptamada 18F-FDG PET/BT'nin duyarlılığı, özgüllüğü, doğruluğu, PPD ve NPD sırasıyla %64.7, %100, %76, %100, %57.1 olarak bulundu. Bu sonuçlar daha önce yapılan çalışmaların sonuçları ile uyumlu görünmektedir ve PET/BT'nin rezolüsyonun düşük olması ile ilişkili olabilir. Örneğin, perigastrik lenf nodunun FDG uptake'i, primer tümörün yüksek FDG uptake'i nedeni ile ayrımı yapılamayabilir. Bu sorunun üstesinden PET/BT görüntülemede kontrastlı BT kullanılarak gelinebilir[126]. Bu nedenle kontrastlı BT ile yapılacak PET/BT incelemesi klinik uygulamalarda daha makul olabilir. Bu çalışmada 18F-FDG PET/BT'nin özgüllüğü %100 olarak hesaplanmıştır. Ancak granülomatöz ya da enfektif nedenlerle olabilecek lenfadenopatilerde 18F-FDG PET/BT'nin YP olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Mide kanserinde, periton metastazının varlığı, mevcut TNM sistemine göre uzak organ metastazı olarak kabul edilmektedir. Lim ve ark. peritoneal metastazın saptanmasında PET'in duyarlılığını %35, BT'nin ise %77 olarak rapor etmişlerdir[128]. Young Kim ve ark, peritoneal metastazların saptanma oranını 18F- FDG PET/BT ile %20, BT ile %50 olarak bildirmişlerdir[126]. Bu çalışmada ise cerrahi sonrası histopatoloji raporunda peritoneal metastaz bildirilen 5/25 hastanın hiçbiri 18F-FDG PET-BT ya da BT ile gösterilemedi. Peritoneal sıvının sitolojik inceleme sonucu adenokarsinom metastazı saptanan ve inoperabl olarak kabul edilen 1/6 hastanın BT raporunda peritonitis karsinomatozis bildirilirken çalışmaya dahil edilen hiçbir hastada 18F-FDG PET/BT ile peritonitis karsinomatozis gösterilemedi.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Kesin sonuçlara varmak ve daha fazla istatistiksel analiz yapabilmek için hasta sayısı yetersizdir ve literatürde daha önce yapılan çalışmalardan daha azdır. Ayrıca 18F-FDG PET/BT, mide kanseri tanısı endoskopik biyopsi ile doğrulanan hasta grubunda uygulandığı için primer tümörün değerlendirilmesindeki rolü tam olarak ortaya konamadı.

6.SONUÇLAR

Bu çalışmaya alınan hasta grubunda elde edilen sonuçlar, mide kanserinin cerrahi öncesi evrelemesinde 18F-FDG PET/BT'nin tanısal gücü BT'ye göre düşük olmakla birlikte kıyaslanabilir düzeydedir. Bölgesel lenf nodlarının değerlendirilmesinde, PPD'nin yüksek olması nedeni ile BT'de şüpheli lenf nodu saptanan hastaların değerlendirilmesinde yararlı olabilir.

Vaka sayısı yeterli olmamakla birlikte taşlı yüzük hücreli karsinomda diğer histopatolojik alt tiplere göre daha düşük düzeyde 18F-FDG tutulumu izlenmektedir. Ayrıca erken evre mide kanserlerinin 18F-FDG PET/BT ile saptanma oranları düşüktür. Bu yüzden bu hasta gruplarında 18F-FDG PET/BT'nin preoperatif evrelemede rolü sınırlı görünmektedir.

ÖZET

Yeni Tanı Konulmuş Mide Kanserli Hastaların Primer Evrelemesinde 18F-FDG PET/BT'nin Rolü

Amaç

Bu çalışmada amaç, endoskopik biyopsi ile mide kanseri tanısı alan hastaların cerrahi öncesi evrelemesinde 18F-FDG PET-BT'nin rolünün araştırılması, evrelemede rutinde kullanılan BT ile karşılaştırılması ve 18F-FDG tutulumunu etkileyen parametrelerin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Haziran 2011-Haziran 2012 tarihleri arasında histopatolojik olarak kanıtlanmış mide kanseri tanısı olan ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp ABD'da tedavi öncesi evreleme amacı ile 18F-FDG PET/BT yapılan 31 hasta (ortalama yaş 58,9 ±12.6) dahil edildi. 18F-FDG PET/BT sonrası operasyon uygulanan hastalarda PET/BT bulguları hastaların PET/BT sonrası yapılan operasyonlarına ait patoloji raporları ile karşılaştırıldı. Primer lezyon, lenf nodları ve komşu organlara ait 18F-FDG PET/BT ve BT bulguları patoloji sonuçları ile karşılaştırıldı. 6 hastada ise 18F-FDG PET/BT ve BT bulguları ya da laparotomi ve/veya laparoskopi ile inoperabilite kararı verildiğinden primer lezyon ve lenf nodlarına ait verilerin patoloji sonuçları ile karşılaştırması yapılamadı.

Bulgular

Opere edilen hastalar, operasyon sonrası yapılan histopatolojik değerlendirmelerine göre, 14 hasta adenokarsinom, 4 hasta taşlı yüzük hücreli karsinom, 4 hasta taşlı yüzük hücre komponenti bulunduran adenokarsinom, 1 hasta papiller tip adenokarsinom, 1 hasta adenoskuamöz karsinom, 1 hasta rezidü tümör bulundurmayan intestinal metaplazi tanısı almıştır. Hastalar postoperatif histopatoloji sonuçları ile TNM evrelemesine göre değerlendirildiğinde, 1 hasta T0 (%4), 1 hasta Tis (%4), 4 hasta T1 (%16), 2 hasta T2(%8), 12 hasta T3 (%44), 5 hasta T4 (%6) olarak saptandı. Cerrahi sonrası N evresine göre ise 8 hasta N0 (%32), 6 hasta N1 (%24), 6 hasta N2 (%24), 5 hasta N3 (%30) olarak kabul edildi. 18F-FDG PET/BT, 2/31 hastada normal, 12/31 hastada midede primer tümörde, 11/31 hastada perigastrik lenf nodlarında, 6/31 hastada uzak organda patolojik 18F-FDG tutulumu olarak raporlandı. 18F-FDG PET/BT normal olarak değerlendirilen 2 hastanın cerrahi sonrası histopatolojik incelemesi, multifokal intramukozal adenokarsinom (Tis) ve taşlı yüzük hücreli adenokarsinom olarak rapor edildi. Midede primer lezyonda 18F-FDG tutulumu izlenen hastaların ortalama SUVmax değeri 13,49± 9.29 (3.00–44.60) olarak hesaplanırken, lenf nodunda aktivite tutulumu izlenen hastaların ortalama SUVmax değeri 29.10± 7.36 (2.80–29.10) olarak hesaplandı. Hastaların histopatolojik tanılarına göre primer tümörde 18F-FDG tutulumu incelendiğinde, ortalama SUVmax, adenokarsinomda 15.16 (3.00–44.60), taşlı yüzük hücreli karsinomda 9.90 (5.50–17.70), taşlı yüzük hücre komponenti bulunduran adenokarsinomda 11.27 (6.20–13.90) olarak hesaplandı (p=0.721). BT sonuçlarının postoperatif histopatoloji sonuçları ile karşılaştırıldığında, primer lezyonun saptanmasında BT 23/25 hastada GP, 1/25 hastada GN, 1/25 hastada ise YN olarak değerlendirildi. 18F-FDG PET/BT ise, 20/25 hasta GP, 1/25 hasta YP, 4/25 hasta YN olarak değerlendirildi. BT'nin lenf nodu metastazını saptamada duyarlılık, özgüllük, doğruluğu, PPD ve NPD'i sırasıyla, %83.3, %75, %80, %87.5, %66.6 olarak hesaplandı. 18F-FDG PET/BT'nin lenf nodu metastazını saptamada duyarlılık, özgüllük, doğruluğu, PPD ve NPD'i sırasıyla %64.7, %100, %76, %100, %57.1 olarak hesaplandı.

Sonuçlar

Mide kanserinin cerrahi öncesi evrelemesinde 18F-FDG PET/BT'nin tanısal gücü BT'ye göre düşük olmakla birlikte kıyaslanabilir düzeydedir. Bölgesel lenf nodlarının değerlendirilmesinde, PPD'nin yüksek olması nedeni ile BT'de şüpheli lenf nodu saptanan hastaların değerlendirilmesinde yararlı olabilir. Diğer histolojik alt tiplere göre düşük düzeyde 18F-FDG tutulumu izlenen taşlı yüzük hücreli karsinomalı ve erken evre mide kanserli vakaların cerrahi öncesi evrelemesinde 18F-FDG PET/BT'nin rolü sınırlı görünmektedir.

Anahtar kelimeler: Mide kanseri, cerrahi öncesi evreleme, 18F-FDG PET/BT, lenf nodu metastazı.

SUMMARY

The role of ^{18}F- FDG PET/CT in the Primary Staging of Gastric Cancer

Aim

Aim of this study is to investigate the role of 18F-FDG PET/CT in preoperative staging of gastric cancer, to compare with routinely utilized CT and to evaluate parameters to effect of 18F-FDG uptake.

Material and Method

31 patients (mean age: 58.9 ±12.6) who underwent 18F-FDG PET/CT in Ankara University Medical Faculty Department of Nuclear Medicine between June 2011 and June 2012 for primary staging of histopathologically proven gastric cancer were included to the study. 18F-FDG PET/CT findings were compared with histopathological results in patients who underwent surgery after PET/CT. Comparison was done in primary lesions, lymph nodes and adjacent organs. On the other hand, because they were accepted as inoperable according to findings of 18F-FDG PET/CT, CT and/or laparotomy/laparoscopy, 18F-FDG findings were not compared with histopathological results in 6 patients.

Results

According to postoperative histopathology reports, 14, 4, 4, 1, 1 and 1 patients were diagnosed as adenocarcinoma, signet ring cell carcinoma, adenocarcinoma with signet cell component, papillary adenocarcinoma, adenosquamous carcinoma and intestinal metaplasia without residual tumor, respectively. TNM stages of 1 (4%), 1 (4%), 4 (16%), 2 (8%), 12 (44%) and 5 (6%) patients were T0, Tis, T1, T2, T3 and T4, respectively. After histopathological

examination of lymph nodes N staging of 8 (32%), 6 (24%), 6 (24%) and 5 (30%) patients was N0, N1, N2 and N3, respectively.

18F-FDG PET/CT was normal in 2/31 patients. 18F-FDG uptake was seen in 12/31 patients in primary tumor, in 11/31 patients in perigastric lymph nodes and in 6/31 patients in distant organs. Postoperative histopathological examination results of 2 patients with normal 18F-FDG PET/CT were reported as multifocal intramucosal adenocarcinoma (Tis) and signet ring cell carcinoma. While mean SUVmax of FDG avid primary gastric lesions was calculated as 13.49± 9.29 (3.00–44.60), mean SUVmax of FDG avid lymph nodes was 29.10±7.36 (2.80–29.10). According to evaluation of histopathological subtypes, mean SUVmax of adenocarcinomas, signet ring cell carcinomas and adenocarcinomas with signet cell component were 15.16 (3.00–44.60), 9.90 (5.50–17.70) and 11.27 (6.20–13.90), respectively (p=0.721). In the comparison of preoperative abdomen CT with postoperative histopathology results, CT was TP in 23/25 patients, TN in 1/25 patient, FN in 1/25 patient in the detection of primary lesions. 18F-FDG PET/CT was TP in 20/25, FP in 1/25, FN in 4/25 patients, respectively. Although sensitivity, specificity, accuracy, PPV and NPV of CT in the detection of lymph node metastases were calculated as 83.3%, 75%, 80%, 87.5% and %66.6, respectively, these values were 64.75, 100%, 76%, 100% and 57.1% for 18F-FDG PET/CT.

Conclusion

While diagnostic power of 18F-FDG PET/CT in the preoperative staging of gastric cancer is lower than CT, but it is still comparable. 18F-FDG PET/CT could be beneficial in the evaluation of suspected lymph nodes because of its high PPV. The role of 18F-FDG PET/CT seems to be limited in preoperative staging of signet ring cell carcinomas which have lower FDG uptake than other histological subtypes and of early stage gastric cancer.

Key words: Gastric cancer, preoperative staging, 18F-FDG PET/CT, lymph node metastasis.

KAYNAKLAR

1. Susan Standring, Gray's Anatomy The Anatomical Basis of Clinical Practice, 40th Edition, 2008

2. Arıncı K, Elhan A. Anatomi 1. Cilt Guneş Kitabevi, Ankara 1997, s: 304–308

3. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011;61(2): 69-90

4. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A, Cancer statistics. 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. CA Cancer J Clin. 2011;61(4): 212-236.

5. Stewart BW, Kleihues P (Eds),World Cancer Report. IARC Press, Lyon 2003

6. Fitzsimmons D, Osmond C, George S, Johnson CD. Trends in stomach and pancreatic cancer incidence and mortality in England and Wales, 1951–2000. Br J Surg. 2007;94(9): 1162-71

7. Haenszel W, Kurihara M, Studies of Japanese migrants. I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. J Natl Cancer Inst. 1968; 40(1):43-68

8. Haenszel W, Kurihara M, Segi M, Lee RK. Stomach cancer among Japanese in Hawaii. J Natl Cancer Inst. 1972; 49(4): 969-88

9. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. Acta Pathol Microbiol Scand. 1965; 64:31-49

10. 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. Br J Cancer. 1995;72(2): 424-6

11. Powell J, McConkey CC. Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastric cardia and adjacent sites. Br J Cancer. 1990;62(3): 440-3

12. Kalish RJ, Clancy PE, Orringer MB, Appelman HD. Clinical, epidemiologic, and morphologic comparison between adenocarcinomas arising in Barrett's esophageal mucosa and in the gastric cardia. Gastroenterology. 1984;86(3): 461-467

13. Bertuccio P, Chatenoud L, Levi F, Praud D, Ferlay J, Negri E, Malvezzi M, La Vecchia C. Recent patterns in gastric cancer: a global overview. Int J Cancer. 2009;125(3): 666-73.

14. Coggon D, Osmond C, Barker DJ. Stomach cancer and migration within England and Wales. Br J Cancer 1990; 61:573–4.

15. WCRF & AICR. Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, DC: AICR; 2007.

16. Gonzalez CA, Pera G, Agudo A, Palli D, Krogh V, Vineis P,Tumino R, Panico S, Berglund G, Siman H, Nyren O, Agren A, Matinez C, Dorronsoro M, Barricarte A, Tormo MJ, Quiros JR, Allen N, Bingham S, Day N, Miller A, Nagel G, Boeing H, Overvad K, Tjonneland A, Bueno-De-Mesquita HB, Boshuizen HC, Peeters P, Numans M, Clavel-Chapelon F, Helen I, Agopitos E, Lund E, Fahey M, Saracci R, Kaaks R, Riboli E. Smoking and the risk of gastric cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). Int J Cancer 2003; 107:629–34.

17. Sjödahl K, Lu Y, Nilsen TI, Ye W, Hveem K, Vatten L, Lagergren J. Smoking and alcohol drinking in relation to risk of gastric cancer: a population-based, prospective cohort study. Int J Cancer 2007; 120:128–32.

18. Parsonnet J. The incidence of helicobacter pylori infection. Aliment Pharmacol Ther 1995; 9(Suppl 2): 45–51.

19. Howson CP, Hiyama T, Wynder EL. The decline in gastric cancer: epidemiology of an unplanned triumph. Epidemiol Rev 1986; 8:1–27.

20. Eslick GD. Helicobacter pylori infection causes gastric cancer? A review of the epidemiological, meta-analytic, and experimental evidence. World J Gastroenterol 2006; 12:2991–9.

21. Arif M, Syed S. Association of Helicobacter pylori with carcinoma of stomach. J Pak Med Assos; 2007:57(7): 337-41.

22. Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and Helicobacter pylori: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. Gut 2001; 49:347–53.

23. Barber M, Fitzgerald RC, Caldas C. Familial gastric cancer— aetiology and pathogenesis. Pract Res Clin Gastroenterol 2006; 20:721–34

24. Leung WK, Sung JJ: Review article: İntestinal metaplasia and gastric carsinogenesis. Aliment Pharmacol Ther 2002; 161: 1209-16

25. Zhang C, Yamada N, Wu YL, Wen M, Matsuhisa T, Matsukura N. Helicobacter pylori infection, glandular atrophy and intestinal metaplasia in superficial gastritis, gastric erosion, erosive gastritis, gastric ulcer and early gastric cancer. World J Gastroenteral. 2005:14;11: 791-6

26. Kokkola A, Sjoblom SM, Haapiainen R, Sipponen P, Polakkainen P, Jarvinen H. The risk of gastric carsinoma and carsinoid tumors in patients with pernicious anaemia: A prospective follow-up study. Scand J gastroenterol 1998; 33: 88-92

27. Von Holstein CS. Long term prognosis after partiel gastrectomy for gastroduedonal ulcer. World J Surg 2000; 24: 307-314.

28. Komorowski RA, Caya JG, Hyperplastic gastropath: Clinicopathologic correlation. Am J Surg Pathol, 1991; 15:577-85.

29. Antonioli DA. Precursors of gastric carcinoma: A critical review with a brief description of early gastric cancer. Hum Pathol 1994: 25: 994-1005.

30. Orlowska J, Jaroskz D, Pachlewski J, Butruk E. Malignant transformation of benign epithelial gastric polyps. Am J gastroenterol 1995; 90: 2152-9.

31. Stemmermann GN. Intestinal metaplasia of the stomach. A status report. Cancer 1994; 74: 556–64.

32. Correa P, Haenszel W, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M. A model for gastric cancer epidemiology. Lancet 1975; 2: 58–60.

33. Noffsinger A, Stemmermann GN, Kim OJ, Fenoglio-Preiser CM. Gastric cancer: pathology. In: Kelsen DP, Daly JM, Kern SE, Levin B, Tepper JE, editors. Gastrointestinal oncology: principles and practice. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 355–69.

34. Lansdown M, Quirke P, Dixon MF, Axon AT, Johnston D. High grade dysplasia of the gastric mucosa: a marker for gastric carcinoma. Gut 1990 ; 31: 977-83.

35. Borrmann R. Geschwulste des magens and duodenums. In: Henke F, Lubarsch O, editors. Handbuch der speziellen pathologische anatomie and histologie. Berlin: Springer–Verlag; 1926. p. 865.

36. World Health Organization. Tumours of the stomach. In: Hamilto SR, Aaltonen LA, editors. World Health Organization classification of tumours. Tumours of the digestive system. Lyon: IARC Press; 2000. p. 37–68.

37. Ming SC. Gastric carcinoma. A pathobiological classification. Cancer 1977; 39:2475–85.

38. Murakami T. Pathomorphological diagnosis. Definition and gross classification of early gastric cancer. Gann Monogr 1971; 11: 53–55.

39. Tsukuma H, Mishima T, Oshima A. Prospective study of “early” gastric cancer. Int J Cancer 1983; 31: 421–6.

40. Adachi Y, Mori M, Sugimachi K. Persistence of mucosal gastric carcinomas for 8 and 6 years in two patients. Arch Pathol Lab Med 1990; 114: 1046–8.

41. Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Belli J, Stemmermann GN. Pathologic and phenotypic features of gastric cancer. Semin Oncol 1996; 23: 292–306.

42. Broder AC. The grading of carcinoma. Minn Med 1925; 8: 726–30.

43. 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. Ann Surg. 1993; 218(5): 583-92

44. Morgenstern L. The Virchow-Troisier node: a historical note. Am J Surg. 1979; 138(5): 703.

45. Pieslor PC, Hefter LG. Umbilical metastasis from prostatic carcinoma-Sister Joseph nodule. Urology. 1986; 27(6): 558-59.

46. Gilliland R, Gill PJ. Incidence and prognosis of Krukenberg tumour in Northern Ireland. Br J Surg. 1992; 79(12): 1364-6

47. Winne Burchard BE. Blumer's shelf tumor with primary carcinoma of the lung. A case report. J Int Coll Surg. 1965; 44(5): 477-81.

48. Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. N Engl J Med. 1995; 333(1): 32-41.

49. Antman KH, Skarin AT, Mayer RJ, Hargreaves HK. Microangiopathic hemolytic anemia and cancer: a review. Canellos GP Medicine (Baltimore). 1979; 58(5): 377-84.

50. Wakashin M, Wakashin Y, Iesato K, Ueda S, Mori Y, Tsuchida H, Shigematsu H, Okuda K. Association of gastric cancer and nephrotic syndrome. An immunologic study in three patients. Gastroenterology. 1980; 78(4): 749-56.

51. Sack GH Jr, Levin J, Bell WR. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features. Medicine (Baltimore). 1977; 56(1): 1-37

52. Poveda F, Gonzalez-Garcia J, Picazo ML, Gimenez A, Camacho J, Barbado FJ, Vazquez-Rodriguez JJ. Systemic polyarteritis nodosa as the initial manifestation of a gastric adenocarcinoma. J Intern Med. 1994; 236(6): 679-83.

53. Miki K. Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. Gastric Cancer 2006; 9: 245–53.

54. Dinis-Ribeiro M, Yamaki G, Miki K, Costa Pereria A, Matsukawa M, Kurihara M. Meta-analysis on the validity of pepsinogen test for gastric carcinoma, dysplasia or chronic atrophic gastritis screening. J Med Screen 2004; 11: 141–7.

55. 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): 228-31.

56. Karita M, Tada M. Endoscopic and histologic diagnosis of submucosal tumors of the gastrointestinal tract using combined strip biopsy and bite biopsy. Gastrointest Endosc. 1994; 40(6): 749-53.

57. Wang HH, Jonasson JG, Ducatman BS. Brushing cytology of the upper gastrointestinal tract. Obsolete or not? Acta Cytol. 1991; 35(2): 195-8.

58. Dooley CP, Larson AW, Stace NH, Renner IG, Valenzuela JE, Eliasoph J, Colletti PM, Halls JM, Weiner JM. Double-contrast barium meal and upper gastrointestinal endoscopy. A comparative study. Ann Intern Med. 1984; 101(4): 538-45.

59. Longo WE, Zucker KA, Zdon MJ, Modlin IM. Detection of early gastric cancer in an aggressive endoscopy unit. Am Surg. 1989; 55(2): 100-4

60. Winawer SJ, Posner G, Lightdale CJ, Sherlock P, Melamed M, Fortner JG. Endoscopic diagnosis of advanced gastric cancer. Factors influencing yield. Gastroenterology 1975; 69: 1183–7.

61. Silvis SE, Nebel O, Rogers G, Sugawa C, Mandelstam P. Endoscopic complications. Results of the 1974 American society for gastrointestinal endoscopy survey. JAMA 1976; 235: 928–30.

62. Boyce GA. Endoscopic evaluation of the patient with esophageal carcinoma. Chest Surg Clin N Am 1994; 4: 257–68.

63. Kurtz RC, Sherlock P. The diagnosis of gastric cancer. Semin Oncol 1985; 12: 11–8.

64. Graham DY, Akdamar K, Dyck WP, Englert E Jr, Strickland RG, Achord JL, Belsito AA, Vlahcevic ZR, Kornfield RN, Long WB, Sontag S, Agrawal NM. Healing of benign gastric ulcer: comparison of cimetidine and placebo in the United States. Ann Intern Med 1985; 102: 573–6.

65. Levine MS, CreteurV, KresselHY, Laufer I, Herlinger H. Benign gastric ulcers: diagnosis and follow-up with double-contrast radiography. Radiology 1987; 164: 9–13

66. Kurtz RC, Ginsberg RJ. Cancer diagnosis: endoscopy. In: De Vita JrV, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer: principles and practiceb of oncology. 6th edition Philadelphia: LippincottWilliams&Wilkins; 2001. p. 721–37.

67. Horie Y, Miura K, Matsui K, Yukimasa A, Ohi S, Hamamoto T, Kawasaki H. Marked elevation of plasma carcinoembryonic antigen and stomach carcinoma. Cancer. 1996; 77(10): 1991-7.

68. Kodama I, Koufuji K, Kawabata S, Tetsu S, Tsuji Y, Takeda J, Kakegawa T. The clinical efficacy of CA 72-4 as serum marker for gastric cancer in comparison with CA19-9 and CEA. Int Surg. 1995; 80(1): 45-8.

69. Mihmanli M, Dilege E, Demir U, Coskun H, Eroglu T, Uysalol MD. The use of tumor markers as predictors of prognosis in gastric cancer. Hepatogastroenterology. 2004; 51(59): 1544-7

70. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. Version 2.2012.

71. Liu X, Cheng Y, Sheng W, Lu H, Xu Y, Long Z, Zhu H, Wang Y. Clinicopathologic features and prognostic factors in alpha-fetoprotein-producing gastric cancers: analysis of 104 cases. J Surg Oncol. 2010; 102(3): 249-55.

72. Shuppan K. The General Rules for the Gastric Cancer Study in Surgery and Pathology, 12th, Japanese Research Society for Gastric Cancer (Ed), Tokyo 1993

73. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, eds. American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 7th, , Springer, New York 2010. p.117

74. Dux M, Richter GM, Hansmann J, Kuntz C, Kauffmann GW. Helical hydro-CT for diagnosis and staging of gastric carcinoma. J Comput Assist Tomogr 1999; 23: 913–22.

75. Davies J, Chalmers AG, Sue-Ling HM, May J, Miller GV, Martin IG, Johnston D. Spiral computed tomography and operative staging of gastric carcinoma: a comparison with histopathological staging. Gut 1997; 41: 314–9.

76. Adachi Y, Sakino I, Matsumata T, Iso Y, Yoh R, Kitano S, Okudaira Y. Preoperative assessment of advanced gastric carcinoma using computed tomography. Am J Gastroenterol 1997; 92: 872–5.

77. Paramo JC, Gomez G. Dynamic CT in the preoperative evaluation of patients with gastric cancer: correlation with surgical findings and pathology. Ann Surg Oncol 1999; 6: 379–84.

78. Halvorsen Jr RA, Yee J, McCormick VD. Diagnosis and staging of gastric cancer. Semin Oncol 1996; 23: 325–35.

79. Tschmelitsch J, Weiser MR, Karpeh MS. Modern staging in gastric cancer. Surg Oncol 2000; 9: 23–30.

80. Dux M, Roeren T, Kuntz C, Richter GM, Kauffmann GW. TNM staging of gastrointestinal tumors by hydrosonography: results of a histopathologically controlled study in 60 patients. Abdom Imaging 1997; 22: 24–34.

81. Rossi M, Broglia L, Maccioni F. Hydro-CT in patients with gastric cancer: preoperative radiologic staging. Eur Radiol 1997; 7: 659–64.

82. Pollack BJ, Chak A, Sivak JrMV. Endoscopic ultrasonography. Semin Oncol 1996; 23: 336–46.

83. Dittler HJ, Siewert JR. Role of endoscopic ultrasonography in gastric carcinoma. Endoscopy 1993; 25:162–6.

84. Botet JF, Lightdale CJ, Zauber AG, Gerdes H, Urmacher C, Brennan MF. Preoperative staging of gastriccancer: comparison of endoscopicUS and dynamicCT. Radiology 1991; 181: 426–32.

85. Gupta N, Bradfield H. Role of positron emission tomography scanning in evaluating gastrointestinal neoplasms. Semin Nucl Med 1996; 26: 65–73

86. Roder JD, Bottcher K, Busch R, Wittekind C,Hermanek P, Siewert JR. Classification of regional lymph node metastasis from gastric carcinoma. German Gastric Cancer Study Group. Cancer 1998; 82: 621–31.

87. Burke EC, Karpeh MS, Conlon KC, Brennan MF. Laparoscopy in the management of gastric adenocarcinoma. Ann Surg 1997;225: 262–7.

88. Stell DA, Carter CR, Stewart I, Anderson JR. Prospective comparison of laparoscopy, ultrasonography and computed tomography in the staging of gastric cancer. Br J Surg 1996; 83: 1260–2.

89. Bonavina L, Incarbone R, Lattuada E, Segalin A, Cesana B, Peracchia A. Preoperative laparoscopyin management of patients with carcinoma of the esophagus and of the esophagogastric junction. J Surg Oncol 1997; 65:171–4

90. Conlon KC, Karpeh Jr MS. Laparoscopy and laparoscopic ultrasound in the staging of gastric cancer. Semin Oncol 1996; 23: 347–51.

91. Cuschieri A. Role of video-laparoscopy in the staging of intraabdominal lymphomas and gastrointestinal cancer. Semin Surg Oncol 2001; 20: 167–72.

92. Grundmann RT, Hölscher AH, Bembenek A, Bollschweiler E, Drognitz O, Feuerbach S, Gastiner I, Hermenek P, Hopt UT, Hünerbein M, Illerhaus G, Junginger T, Kraus M, Meining A, Merkel S, Meyer HJ, Mönig SP, Piso P, Roder J, Rödel C, Tannapfel A, Wittekind C, Woeste G. Diagnosis of and therapy for gastric cancer--work-flow. Zentralbl Chir 2009; 134: 362–74.

93. Hartgrink HH, Jansen EPM, von Grieken NCT, van de Velde CJH: Gastric Cancer. Lancet 2009; 374: 477–90.

94. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, Ono H, Nakanishi Y, Shimoda T, Kato Y. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. Gastric Cancer 2000; 3: 219–25.

95. Gemmill EH, McCulloch P: Systematic review of minimally invasive resection for gastro-oesophageal cancer. Br J Surg 2007; 94: 1461–7.

96. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, Miceli R, Piano C, Crose N, Gennari L. Total versus subtotal gastrectomy: surgical morbidity and mortality rates in a multicenter Italian randomized trial. The Italian Gastointestinal Tumor Study Group. Ann Surg 1997; 226: 613–20.

97. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, van de Velde CJ, Welvaart K, Songun I, Meyer S, Plukker JT, Van Elk P, Obertop H, Gouma DJ, van Lanschot JJ, Taat CW, de Graaf PW, von Meyenfeldt MF, Tilanus H. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. N Engl J Med 1999; 340: 908–14.

98. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypaul V, Sydes M,Fayers P. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group. Br J Cancer 1999; 79: 1522–30.

99. Siewert JR, Böttcher K, Stein HJ, Roder JD and the German Gastric Carcinoma Study Group: Relevant prognostic factors in gastric cancer. Ten-Year results of the German Gastric Cancer Study: Ann Surg 1998; 228: 449–61.

100. Songun I, Putter H, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Sasako M, van de Velde CJH: Surgical treatment of gastric cancer: 15-year followup results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. Lancet Oncol 2010; 11: 439–49.

101. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Kurokawa Y, Nashimoto A, Kurita A, Hiratsuka M, Tsujinaka T, Kinoshita T, Arai K, Yamamura Y, Okajima K. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. N Engl J Med 2008; 359: 453–62.

102. Yagı Y, Sechımo A and Komeoka S. Prognostic factors in stage IV gastric cancer: univariate and multivariate analyses. Gastric cancer; 2000: 3: 71-80

103. Dent DM, Werner ID, Novis B, Cheverton P, Brice P. Prospective randomized trial of combined oncological therapy for gastric carcinoma. Cancer. 1979; 44: 385-91

104. Bleiberg H, Goffin JC, Dalesio O. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in resectable gastric cancer: a randomimized trial of the gastroinlestinal tract cancer cooperative group ofthe EORTC. Eur. J Surg Oncol. 1989; 15: 535-43.

105. Cushier A, Fareys P, Fielding J, Craven J, Bancewicz J, Joypaul V, Cook P. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 rsections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial. The surgical Cooperative Group. Lancet. 1996; 347(9007): 995-9.

106. Dent DM, Madden MV, Price SK. Randomized comparison of R1 and R2 gastrectomy for gastric carcinoma. Br J Surg 1998; 75: 110-12

107. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Riera-Knorrenschild J, Langer P, Engenhart-Cabillic R, Bitzer M, Königsrainer A, Budach W, Wilke H. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradio-therapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. J Clin Oncol 2009; 27: 851–6.

108. Los G, MeVie JG. Experimental and clinical. status of intraperitoneal chemotherapy Eur J Cancer 1990; 26: 755·-62.

109. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, Fraumeni JF Jr. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. JAMA 1991; 265: 1287-9.

110. Yang GY, Ott K. Accomplishments in 2008 in the management of esophageal cancer. Gastrointest Cancer Res. 2009; 3: 53-7

111. Roukos DH. Current status and future perspectives in gastric cancer management. Cancer Treat Rev 2000; 26: 243-55

112. Abdalla EK, Pisters PW. Staging and preoperative evaluation of upper gastrointestinal malignancies. Semin Oncol 2004; 31: 513-29.

113. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in local staging of gastric cancer: A systematic review. J Clin Oncol 2007; 25: 2107-16

114. Weber WA, Ott K. Imaging of esophageal and gastric cancer. Semin Oncol 2004; 31: 530-41.

115. Miller FH, Kochman ML, Talamonti MS, Ghahremani GG, Gore RM. Gastric cancer. Radiologic staging. Radiol Clin North Am 1997; 35(2): 331–49.

116. Fukuya T, Honda H, Hayashi T, Kaneko K, Tateshi Y, Ro T, Maehara Y, Tanaka M, Tsuneyoshi M, Masuda K. Lymph-node metastases: efficacy for detection with helical CT in patients with gastric cancer. Radiology 1995;197(3): 705–11.

117. Pan L, Gu P, Huang G, Xue H, Wu S. Prognostic significance of SUV on PET/CT in patients with esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2009;21: 1008-1015.

118. Weber WA, Ott K, Becker K, Dittler HJ, Helmberger H, Avril NE, Meisetschlager G, Busch R, Siewert JR, Schwaiger M, Fink U. Prediction of response to preoperative chemotherapy in adenocarcinomas of the esophagogastric junction by metabolic imaging. J Clin Oncol. 2001; 19: 3058-3065.

119. Ott K, Weber WA, Lordick F, Becker K, Busch R, Herrmann K, Wieder H, Fink U, Schwaiger M, Siewert JR. Metabolic imaging predicts response, survival, and recurrence in adenocarcinomas of the esophagogastric junction. J Clin Oncol. 2006;24: 4692-4698.

120. Lordick F, Ott K, Krause BJ, Weber WA, Becker K, Stein HJ, Lorenzen S, Schuster T, Wieder H, Herrmann K, Bredenkamp R, Höfler H, Fink U, Peschel C, Schwaiger M, Siewert JR. PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: the MUNICON phase II trial. Lancet Oncol. 2007;8: 797-805.

121. Flamen P, Lerut A, Van Cutsem E, De Wever W, Peeters M, Stroobants S, Dupont P, Bormans G, Hiele M, De Leyn P, Van Raemdonck D, Coosemans W, Ectors N, Haustermans K, Mortelmans L. Utility of positron emission tomography for the staging of patients with potentially operable esophageal carcinoma. J Clin Oncol. 2000;18: 3202-3210.

122. Mochiki E, Kuwano H, Katoh H, Asao T, Oriuchi N, Endo K. Evaluation of 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography for gastric cancer. World J Surg. 2004; 28: 247-253.

123. Koga H, Sasaki M, Kuwabara Y, Hiraka K, Nakagawa M, Abe K, Kaneko K, Hayashi K, Honda H. An analysis of the physiological FDG uptake pattern in the stomach. Ann Nucl Med. 2003; 17: 733-738.

124. Takahashi H, Ukawa K, Ohkawa N, Kato K, Hayashi Y, Yoshimoto K, Ishiyama A, Ueki N, Kuraoka K, Tsuchida T, Yamamoto Y, Chino A, Uragami N, Fujisaki J, Igarashi M, Fujita R, Koyama M, Yamashita T. Significance of 18F-2- deoxy-2-fluoro-glucose accumulation in the stomach on positron emission tomography. Ann Nucl Med. 2009; 23: 391-397.

125. Mukai K, Ishida Y, Okajima K, Isozaki H, Morimoto T, Nishiyama S. Usefulness of preoperative FDG-PET for detection of gastric cancer. Gastric Cancer. 2006; 9: 192-196.

126. Kim EY, Lee WJ, Choi D, Lee SJ, Choi JY, Kim BT, Kim HS. The value of PET/CT for preoperative staging of advanced gastric cancer: comparison with contrastenhanced CT. Eur J Radiol. 2011; 79: 183-188.

127. Yang QM, Kawamura T, Itoh H, Bando E, Nemoto M, Akamoto S, Furukawa H, Yonemura Y. Is PET-CT suitable for predicting lymph node status for gastric cancer? Hepatogastroenterology. 2008; 55: 782 785.

128. Lim JS, Kim MJ, Yun MJ, Oh YT, Kim JH, Hwang HS, Park MS, Cha SW, Lee JD, Noh SH , Yoo HS, Kim KW. Comparison of CT and 18F-FDG PET for detecting peritoneal metastasis on the preoperative evaluation for gastric carcinoma. Korean J Radiol. 2006;7: 249-256

129. Sim SH, Kim YJ, Oh DY, Lee SH , Kim DW, Kang WJ, Im SA, Kim TY, Kim WH, Heo DS, Bang YJ. The role of PET/CT in detection of gastric cancer recurrence. BioMedCentral Cancer 2009; 9:73

130. Yeung HW, Macapinlac H, Karpeh M, Finn RD, Larson SM. Accuracy of FDG-PET in gastric cancer. Preliminary experience. Clinical Positron Imaging 1998; 1(4): 213–21.

131. Stahl A, Ott K, Weber WA, Becker K, Link T, Siewert JR, Schwaiger M, Fink U. FDG PET imaging of locally advanced gastric carcinomas: correlation with endoscopic and histopathological findings. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003; 30(2): 288–95

132. Yun M, Lim JS, Noh SH, Hyung WJ, Cheong JH, Bong JK, Cho A, Lee JD. Lymph node staging of gastric cancer using (18) F-FDG PET: a comparison study with CT. J Nucl Med 2005; 46(10): 1582–8.

133. Park MJ, Lee WJ, Lim HK, Park KW, Choi JY, Kim BT. Detecting recurrence of gastric cancer: the value of FDG PET/CT. Abdom Imaging 2009; 34(4): 441–7.

134. Minami M, Kawauchi N, Itai Y, Niki T, Sasaki Y. Gastric tumors: radiologic-pathologic correlation and accuracy of T staging with dynamic CT. Radiology 1992; 185: 173-8.

135. Fukuya T, Honda H, Hayashi T, Kaneko K, Tateshi Y, Ro T, Maehara Y,Tanaka M,Tsuneyoshi M, Masuda K. Lymph-node metastases: efficacy for detection with helical CT in patients with gastric cancer. Radiology 1995; 197: 705-11.

136. Shimizu K, Ito K, Matsunaga N, Shimizu A, Kawakami Y. Diagnosis of gastric cancer with MDCT using the water- filling method and multiplanar reconstruction: CT-histologic correlation. AJR Am J Roentgenol 2005; 185: 1152-8.

137. Ha TK, Choi YY, Song SY, Kwon SJ. F18-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and computed tomography is not accurate in preoperative staging of gastric cancer. Korean Surg Soc. 2011; 81: 104-110

138. Roviello F, Rossi S, Marrelli D, Pedrazzani C, Corso G, Vindigni C, Morgagni P, Saragoni L, de Mansoni G, Tomezzoli A. Number of LN metastases and its prognostic significance in early gastric cancer: A multicenter Italian study. J. Surg. Oncol. 2006;94: 275-280; discussion 274.

139. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, Ono H, Nakanishi Y, Shimoda T, Kato Y. Incidence of LN metastasis from early gastric cancer: Estimation with a large number of cases at two large centers. Gastric Cancer 2000;3:219-225.

140. Kawamura T, Kusakabe T, Sugino T, Watanabe K, Fukuda T, Nashimoto A, Honma K, Suzuki T. Expression of glucose transporter-1 in human gastric carcinoma: association with tumor aggressiveness, metastasis, and patient survival. Cancer. 2001; 92: 634–41.

141. Kim SK, Kang KW, Lee JS, Kim HK, Chang HJ, Choi JY, Lee JH, Ryu KW, Kim YW, Bae JM. Assessment of lymph node metastases using 18F-FDG PET in patients with advanced gastric cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006; 33: 148-55.

142. Chen J, Cheong JH, Yun MJ, Kim J, Lim JS, Hyung WJ, Noh SH. Improvement in preoperative staging of gastric adenocarcinoma with positron emission tomography. Cancer 2005;103: 2383-90.

143. Tsujimoto H, Sugasawa H, Ono S, Ichikura T, Yamamoto J, Hase K. Has the accuracy of preoperative diagnosis improved in cases of early-stage gastric cancer? World J Surg. 2010; 34: 1840–6.

144. Mochiki E, Kuwano H, Katoh H, Asao T, Oriuchi N, Endo K. Evaluation of 18F–2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography for gastric cancer. World J Surg. 2004; 28: 247–53