



T.C.

**VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GENEL CERRAHİ ANA
BİLİM DALI**

**MİDEYE ÖZGÜ BİYOBELİRTEÇLER (GASTROPANEL) İLE MİDE KANSERİ
İNSİDANSININ YÜKSEK OLDUĞU VAN VE ÇEVRESİNDEKİ İLLERDE MİDE
KANSERİ GELİŞME RİSKİNİ ÖNGÖRME VE MİDE KANSERİNİN ERKEN TEŞHİSİ**

Dr. RECEP GÜLEÇ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

DR.ÖĞR. ÜYESİ İSKAN ÇALLI

İKİNCİ DANIŞMAN

DR.ÖĞR. ÜYESİ HALİL İBRAHİM AKBAY

VAN 2025



T.C.

**VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GENEL CERRAHİ ANA
BİLİM DALI**

**MİDEYE ÖZGÜ BİYOBELİRTEÇLER (GASTROPANEL) İLE MİDE KANSERİ
İNSİDANSININ YÜKSEK OLDUĞU VAN VE ÇEVRESİNDEKİ İLLERDE MİDE
KANSERİ GELİŞME RİSKİNİ ÖNGÖRME VE MİDE KANSERİNİN ERKEN TEŞHİSİ**

Dr. RECEP GÜLEÇ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

DR. ÖĞR. ÜYESİ İSKAN ÇALLI

İKİNCİ DANIŞMAN

DR.ÖĞR. ÜYESİ HALİL İBRAHİM AKBAY

VAN 2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince büyük emekleri ve katkıları olan, iyi bir cerrah ve iyi bir insan olma yolunda her türlü desteği sağlayan, kendisiyle çalışmaktan gurur duyduğum ve cerrahi rol modelim olan hocam Prof. Dr. Mehmet Çetin KOTAN'a;

Tez hazırlama ve yazma dönemimde desteği olan Dr. Öğr. Üyesi İskan ÇALLI hocama ve Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalından Dr. Öğr. Üyesi Halil İbrahim AKBAY hocama;

Cerrahi eğitim süresince eğitimime katkısı olan; Prof. Dr. Özgür KEMİK, Prof. Dr. Remzi KIZILTAN, Prof. Dr. Sebahattin ÇELİK, Doç. Dr. Öztekın ÇIKMAN, Doç. Dr. Abbas ARAS, Doç. Dr. Özkan YILMAZ, Dr. Öğr. Üyesi Necat ALMALI, Doç. Dr. Osman TOKTAŞ, Doç. Dr. Ümit Haluk İLİKLERDEN, Dr. Öğr. Üyesi Fırat ASLAN ve Dr. Öğr. Üyesi Serhat BİNİCİ hocalarıma;

5 yıllık asistanlık dönemimde birlikte zaman geçirdiğim; Uzm. Dr. Ali Rıza KARAYIL, Uzm. Dr. Abdüsselam ÖZDEMİR, Uzm. Dr. İbrahim ÖZALP, Uzm. Dr. Enes ŞENTÜRK, Uzm. Dr. Müjdat UÇAK, Uzm. Dr. Serhat GÜNEŞ, Dr. Enis OĞUZ, Dr. Emrah DAĞTEKİN, Dr. Tuba BİLEN ÖZTÜRK, Dr. Muhammed HALİTOĞLU, Dr. Muhammed Berkcan BİNGÖL, Dr. Gülen BOZYİĞİT ve Dr. Tamer Şahin'e;

Benim için abiden öte olan, bu zorlu süreçte maddi ve manevi her zaman yanımda olan ve uzman olmamda büyük katkısı olan Uzm. Dr. Faruk DÜNDAR abime;

Geldiği günden beri sevgisi, saygısı, özverisi ve çalışkanlığı ile hayran kaldığım, ayrıca tez çalışmamda her türlü desteği sağlayan Dr. Ahmet Burak ÇİÇEK kardeşime;

Bu süreç boyunca her zaman yanımda olan fedakâr sekreterlerimiz; Erdal IŞIK, Sefer TEKER ve Edanur PEZÜK'e;

Radyoloji raportörü Abdülaziz Acar'a, hastanede beraber çalıştığım tüm doktor, hemşire ve personel arkadaşlarıma;

Asistanlık eğitimim süresince adeta benimle asistanlık yaparmış gibi cerrahinin yükünü çeken, maddi ve manevi hiçbir desteğini esirgemeyen canım eşim Gizem Fatıma'ya ve canım oğlum Ömer Faruk'a;

Hayatını ben ve kardeşlerime adayan, türlü zorluklarla bizi okutan ve bu günlere gelmemizde en büyük role sahip olan canım annem Filiz GÜLEÇ'e ve canım babam Ahmet GÜLEÇ'e;

Her zaman yanımda olan kardeşlerim Ceylan DURSUN, Özlem GÜLEÇ, Başak GÜLEÇ ve Muhammed Yusuf GÜLEÇ'e;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Recep GÜLEÇ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ÖZET	iv
ŞEKİLLER.....	x
GRAFİKLER	x
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	13
2. GENEL BİLGİLER	15
2.1 MİDENİN ANATOMİSİ.....	15
2.1.1 Midenin Arterleri ve Venleri	16
2.1.2 Midenin Lenfatik Drenajı	19
2.1.3 Midenin inervasyonu	22
2.2 MİDENİN HİSTOLOJİSİ VE EMBRİYOLOJİSİ	24
2.2.1 Midenin Histolojisi	24
2.2.2 Midenin Embriyolojisi	26
2.3 MİDE KANSERİ.....	28
2.3.1 Epidemiyoloji.....	28
2.3.2 Risk Faktörleri	31
2.3.3 Koruyucu Faktörler.....	33
2.3.4 Klinik Özellikler	34
2.3.5 Tanısal Değerlendirme.....	35
2.3.6 Evreleme	37
2.3.7 Patoloji	41
2.3.8 Yayılım ve Prognoz	42
2.3.9 Tedavi Yöntemleri	43
2.3.10 Mide kanserinde tarama.....	50
2.3.11 Gastropanel Testi	52
3. MATERYAL VE METOD.....	56
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ VE SONUÇLAR	57
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	69
6. KAYNAKÇA.....	72

ÖZET

Amaç: Mide kanseri genellikle ileri evrelerde tanı alan ve mortalitesi oldukça yüksek olan bir kanser türüdür. Erken tanı mide kanserinin mortalitesini önemli ölçüde azaltmaktadır. Bu çalışmada mide kanseri insidansının yüksek olduğu Van ve çevresindeki illerde Gastropanel biyobelirteçlerinin, mide kanseri gelişme riskini öngörmedeki ve erken teşhis koymadaki etkinliğini araştırmaktır. Çalışmada, mide kanseri riski taşıyan bireylerin erken dönemde tespit edilmesine yönelik Pepsinojen A(1),Pepsinojen C(2), Pepsinojen A(1)/C(2) oranı, H. pylori IgG, H. pylori IgA ve Gastrin-17 gibi biyobelirteçlerin rolü incelenmektedir.

Hastalar ve Yöntemler: Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Genel Cerrahi Polikliniği'nde üst gis semptomları olan yaşları 18-99 arasında değişen toplam 88 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu çalışma kapsamında üst gis semptomu olan hastalardan onam alınıp vaka grubu içine dahil edildi. Hastaların endoskopisi yapıp eş zamanlı olarak 1 tüp biyokimya kanı alınıp santrifüj edildikten sonra plazma -80 derecede saklandı. Patoloji raporu sonucuna göre 41 hasta malign, 47 hasta ise benign grup olarak değerlendirilmiştir. Demografik özellikler (yaş,cinsiyet), patolojik sonuçlar ve mideye özgü biyobelirteçler (H. pylori IgG, H. pylori IgA, Gastrin-17, Pepsinojen A(1), Pepsinojen C(2), Pepsinojen A(1)/C(2) oranı) arasındaki ilişkiler incelenmiştir. Veriler SPSS 15.0 for Windows programında analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler, Ki Kare testi, Mann Whitney U testi, çok değişkenli lojistik regresyon analizi ve ROC Curve analizi kullanılmıştır. Kesim değeri belirlemesi ve doğru sınıflandırma oranları belirlenmiştir.

Bulgular : Çalışmaya 44 kadın 44 erkek olmak üzere toplam 88 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 47' si benign patoloji , 41'i malign patolojiye sahip idi. Malign hastaların ortalama yaşı $65,4 \pm 10,0$, benign hastaların ortalama yaşı $43,7 \pm 15,7$ olarak hesaplandı. Malign hastaların yaş ortalaması, erkek cinsiyet oranı benign hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (her ikisi için $p < 0,001$). Patolojik değerlendirmeye göre Malign grup hastalarının çoğunluğunu adenokarsinom (97,6%) oluştururken, benign grup hastalarının çoğunluğu hafif kronik gastrit (68,1%) tanısı almıştır. Gastropanel biyobelirteç sonuçlarına göre; Pepsinojen C(2) düzeyi, malign grup hastalarında anlamlı derecede yüksek bulunmuşken ($p < 0,001$), Pepsinojen A(1)/C(2) oranı malign grupta daha düşük olmuştur ($p < 0,001$). H. pylori IgG ve H. pylori IgA seviyeleri her iki grupta da benzer bulunmuş, ancak Gastrin-17 düzeyleri malign grupta daha yüksek olmuştur. Çok değişkenli lojistik

regresyon analizine göre yaş ve Pepsinojen C(2) düzeyi, maligniteyi öngörmeye anlamlı faktörler olarak belirlenmiştir ($p<0,001$ ve $p=0,006$). Bu sonuç, yaşın ve Pepsinojen C(2)'nin, mide kanseri riskinin belirlenmesinde önemli rol oynadığını göstermektedir. ROC Curve analizlerine göre; Pepsinojen C(2) için AUC değeri 0,761 ($p<0,0001$) olarak bulunmuş ve kesim değeri 465,4 olarak belirlenmiştir. Bu biyobelirteç, yüksek sensitivite (68,29) ve spesifite (87,23) ile mide kanseri riskinin öngörülmesinde güçlü bir araçtır. Pepsinojen A(1)/C(2) oranı için AUC değeri 0,705 ($p=0,0013$) olarak bulunmuş ve kesim değeri 0,23 olarak saptanmıştır. Sensitivite (70,73) ve spesifite (80,85) oranları da oldukça yüksektir.

Benign grup hastalarında H. pylori pozitif olan hastaların Pepsinojen A(1) düzeyleri negatif olanlara göre anlamlı derecede düşüktü ($p=0,010$). İntestinal metaplazi olan ve olmayan hastaların biyobelirteç sonuçlarında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Benign grup için Pepsinojen A(1): ROC Curve analizi ile Pepsinojen A(1), H. pylori tanısını öngörmeye %85 sensitivite ve %71,43 spesifite ile $\leq 103,5$ kesim değeriyle anlamlı bir biyobelirteç olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlar, Pepsinojen A(1)'in benign hastalarda H. pylori enfeksiyonunu tespit etmede potansiyel bir belirteç olduğunu göstermektedir.

Sonuç: Çalışma, Gastropanel biyobelirteçlerinin, özellikle Pepsinojen C(2) düzeyinin, mide kanseri riskini öngörmeye önemli bir rol oynadığını ortaya koymuştur. Ayrıca, Pepsinojen A(1)/C(2) oranı ve H. pylori IgG, H. pylori IgA biyobelirteçlerinin erken teşhis stratejilerinde kullanımı önemlidir. Gastrin-17 ve Pepsinojen A(1) gibi biyobelirteçler ise, klinik uygulamalarda daha fazla araştırılmalıdır. Bu bulgular, Gastropanel biyobelirteçlerinin, özellikle yüksek riskli hastaların erken teşhisinde kullanılabilirliğini artıracak şekilde yönlendirebilir.

Anahtar Kelimeler: Gastropanel, Mide Kanseri, Pepsinojen, H. pylori, Gastrin-17, Biyobelirteçler, Erken Teşhis, Pepsinojen C(2), Pepsinojen A(1)/C(2) Oranı, Van, Risk Öngörüsü, Malignite, ROC Eğrisi Analizi.

ABSTRACT

Objective: Gastric cancer is a cancer type that is often diagnosed in its advanced stages and has a high mortality rate. Early diagnosis significantly reduces the mortality associated with gastric cancer. This study aims to investigate the effectiveness of Gastropanel biomarkers in predicting the risk of gastric cancer and in early diagnosis in the provinces around Van, where the incidence of gastric cancer is high. The study examines the role of biomarkers such as Pepsinogen A (1), Pepsinogen C (2), Pepsinogen A (1)/C (2) ratio, H. pylori IgG, H. pylori IgA, and Gastrin-17 in the early detection of individuals at risk for gastric cancer.

Patients and Methods: A total of 88 patients, aged 18–99 years, with upper gastrointestinal (GI) symptoms, were included in this study at the General Surgery Clinic of the Department of General Surgery, Van Yüzüncü Yıl University Faculty of Medicine. In this study, patients presenting with upper GI symptoms were enrolled after obtaining informed consent. Endoscopic examination was performed on all patients, and simultaneously, a blood sample was taken for biochemical analysis. The blood samples were centrifuged, and the plasma was stored at -22°C. According to the pathology reports, 41 patients were classified as the malignant group, and 47 patients were classified as the benign group. The relationships between demographic characteristics (age, gender), pathological results, and gastric-specific biomarkers (H. pylori IgG, H. pylori IgA, Gastrin-17, Pepsinogen A (I), Pepsinogen C (II), Pepsinogen A (I)/C (II) ratio) were investigated. The data were analyzed using SPSS 15.0 for Windows. Descriptive statistics, Chi-square test, Mann-Whitney U test, multivariate logistic regression analysis, and ROC curve analysis were employed. The cutoff values and correct classification rates were determined.

Results: A total of 88 patients, including 44 women and 44 men, were included in the study. Of the patients, 47 had benign pathology and 41 had malignant pathology. The average age of malignant patients was 65.4 ± 10.0 years, while the average age of benign patients was 43.7 ± 15.7 years. The average age and male gender ratio of malignant patients were significantly higher compared to benign patients (both $p < 0.001$). According to pathological evaluation, the majority of malignant patients had adenocarcinoma (97.6%), while the majority of benign patients were diagnosed with mild chronic gastritis (68.1%). According to the Gastropanel biomarker results, the Pepsinogen C (II) level was significantly higher in malignant patients ($p < 0.001$), while the Pepsinogen A (I)/C (II) ratio was lower in the malignant group ($p < 0.001$). The levels of H. pylori IgG and H. pylori IgA were similar in both groups, but Gastrin-17 levels were higher in the malignant group. Multivariate logistic regression analysis revealed that age and Pepsinogen C (II) level were significant factors in predicting malignancy ($p < 0.001$ and $p = 0.006$). These results indicate that age and Pepsinogen C (II) play an important role in determining the risk of gastric cancer. According to ROC Curve analysis, the AUC value for Pepsinogen C (II) was 0.761 ($p < 0.0001$) with a cutoff value of 465.4. This biomarker is a strong tool for predicting gastric cancer risk, with high sensitivity (68.29) and specificity (87.23). The AUC value for the Pepsinogen A (I)/C (II) ratio was 0.705 ($p = 0.0013$) with a cutoff value of 0.23. The sensitivity (70.73) and specificity (80.85) rates were also quite high. In the benign group, patients who were H. pylori positive had significantly lower Pepsinogen A (I) levels compared to those who were negative for H. pylori ($p = 0.010$). There was no statistically significant difference in the biomarker results between patients with and without intestinal metaplasia. For the benign group, Pepsinogen A (I) was found to be a significant biomarker for predicting H. pylori infection, with an ROC Curve analysis showing 85% sensitivity and 71.43% specificity at a cutoff value of ≤ 103.5 . These results suggest that Pepsinogen A (I) could be a potential marker for detecting H. pylori infection in benign patients.

Conclusion: The study demonstrated that Gastropanel biomarkers, particularly Pepsinogen C (II) levels, play a significant role in predicting gastric cancer risk. Additionally, the Pepsinogen A (I)/C (II) ratio and H. pylori IgG, H. pylori IgA biomarkers are important for early detection strategies. Biomarkers such as Gastrin-17 and Pepsinogen A (I) should be further investigated in clinical applications. These findings may guide the increased applicability of Gastropanel biomarkers in the early diagnosis of high-risk patients.

Keywords: Gastropanel, Gastric Cancer, Pepsinogen, H. pylori, Gastrin-17, Biomarkers, Early Detection, Pepsinogen C(2), Pepsinogen A(1)/C(2) Ratio, Van, Risk Prediction, Malignancy, ROC Curve Analysis.



TABLÖLAR

Tablo 1 Mide kanseri AJCC/UICC TNM sınıflaması 8.baskı	38
Tablo 2 AJCC Mide kanseri evrelemesi 8. baskı.....	39
Tablo 3 Japon Mide Kanseri Sınıflaması 15.baskı (67).....	39
Tablo 4 Hastaların Demografik Özellikleri	57
Tablo 5 Hastaların Patoloji Değerlendirmeleri	57
Tablo 6 Benign Hastaların H. Pylori ve intestinal metaplazi Değerlendirmeleri	58
Tablo 7 Hastaların Mideye Özgü Biyobelirteçler (GastroPanel) Değerlendirme Sonuçları ...	58
Tablo 8 Hastaların Maligniteyi Öngörmeye Yaş, Cinsiyet, Mideye Özgü Biyobelirteçler (GastroPanel) Değerlendirme Sonuçları çok değişkenli Lojistik Regresyon Analizi	61
Tablo 9 Hastaların Maligniteyi öngörmeye Mideye Özgü Biyobelirteçler Pepsinojen C(2) ve Pepsinojen A(1)/C(2) ROC Curve Analizi Sonuçları.....	62
Tablo 10 Hastaların Maligniteyi Öngörmeye Yaş, Cinsiyet, Mideye Özgü Biyobelirteçlerden Pepsinojen C kesim değeri çok değişkenli Lojistik Regresyon Analizi	63
Tablo 11 Hastaların Maligniteyi Öngörmeye Mideye Özgü Biyobelirteçler H.pylori IgG,	66
Tablo 12 Benign Hastalarda İntestinal Metaplazi Olan Olmayan Hastaların Mideye Özgü Biyobelirteçler (GastroPanel) Değerlendirme Sonuçları	66
Tablo 13 Benign hasta grubunda ROC Curve Analizi.....	67
Tablo 14 Benign Hastalarda İntestinal Metaplazi Olan Olmayan Hastaların Mideye Özgü Biyobelirteçler (GastroPanel) Değerlendirme Sonuçları	68

ŞEKİLLER

Şekil 1 Midenin bölümleri	16
Şekil 2 Midenin arteriyel beslenmesi.....	18
Şekil 3 Midenin venöz drenajı	18
Şekil 4 Japon Mide Kanseri Birliğine göre lenf nodu istasyonlarının yerleşimi (78)	21
Şekil 5 Özofageal hiatus, diyafragma altı ve paraaortik bölge lenf nodları yerleşimi (78)	22
Şekil 6 Japon Gastrointestinal Endoskopi Derneği'nin erken evre mide kanseri sınıflaması	40
Şekil 7 Borman klasifikasyonu (68)	41

GRAFİKLER

Grafik 1 WHO küresel kanser insidans ve kansere bağlı ölüm oranları (23)	28
Grafik 2 WHO kadınlarda küresel kanser insidans ve kansere bağlı ölüm oranları (23)	29
Grafik 3 WHO erkeklerde küresel kanser insidans ve kansere bağlı ölüm oranları (23)	29
Grafik 4 Tüm Yaş Gruplarında Cinsiyete Göre En Sık Görülen Kanserlerin Yüzde Dağılımları (T.C. Sağlık Bakanlığı Veri Tabanı, 2019) (27).....	30
Grafik 5 Yaş ve cinsiyete göre gastrin 17, HP İGA, HP İGG düzeylerinin benign ve malign hasta gruplarına göre median değerleri.....	59
Grafik 6 Yaş ve cinsiyete göre Pepsinojen A(1), Pepsinojen C (2), Pepsinojen A(1)/Pepsinojen C(2) düzeylerinin benign ve malign hasta gruplarına göre median değerleri	60
Grafik 7 Pepsinojen C düzeyinin minimal, maksimum ve median değerleri 25 - 75 persentil eğrisi.....	61
Grafik 8 Pepsinojen A(1) / C(2) düzeyinin minimal, maksimum ve median değerleri 25 - 75 persentil eğrisi	62
Grafik 9 HP İgG düzeyinin minimum, maksimum ve median değerleri 25 - 75 persentil eğrisi.....	64
Grafik 10 HP İgA düzeyinin minimum, maksimum ve median değerleri 25 - 75 persentil eğrisi.....	64
Grafik 11 Gastrin-17 düzeyinin minimum, maksimum ve median değerleri 25 - 75 persentil eğrisi.....	65
Grafik 12 Pepsinojen A (1) düzeyinin minimum, maksimum ve median değerleri 25 - 75 persentil eğrisi	65
Grafik 13 Pepsinojen A (1) düzeyinin minimum, maksimum ve median değerleri 25 - 75 persentil eğrisi	67

KISALTMALAR VE SİMGELER

AÖS: Alt Özofagus Sfinkteri

GE: Gastroözofageal

GDA: Gastroduodenal arter

JGCA: Japon Mide Kanseri Birliği

ECL: Enterokromaffin-like

HCL: Hidroklorik asit

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

CDH1: E cadherin

HDGC: Herediter diffüz gastrik kanser

FAP: Familial adenomatozis polipozis

HNPCC: Herediter nonpolipozis kolorektal kanser

BRCA1/BRCA2: Breast Cancer Susceptibility

BMI: Vücut kitle indeksi

EBV: Ebsteinbar virüsü

PPI: Proton pompa inhibitörü

NSAİİ: Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç

AST: Aspartat amino transferaz

ALT: Alanin amino transferaz

ALP: Alkalen fosfataz

GGT: Gama glutamil transferaz

CEA: Karsinoembriyogenik antijen

CA: Canser antijen

AFP: Alfa fetoprotein

BT: Bilgisayarlı tomografi

PET: Pozitron emisyon tomografisi

FDG: Florodeoksiglukoz

MRG: manyetik rezonans görüntüleme

EUS: Endoskopik ultrasonografi

NCCN: Ulusal kapsamlı kanser ağı
EMR: Endoskopik mukozal rezeksiyonun
HİPEC: Hipertermik intraperitoneal kemoterapi
PLT: Platelet
TNM: Tümör, lenf nodu, metastaz
5-FU: 5- Fluorourasil
AJCC: Amerikan Ortak Kanser Komitesi
UICC: Uluslararası Kanser Kontrol Birliği
IMRT: Yoğunluk ayarlı radyoterapi
GC: Gastric Canser
AG: Atrofik gastrit
UBT: Üre nefes testi
GP: Gastropanel
PG1: Pepsinojen 1
PG2: Pepsinojen 2
VB: Ve benzeri
IF: İntrinsik faktör
GGK: Gaitada gizli kan
ESD: Endoskopik submukozal diseksiyon
RT: Radyoterapi
G-17: Gastrin 17

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Mide kanseri, dünya genelinde en sık görülen kanser türlerinden biri olup, özellikle gelişmekte olan bölgelerde yüksek insidans oranlarına sahiptir. Türkiye'nin bazı illerinde mide kanseri, tüm kanser türleri arasında önemli bir sağlık sorunu teşkil etmektedir. Özellikle Van ve çevresindeki bölgelerde, mide kanseri insidansı yüksek olup, bu durum bölgedeki sağlık politikalarını ve erken teşhis yöntemlerini önemli kılmaktadır. Mide kanserinin erken evrede teşhis edilmesi, tedavi başarısını artırmak ve hastalığın ilerlemesini önlemek açısından kritik bir rol oynamaktadır (22).

Mide kanserinin tanısında genellikle endoskopik ve histolojik yöntemler kullanılmakta, ancak bu yöntemler invaziv olma özellikleri ve yüksek maliyetleri nedeniyle geniş çapta uygulanabilirliği sınırlıdır. Bu bağlamda, mideye özgü biyobelirteçler, kanserin erken evrelerde tespiti ve hastalığın seyrinin izlenmesinde önemli bir alternatif sunmaktadır. Özellikle Gastropanel gibi biyomarkerler, mide kanserinin prediktif faktörlerini belirlemede ve erken teşhisinde kullanılabilecek potansiyel araçlar olarak öne çıkmaktadır (132-134).

Gastropanel, mide asiditesi, mukozal hasar ve *H. pylori* enfeksiyonları gibi faktörleri değerlendirerek, mide hastalıklarının tanı ve takibinde önemli bilgiler sunmaktadır. Bununla birlikte, Gastropanel'deki bazı biyomarkerlerin, özellikle Pepsinojen C(2), Pepsinojen A(1)/C(2) oranı, *H. pylori* IgG, *H. pylori* IgA ve Gastrin-17 düzeylerinin, mide kanseri riski ve erken teşhisi açısından anlamlı göstergeler sunduğu gösterilmiştir (132,133,135).

Bu çalışmanın temel amacı, mide kanseri insidansının yüksek olduğu Van ve çevresindeki illerde, Gastropanel testinde yer alan mideye özgü biyobelirteçler aracılığıyla mide kanseri gelişme riskini öngörmek ve bu biyobelirteçlerin erken tanıdaki etkinliğini değerlendirmektir. Mide kanseri, genellikle ileri evrelerde belirti verdiği için, tanı konulduğunda çoğu hasta tedaviye geç yanıt verebilmektedir. Bu durum, erken teşhisin taşıdığı önemi daha da arttırmaktadır. Gastropanel testi, invaziv olmayan, düşük maliyetli ve pratik bir yöntem olarak, mide asiditesi, mukozal bütünlük ve *Helicobacter pylori* enfeksiyonu gibi mide sağlığını etkileyen temel parametreleri değerlendirmeye olanak tanır. Bu bağlamda, çalışmada değerlendirilecek biyobelirteçler arasında Pepsinojen I, Pepsinojen II, Pepsinojen I/II oranı, *HP* IgG ve *HP* IgA antikorları ile Gastrin-17 düzeyleri yer almaktadır. Bu parametrelerin ayrı ayrı ve birlikte değerlendirilmesiyle, bireylerin premalign ya da malign mide lezyonları açısından taşıdığı risk düzeyinin belirlenmesi hedeflenmektedir. Ayrıca bu

Çalışma, bölgesel farklılıkların (coğrafi, genetik, çevresel ve sosyoekonomik faktörler) biyobelirteç düzeylerine etkisini de göz önünde bulundurarak, özellikle Van ve evre illerde yaşayan bireylerde mide kanseri risk profiline dair daha zgn ve yerel verilere ulaşmayı amaçlamaktadır. Bu sayede, Gastropanel biyobelirteçlerinin bu bölgelerde erken tanı aracı olarak rutin sağlık taramalarına entegrasyonu konusunda bilimsel bir temel oluşturulması hedeflenmektedir. Sonuç olarak, bu alışma, Gastropanel testinin mide kanseri için erken teşhis potansiyelini ortaya koyarak, halk sağlığı politikaları açısından risk gruplarının belirlenmesi, tarama stratejilerinin geliştirilmesi ve gereksiz endoskopilerin azaltılması gibi alanlarda önemli katkılar sunmayı amaçlamaktadır (132,133,134,136).

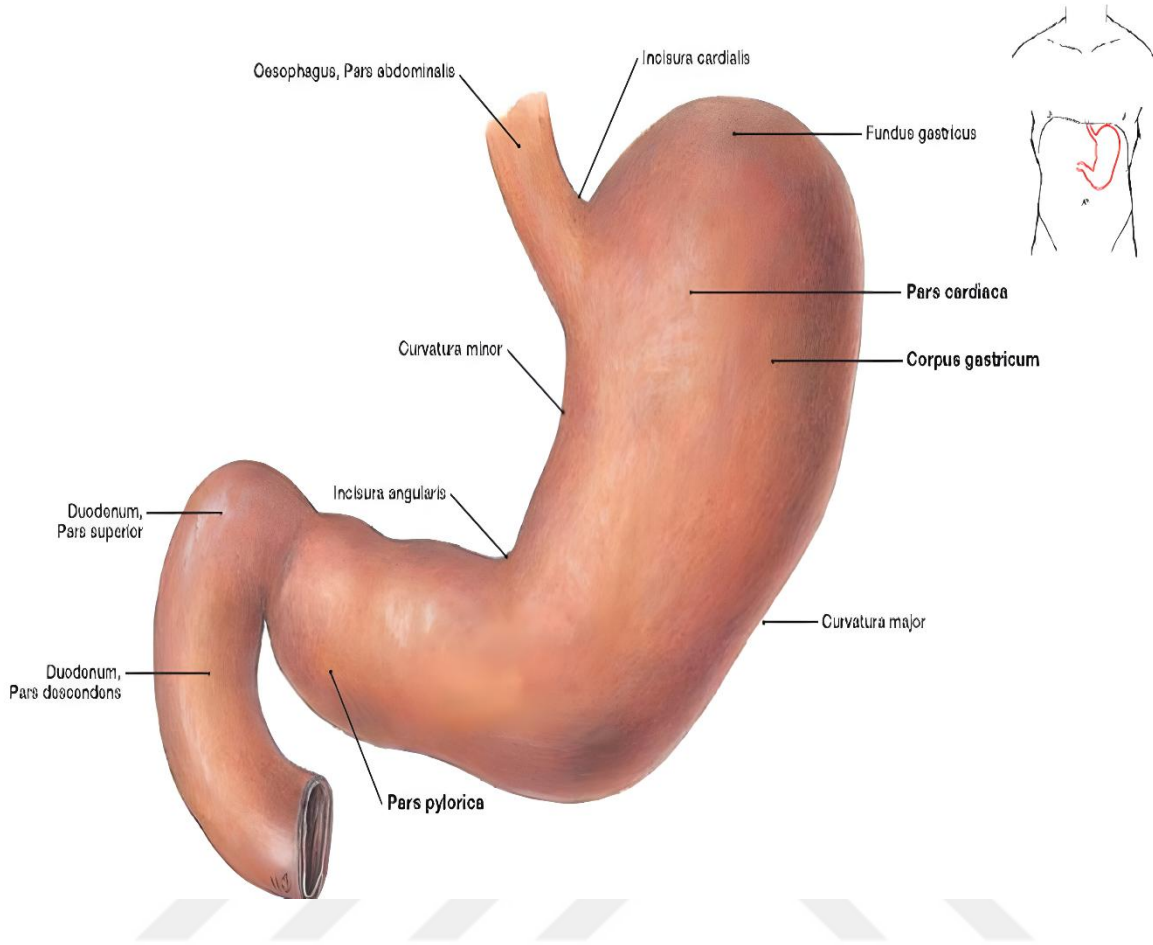


2. GENEL BİLGİLER

2.1 MİDENİN ANATOMİSİ

Klasik anatomi ders kitapları mideyi sindirim sisteminin en genişleyebilen kısmı olarak, karın boşluğunun sol hipokondriak ve epigastrik bölgesinde diyaframın altında yer alan bir bölüm olarak tanımlar. (1-3) Mide, T11 ile L1 omurlar hizasında, karın boşluğunun orta-sol üst kadranında yer alan, J şeklinde bir sindirim organıdır. Özofagustan alt özofageal sfinkter (AÖS) ile, duodenumdan ise pilor aracılığıyla ayrılır. Üstte diyafram, ön yüzde karaciğerin sol lobu, arkada pankreas, sol böbrek ve sol böbreküstü beziyle, posterolateralde dalak, aşağıda ise kolon ile komşuluk yapar. Midenin anatomik pozisyonunun korunmasında esas rolü özofagus ve duodenum oynar; ancak bu duruşu destekleyen bazı peritoneal ligamanlar da bulunur. Bu ligamanlar; mide ile diyafram arasında uzanan gastrofrenik ligaman, büyük kurvaturdan transvers kolona uzanan gastrokolik ligaman, küçük kurvatur ile karaciğer arasında yer alan hepatogastrik ligaman ve büyük kurvaturun proksimal kısmı ile dalak arasındaki gastrosplenik ligamandır (4,5).

Mide; kardias, fundus, gövde, antrum ve pilor olarak 5 bölüme ayrılır (Şekil 1). Özofagusla birleşim noktasından başlayan ilk bölüm kardiyadır. Kardiyanın hemen üstünde, midenin sol tarafında ve yukarıya doğru kıvrılan, genişleyebilen yapı ise fundus olarak adlandırılır. Fundus ile gastroözofageal (GE) bileşke arasında oluşan açığa his açısı denir; bu açı, mide içeriğinin özofagusa geri kaçmasını engelleyen önemli bir anatomik bariyer görevi görür. Midenin en geniş ve merkezi bölümünü oluşturan korpus (gövde), mide içeriğinin depolanmasına olanak tanıyan bir rezervuar işlevi görür. Korpus, sağda küçük kurvatur, solda ise büyük kurvatur ile sınırlanır. Bu bölüm, özellikle paryetal hücrelerin yoğun olarak bulunduğu alan olması nedeniyle asit üretimi açısından büyük öneme sahiptir. Küçük kurvaturun sağa doğru yaptığı ani açığa incisura angularis denir. Bu noktadan itibaren mide, antrum bölgesine geçer. Midenin en uç kısmını oluşturan pilor, kalın kas tabakasıyla dikkat çeker ve antrumun distalinden başlar. Pilor, mide ile duodenum arasında geçişi sağlayarak mide boşalmasını kontrol eder ve duodenal içeriğin mideye geri kaçmasını önleyen bir kapak işlevi görür (4,6).



Şekil 1 Midenin bölümleri

2.1.1 Midenin Arterleri ve Venleri

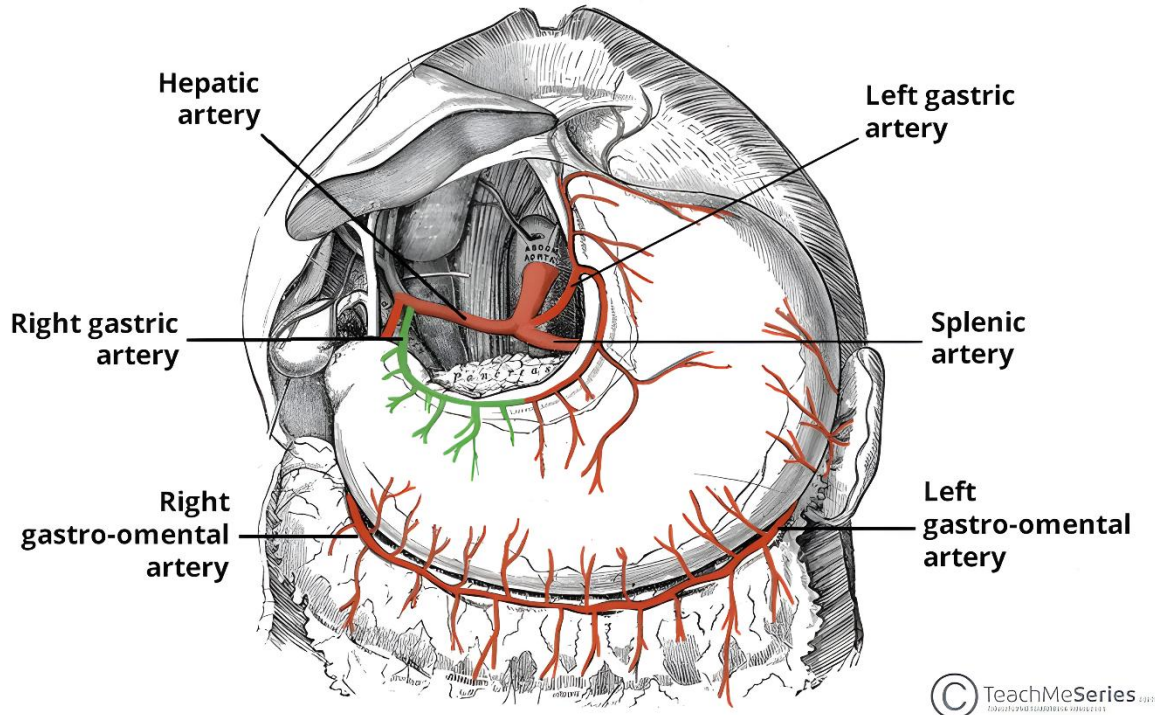
Mide, genel olarak kanlanma açısından oldukça zengin bir organdır. Arteriyel beslenmesi dört ana arter tarafından sağlanır. Bu arterler arasında güçlü anastomozlar bulunduğu için, bu dört damardan üçü bağlansa dahi genellikle iskemi gelişmez. Midenin kanlanması esas olarak çölyak gövdesinin üç ana dalı olan common hepatik arter, sol gastrik arter ve splenik arter kaynaklıdır. Sol gastrik arter çoğunlukla doğrudan çölyak gövdeden çıkar; ancak çeşitli anatomik varyasyonlar görülebilir. Bu varyasyonlar arasında sol gastrik arterin doğrudan abdominal aortadan (%2,5), splenik arterden (%4,5) ya da ana hepatik arterden (%1,5) çıkması sayılabilir. Ayrıca sol hepatik arter, genellikle ana hepatik arterden köken alsada, olguların yaklaşık %20'sinde sol gastrik arterden aberran ya da aksesuar bir şekilde çıkabilir ve hepatogastrik ligaman içerisinde seyrederek. Bu tür varyasyonlar cerrahi diseksiyon sırasında dikkate alınmalı, özellikle dikkatli olunmalıdır. Zira sol hepatik arterin bağlanması, karaciğerin sol lobunun kanlanmasını bozarak akut iskemik hepatit gelişimine yol açabilir (7).

Mide, küçük kurvatur ve büyük kurvatur boyunca zengin arteriyel anastomozlar ile beslenir (Şekil 2):

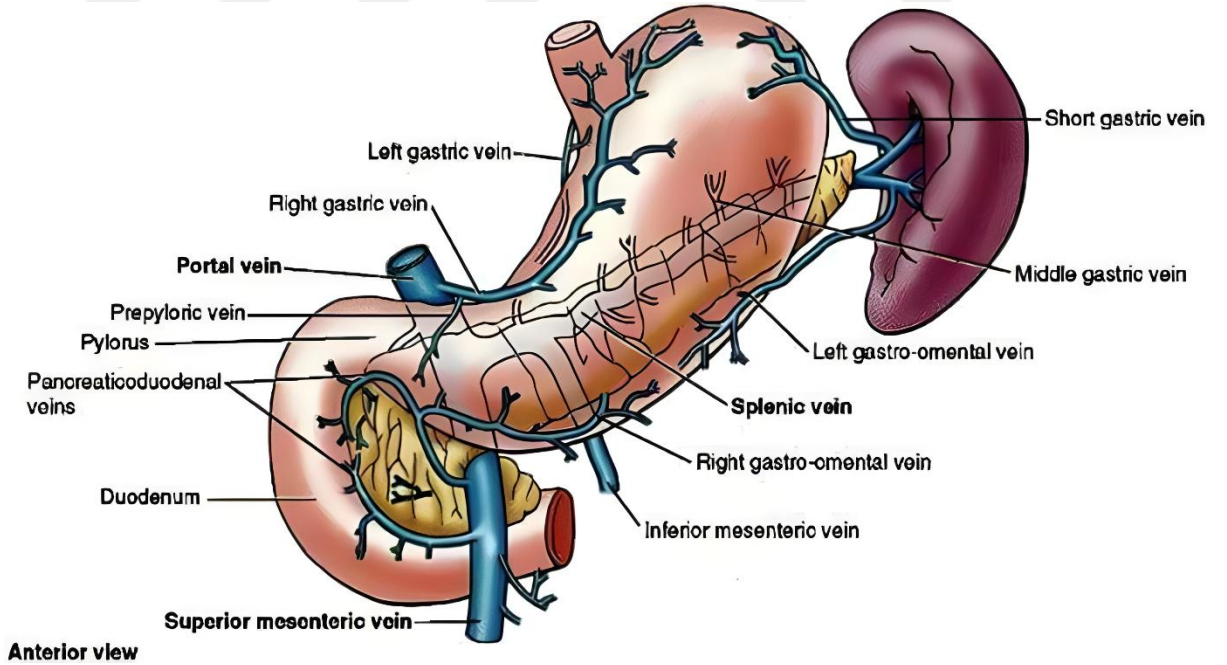
- ❖ Sol gastrik arter, ortak hepatik arterin bir dalı olan sağ gastrik arter ile anastomoz yaparak midenin küçük kurvaturunu besler. Sağ gastrik arter bazı durumlarda gastroduodenal arterden (GDA) de köken alabilir.
- ❖ GDA'nın bir dalı olan sağ gastroepiploik arter, splenik arterin dalı olan sol gastroepiploik arter ile birleşerek midenin büyük kurvaturunu ve korpusun ön ve arka yüzünü kanlandırır.
- ❖ Splenik arterden çıkan ve gastrosplenik ligaman içerisinde seyreden kısa gastrik arterler, fundus bölgesine kan sağlar.
- ❖ Ayrıca, vakaların yaklaşık %10'unda posterior gastrik arter, splenik arterden ayrılarak doğrudan fundus bölgesine uzanır.
- ❖ İnferior frenik arter de fundus bölgesine katkı sağlayan ek bir kaynaktır (4,6).

Midenin venöz drenajı, arterlerle paralel seyir gösterir ve damarlar genellikle arterlerle aynı isimleri taşır (Şekil 3):

- ❖ Sol gastrik (koroner) ven, çoğunlukla doğrudan portal vene drene olur, ancak nadiren süperior mezenterik vene açılabilir.
- ❖ Sağ gastrik ven, genellikle portal ven, sol gastrik ven veya süperior mezenterik vene drene olabilir.
- ❖ Sağ gastroepiploik ven, süperior mezenterik vene; sol gastroepiploik ven ise splenik ven aracılığıyla portal dolaşıma katılır.
- ❖ Kısa gastrik venler, genellikle sol gastroepiploik veya doğrudan splenik vene dökülür (4,5,8).



Şekil 2 Midenin arteriyel beslenmesi



Şekil 3 Midenin venöz drenajı

2.1.2 Midenin Lenfatik Drenajı

Midenin lenfatik drenajı, arteriyel ve venöz yapılarla paralel seyir gösterir ve anatomik olarak dört ana lenfatik bölgeye ayrılır:

❖ **İnferior gastrik (subpilorik) grup:**

Bu grup, sağ gastroepiploik damar ağı çevresinde yer alır ve büyük kurvatur düzeyindeki prepilorik alanın lenfini drene eder. Lenf akışı sırasıyla pilorik, çölyak ve aortik lenf nodlarına yönelir.

❖ **Pankreatikolineal grup:**

Sol gastroepiploik damar ağı etrafında bulunan bu grup, fundus ve büyük kurvaturun lenfatik drenajından sorumludur. Lenf, splenik, sol gastroepiploik ve preaortik lenf nodlarına drene olur.

❖ **Süperior gastrik grup:**

Sol gastrik damar çevresinde yer alır ve midenin proksimal kısmını drene eder. Drenaj yolu üzerinden sol gastrik ve parakardiyal lenf nodları aracılığıyla çölyak lenf nodlarına ulaşır.

❖ **Suprapilorik grup:**

Bu grup, küçük kurvaturun antruma yakın bölümünü drene eder ve suprapankreatik bölgedeki lenf nodlarına dökülür. Drenaj akışı sırasıyla hepatik, çölyak ve preaortik lenf nodlarına ilerler.

Bu dört bölge arasında zengin anastomozlar bulunduğundan, net anatomik sınırlar çizmek genellikle mümkün değildir. Midenin lenfi nihayetinde aort çevresi lenf nodları aracılığıyla duktus torasikusa taşınır. Duktus torasikus ise bu lenfi venöz sisteme boşaltır (4,8).

Mide kanserleri, tümörün yerleşim yerine bakılmaksızın, midenin submukozasında bulunan yaygın lenfatik ağ nedeniyle tüm lenfatik bölgelere metastaz yapabilme potansiyeline sahiptir. Bu nedenle, her ne kadar midede anatomik olarak tanımlanmış bölgesel lenfatik drenaj grupları bulunsun da tümörün lokalize olduğu alana yakın lenf nodlarında tutulum gözlenmeden, uzak lenfatik alanlardaki nodlarda metastatik yayılım izlenebilir. Bu durum, mide kanserlerinde cerrahi ve onkolojik planlamada lenf nodu diseksiyonunun geniş tutulmasını gerektirir (6,9).

Küratif cerrahi ve tedavi planlamasında yol gösterici olması açısından, midenin lenf nodları anatomik yerleşimlerine göre sınıflandırılmıştır. Japon Mide Kanseri Birliği (Japanese Gastric Cancer Association - JGCA) tarafından tanımlanan bu sistemde, lenf nodları hem lokasyonlarına göre adlandırılmış hem de numaralandırılmış istasyonlar şeklinde organize edilmiştir. Bu sınıflama, özellikle lenf nodu diseksiyonu düzeylerinin (D1, D2 vb.) belirlenmesi ve evreleme açısından büyük önem taşır (10) (Şekil 4,5).

1–12: Temel İstasyonlar (D1 & D2 alanları)

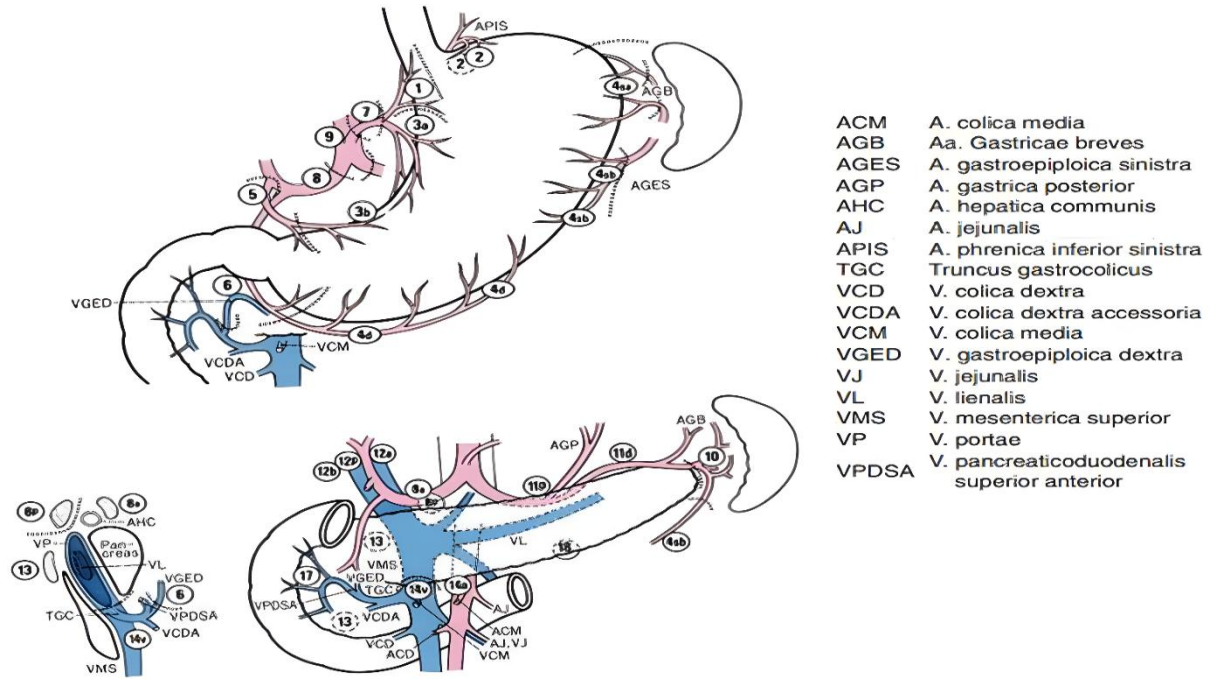
1. Sağ parakardiyal — Sol gastrik arterin asendan ilk dalı çevresi
2. Sol parakardiyal — Sol subfrenik arterin özofagogastrik dalı çevresi
3. Küçük kurvatur
 - 3a: Sol gastrik arter çevresi
 - 3b: Sağ gastrik arterin 2. dalı ve distal bölümü
4. Büyük kurvatur
 - 4sa: Kısa gastrik arterler çevresi
 - 4sb: Sol gastroepiploik arter çevresi
 - 4d: Sağ gastroepiploik arterin 2. dalı ve distal bölümü
5. Suprapilorik — Sağ gastrik arterin 1. dalı ve proksimal kısmı
6. İnfrapilorik — Sağ gastroepiploik arterin 1. dalı ve proksimal kısmı
7. Sol gastrik arter çevresi
8. Ortak hepatik arter çevresi
 - 8a: Anterosüperior
 - 8p: Posterior
9. Çölyak arter çevresi
10. Splenik hilus — Pankreas kuyruğu distalindeki splenik arter, kısa gastrik arter kökleri, sol gastroepiploik arterin proksimali
11. Splenik arter çevresi
 - 11p: Proksimal splenik arter çevresi
 - 11d: Distal splenik arter çevresi
12. Hepatoduodenal ligaman
 - 12a: Ana hepatik arter çevresi
 - 12b: Safra kanalı çevresi
 - 12p: Portal ven çevresi

13–20: Ekstraregional İstasyonlar

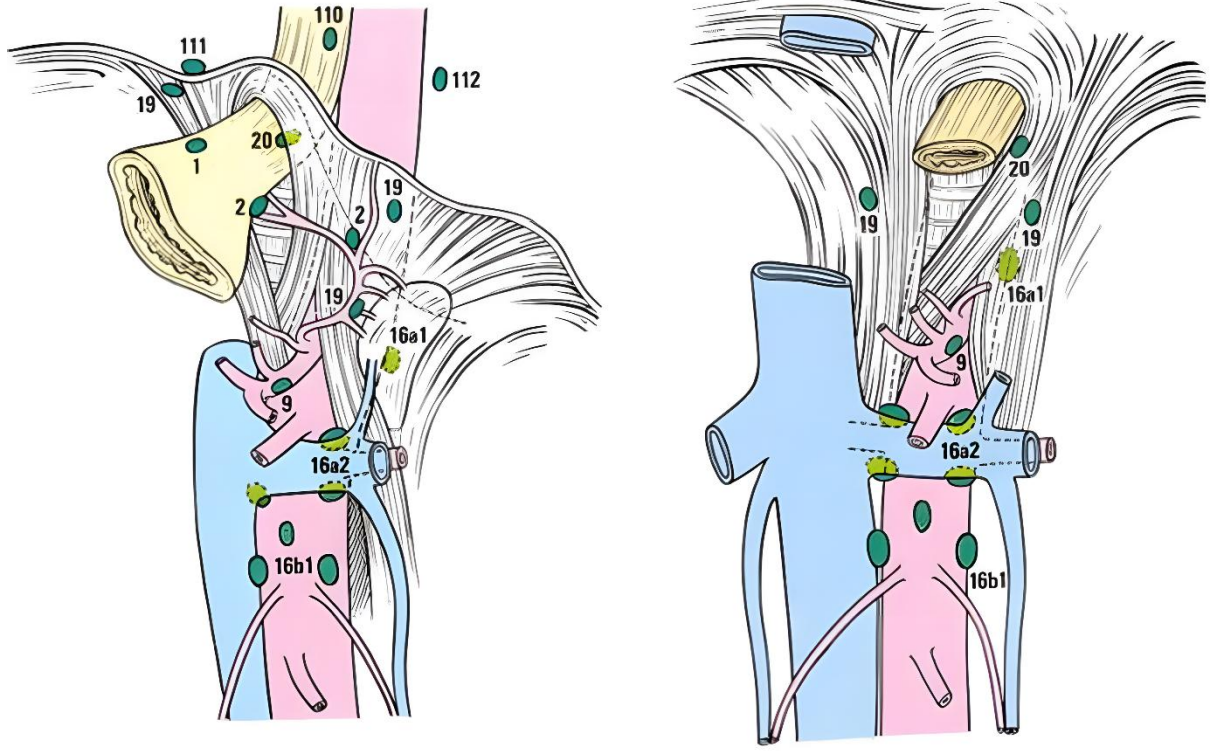
13. Pankreas başı posterioru
14. Süperior mezenterik ven çevresi (mezenterik lenf nodları)
15. Orta kolik damar çevresi (kolonik lenf nodları)
16. Paraaortik lenf nodları
 - 16a1: Aortik hiatus düzeyi
 - 16a2: Çölyak arter–sol renal ven arası
 - 16b1: Sol renal ven–inferior mezenterik arter arası
 - 16b2: İMA–iliak bifurkasyon arası
17. Pankreas başı ön yüzü (pankreas kılıfı içinde)
18. Pankreas gövdesi alt sınırı çevresi
19. İnfradiyafragmatik, subfrenik arter çevresi
20. Diyafragma özofageal hiatus hizasındaki paraözofageal nodlar

Torakal İstasyonlar (Uzak)

110. Toraks inferioru — Paraözofageal
111. Supradyafragmatik lenf nodları
112. Posterior mediasten yerleşimli lenf nodları



Şekil 4 Japon Mide Kanseri Birliğine göre lenf nodu istasyonlarının yerleşimi (78)



Şekil 5 Özofageal hiatus, diyafragma altı ve paraaortik bölge lenf nodları yerleşimi (78)

2.1.3 Midenin innervasyonu

Midenin sinirsel innervasyonu, parasempatik ve sempatik sistemler aracılığıyla sağlanmaktadır. Parasempatik uyarım, dorsal motor nükleustan çıkan vagus siniri aracılığıyla iletilir. Bu uyarı, mide hareketlerinde ve salgısında artışa yol açarken, pilor bölgesindeki düz kasların gevşemesine neden olur. Sempatik innervasyon ise T5-T10 spinal segmentlerinden kaynaklanan sinirlerin çölyak plexusu üzerinden mideye ulaşmasıyla gerçekleşir (11,12).

Vagus siniri, toraksta özofagus ile yakın komşulukta seyrederek mediastenden geçer ve özofageal hiatus aracılığıyla batin boşluğuna girer. Anterior vagus, kardiya düzeyinde dal vererek mideye ulaşır. Bu sinir, GE bileşke hizasında hepatogastrik ligaman içerisinde ilerleyerek, duodenum ve hepatobiliyer sistemin innervasyonunu sağlayan hepatik dalı oluşturur. Ardından küçük kurvatur boyunca uzanarak Laterjet'in anterior siniri adını alır ve mide ön yüzüne dallar gönderir. Posterior vagus ise ilk dalını fundus bölgesine verir; bu dal Grassi'nin "kriminal siniri" olarak adlandırılır. Genellikle özofageal hiatusun hemen üzerinde ayrılan bu sinir, ülser cerrahisi sırasında fark edilmezse eksik vagotomiye neden olabilir ve bu da semptomların tekrarlamasına yol açabilir (5).

Posterior vagus siniri, mide arka yüzüne dallar verdikten sonra, diğer gastrointestinal yapıların innervasyonunu sağlayan uzantılarını oluşturur. Anterior vagusa kıyasla, daha yüksek seviyede sonlanır ve mideye daha az sayıda dal verir (9,11,12).

Laterjet sinirleri, incisura angularis seviyesinde mide ön ve arka yüzeyine dağılarak sonlanırlar. Bu dağılım şekli, görünüm itibarıyla "kaz ayağı" (pata d'oie) formunu andırdığı için bu adla anılmaktadır (129).

Midenin ana sempatik innervasyonu, böbreküstü bezleri seviyesinde, aort önünde yer alan çölyak plexus aracılığıyla sağlanır. Buna ek olarak, hepatik ve frenik plexuslardan da mideye sinir dalları ulaşır. Çölyak plexustan çıkan sempatik sinir lifleri, arterler etrafında ikincil plexuslar oluşturarak bu damarları takip eder ve mide serozasını geçerek mide duvarına ulaşır. Burada, kas tabakası arasında Auerbach (myenterik) plexusunu, submukozada ise Meissner (submukozal) plexusunu oluştururlar (11).

Midenin afferent sempatik sinir lifleri, torakal spinal sinirlerin dorsal kök ganglionlarına uyarı iletirler. Bu yollar, özellikle T5–T10 segmentleri üzerinden viseral ağrının iletiminden sorumludur. Parasempatik afferent lifler ise vagus siniri aracılığıyla taşınarak nükleus solitarius (soliter sistem nükleusu) üzerinde sonlanırlar ve refleks düzenlemelerde rol oynarlar (12).

2.2 MİDENİN HİSTOLOJİSİ VE EMBRİYOLOJİSİ

2.2.1 Midenin Histolojisi

Mide duvarı, dıştan içe doğru dört temel tabakadan oluşur: seroza, muskularis propria, submukoza ve mukoza. En dışta yer alan seroza, periton tarafından sarılmış gevşek bağ dokusundan oluşan bir yapıdır. Bu tabakanın altında yer alan muskularis propria, üç katmandan oluşmuş kas liflerinden meydana gelir. Bu katmanlar dıştan içe doğru sırasıyla longitudinal, sirküler ve oblik kas lifleridir. Kas tabakaları arasında, enterik sinir sistemine ait olan Auerbach (myenterik) plexusu bulunur. Bu sinir ağı, gastrointestinal motilitenin düzenlenmesinde önemli bir rol üstlenir. Ayrıca bu bölgede, gastrointestinal sistemin elektriksel aktivitesini başlatan ve koordine eden özelleşmiş Cajal'ın interstisiyel hücreleri de yer alır. Orta tabakayı oluşturan sirküler kas lifleri, pilor bölgesinde belirgin şekilde kalınlaşarak fonksiyonel bir sfinkter görevi görür ve mide içeriğinin duodenuma geçişini kontrol eder (20). Kas tabakasının (muskularis propria) altında yer alan submukoza, lenfatik ve vasküler yapılar, elastik lifler ve kollajenden zengin bağ dokusundan oluşur. Bu tabaka, aynı zamanda otonom sinir sistemine ait olan Meissner (submukozal) plexusunu içerir. Submukoza, mide duvarının en sağlam yapısal katmanı olarak kabul edilir ve özellikle gastrointestinal anastomozlar açısından büyük klinik öneme sahiptir. Bu dayanıklılığı sayesinde cerrahi girişimlerde güvenilir bir tutunma ve iyileşme yüzeyi sunar (5,6). Midenin en iç katmanı olan mukoza tabakası, üç temel bileşenden oluşmaktadır. Muskularis mukoza submukoza tabakasının hemen üzerinde yer alır ve ince düz kas liflerinden oluşur. Bu kas tabakası, mide iç yüzeyinde ruga adı verilen kıvrımların oluşmasına katkı sağlar. Ruga yapısı, yüzey alanını artırarak mide sekresyonlarının yayılımını kolaylaştırır. Lamina propria muskularis mukoza ile epitel tabakası arasında bulunan bu destek dokusu, salgı bezlerini, plazma hücreleri, fibroblastlar ve lenfositler gibi bağışıklık sistemi hücrelerini barındırır. Aynı zamanda yüzey epiteline beslenme ve yapısal destek sağlar. Epitel tabakası: mukozanın en iç kısmında yer alır ve yüksek kolumnar epitel hücrelerinden oluşur. Bu hücreler bazal membran aracılığıyla lamina propriadan ayrılır. Mide mukozasında bulunan epitel doku, hem foveolar (yüzeysel çukurcuk) hem de sekretuar (bez yapısı) bölümleri içererek mide sekresyonlarının düzenlenmesinde önemli rol oynar (4,13).

Mide, anatomik yerleşimine göre üç farklı tipte gastrik bez içermektedir. Kardiyak bezler midenin özofagus ile birleştiği kardiya bölgesinde bulunur. Diğer gastrik bez tiplerine göre daha kısa ve seyrekler. Mide mukozasının %10'undan daha azını kapsayan bu

bezlerin temel fonksiyonu, mukus sekresyonu yoluyla gastroözofageal reflüye karşı koruyucu bir bariyer oluşturmaktır. Fundus ve korpus bezleri, mide mukozasının yaklaşık %25'lik bölümünü kaplarlar ve midenin en yaygın ve fonksiyonel bez yapılarıdır. Bu bezler genellikle iki dala ayrılarak sonlanırlar. Sekretuvar aktiviteleri, hidroklorik asit (HCl) ve pepsinojen gibi sindirimde görevli bileşenlerin üretimiyle ilişkilidir. Pilorik bezler, midenin distalinde, antrum ve pilor bölgelerinde bulunur. Lamina propriada daha düz bir seyir izlerken, muskularis mukoza düzeyinde belirgin kıvrımlar oluştururlar. Bu bezlerin salgı fonksiyonu mukus üretimi ve gastrin hormonu salgısı üzerine odaklıdır (116-118).

Midede bulunan temel hücre grupları; paryetal hücreler, esas (şef) hücreler, müköz boyun hücreleri ve endokrin hücreler olmak üzere dört ana grupta sınıflandırılmaktadır. Mide mukozasındaki epitel hücrelerinin yaklaşık %10–15'i paryetal, %40–45'i esas, %40'ı mukus salgılayan hücreler ve %3–5'i endokrin hücrelerdir (116):

- ❖ Paryetal hücreler: hidroklorik asit (HCl) ve intrinsik faktör salınımından sorumludur. Intrinsik faktör, B12 vitamininin emilimi için gereklidir.
- ❖ Esas (şef) hücreler: sindirimde görevli olan pepsinojen adlı inaktif enzim öncülünü üretir. Bu hücreler ağırlıklı olarak fundus bölgesinde yer alır.
- ❖ Müköz boyun hücreleri: mideyi koruyan ve asidik ortamdan zarar görmesini engelleyen koruyucu mukus üretir.
- ❖ Endokrin hücreler: gastrin gibi hormonları salgılayarak mide fonksiyonlarının düzenlenmesinde görev alır.

Fundik bezler, midenin fundus ve korpus bölgelerinde yoğun olarak bulunan ve farklı hücre tiplerinin spesifik dağılım gösterdiği kompleks yapılardır. Bu bezlerin taban kısmında yalnızca esas (şef) hücreler yer alırken, gövde kısmında paryetal hücreler yoğunlukta bulunur. Boyun bölgesi, mukus salgılayan hücrelerin yanı sıra esas ve paryetal hücrelerin birlikte bulunduğu geçiş bölgesidir. Her üç bölgede de yaygın olarak bulunan enteroendokrin hücreler, fundik bezlerin önemli bir bileşenidir. Bu hücre grubu içinde yer alan ve histamin salgılayan enterokromaffin - like (ECL) hücreler, özellikle fundus mukozasında baskın olarak gözlenir ve gastrin sekresyonunun düzenlenmesinde kritik rol oynar (5).

Paryetal hücreler, gastrin, histamin (H₂) ve asetilkolin (M₃) reseptörleri içerirler. Pilorik mukozada yer alan başlıca endokrin hücreler arasında gastrin salgılayan G hücreleri ön plandadır. Bu hücreler, mide asiditesinin düzenlenmesinde temel rol oynar. G hücrelerinin

yanı sıra, daha az oranda bulunan serotonin salgılayan ECL hücreler ve somatostatin salgılayan D hücreleri de bu bölgede yer almaktadır. Somatostatin, gastrin salınımını inhibe ederek asit sekresyonunun geri bildirimle kontrolünü sağlar. Gastrik bezler, dallanmış bir yapıya sahiptir ve bu bezlerde paryetal hücreler sınırlı sayıda bulunur. Mide sıvısı, dört temel bileşenden oluşur: HCl, protein sindiriminde görev alan pepsin, mide mukozasını asidik ortamdan koruyan mukus ve B12 vitamini emiliminde önemli rol oynayan intrinsik faktör. Bu maddelerden HCl, paryetal hücreler tarafından salgılanır ve esas hücrelerden üretilen pepsinojeni pepsine dönüştürerek protein sindirim sürecini başlatır. Bezlerin tabanında öncül hücreler bulunur ve bu hücreler farklılaşır, dökülür ve yenilenir. Mide yüzeyini kaplayan ve mide çukurlarının içine uzanan, mukus salgılayıcı yüzey epitel hücreleri bulunur. Yüzey epitel hücreleri bikarbonat salgısı da yapar ve bu sayede midenin asit, pepsin gibi maddelerden korunmasında rol oynar (5).

2.2.2 Midenin Embriyolojisi

Midenin histolojik yapısında yer alan farklı hücre ve tabakalar embriyolojik olarak farklı kökenlerden gelişir. Yüzeyel salgı hücreleri, boyun hücreleri, esas hücreler, paryetal hücreler ve enteroendokrin hücreler endoderm kökenlidir. Buna karşın, seroza, kas tabakası, submukoza, muskularis mukoza ve lamina propria gibi yapılar ise visseral mezodermden köken alır (14).

Mide, embriyonal gelişimin 4. haftasında, özofagusun distalinde yer alan ön bağırsak (foregut) bölgesinin fuziform (iğ şeklinde) genişlemesiyle oluşmaya başlar. Bu süreçte midenin dorsal (arka) kısmı, ventral (ön) kısmına göre daha hızlı büyür ve bu farklı büyüme hızları sonucunda büyük ve küçük kurvaturalar şekillenmeye başlar. Aynı zamanda, mide kendi uzun eksenini etrafında saat yönünde yaklaşık 90° döner. Bu dönme hareketi, midenin nihai anatomik konumunu kazanmasında önemli bir rol oynar (15,16).

Midenin rotasyonu sırasında ventral kısım sağa, dorsal kısım sola doğru yer değiştirir. Bu hareket sonucunda, baş kısmı olan kardial bölge sola ve aşağıya, kuyruk kısmı olan pilorik bölge ise sağa ve yukarıya yerleşir. Böylece küçük kurvatur sağa, büyük kurvatur ise sola doğru konumlanır. Büyük kurvaturun üst kısmının genişlemeye ve değişime devam etmesiyle birlikte fundus ve kardiyak incisura bölümleri gelişir. 8. haftanın sonunda rotasyon tamamlandığında, mezoderm kökenli vagus sinirlerinin de nihai yerleşimi gerçekleşir; sol vagus siniri mide ön yüzüne, sağ vagus siniri ise arka yüzüne uzanır. 11. haftada paryetal

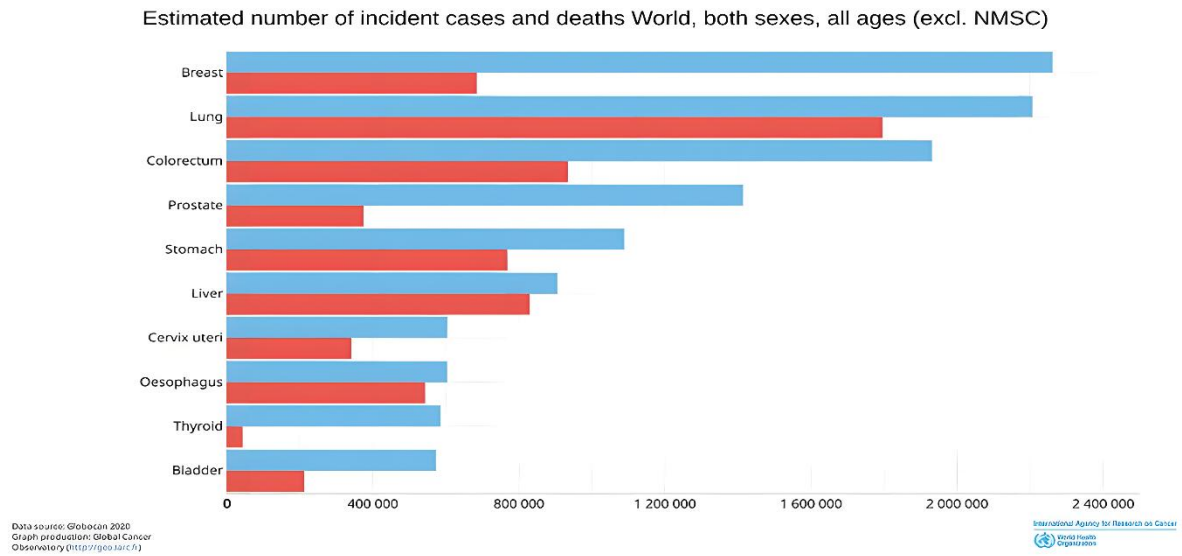
hücre sayısında artış gözlenir ve bu hücrelerin salgıladığı intrinsik faktörün üretimi başlar (17,18). Embriyolojik gelişimin 14. haftasında midenin anatomik yapıları belirginleşmiş olur (19). Amniyotik sıvının intrauterin dönemde yutulması, midenin genişlemesini teşvik ederken, gastrik hücrelerin gelişimi ve farklılaşması üzerinde de düzenleyici bir etki göstermektedir. 20. gebelik haftasında mide, makroskopik olarak postnatal dönemdeki yapısına büyük oranda benzerlik göstermektedir. Ancak histolojik olgunlaşma süreci 32. haftada tamamlanmakta ve bu dönemde asit sekresyonu başlamaktadır (20).



2.3 MİDE KANSERİ

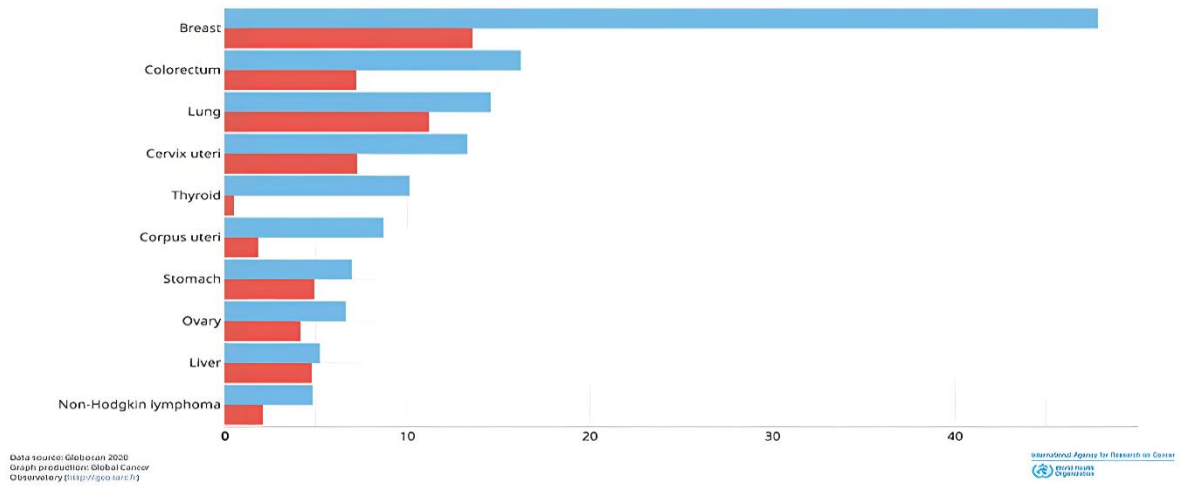
2.3.1 Epidemiyoloji

Mide kanseri, dünya genelinde önemli bir sağlık sorunu oluşturan ve dağılımında coğrafi, bölgesel, etnik ve sosyoekonomik farklılıkların sıkça gözlendiği başlıca malign hastalıklardan biridir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre, mide kanseri dünya çapında tüm popülasyon genelinde en sık görülen beşinci kanser türü olarak yer almaktadır (Şekil 6). Cinsiyetler arasında yapılan değerlendirmede ise erkeklerde dördüncü, kadınlarda yedinci sırada yer almaktadır (Şekil 7,8). Mide kanseri, yüksek mortalite oranlarıyla dikkat çeken malign hastalıklardan biridir. Küresel çapta 2020 yılı verilerine göre, 1 milyondan fazla yeni vaka tespit edilmiş ve bu vakaların sonucunda 700 binden fazla kişi hayatını kaybetmiştir. Bu istatistikler, mide kanserinin yalnızca yaygınlığıyla değil, aynı zamanda ölümcül seyriyle de önemli bir halk sağlığı problemi olduğunu göstermektedir. Mide kanserinin tanı anında genellikle ileri evrede olması, tedaviye geç yanıt verilmesi ve metastatik potansiyelinin yüksek olması mortalite oranlarını artıran temel faktörler arasındadır (21,22).



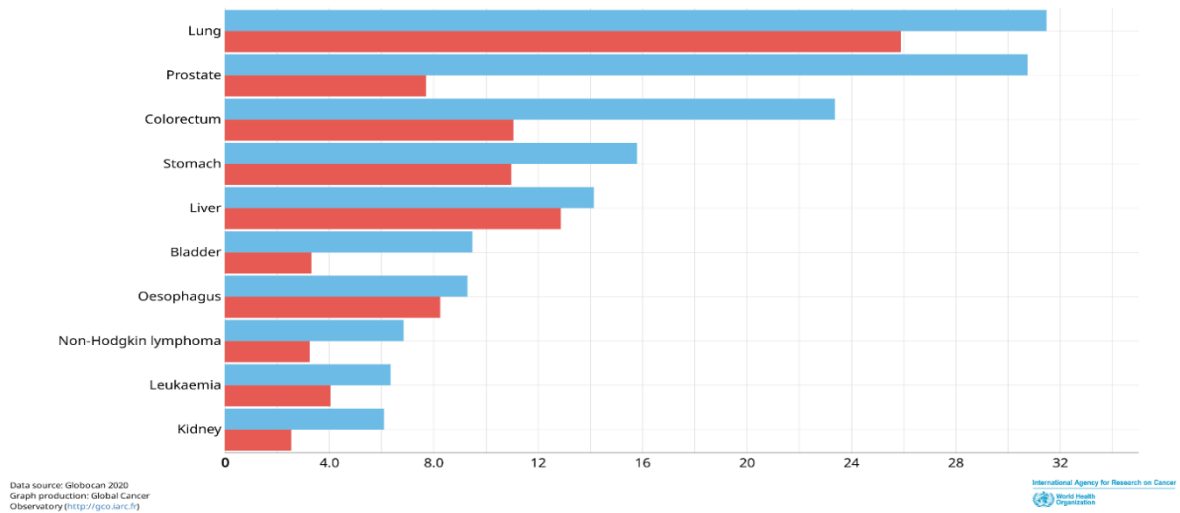
Grafik 1 WHO küresel kanser insidans ve kansere bağlı ölüm oranları (23)

Estimated age-standardized incidence and mortality rates (World) in 2020, World, females, all ages (excl. NMSC)



Grafik 2 WHO kadınlarda küresel kanser insidans ve kansere bağlı ölüm oranları (23)

Estimated age-standardized incidence and mortality rates (World) in 2020, World, males, all ages (excl. NMSC)

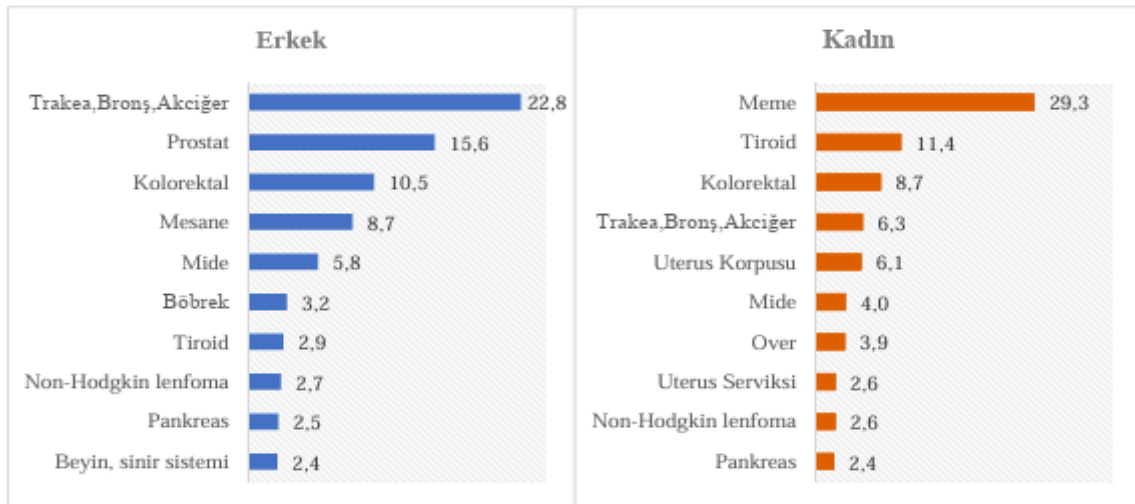


Grafik 3 WHO erkeklerde küresel kanser insidans ve kansere bağlı ölüm oranları (23)

Mide kanserinin insidansı cinsiyetler arasında belirgin farklılıklar göstermektedir. Erkeklerde, kadınlara kıyasla yaklaşık iki kat daha sık görülmektedir (24). Mide kanseri insidansı coğrafi bölgelere göre de önemli farklılıklar göstermektedir. En yüksek insidans oranları Doğu Asya ülkeleri (özellikle Moğolistan, Çin, Güney Kore ve Japonya), Güney Amerika'nın And Dağları bölgesi ülkeleri ile Doğu Avrupa'da rapor edilmiştir (25). Buna karşılık, mide kanseri insidansı Kuzey Amerika, Kuzey Avrupa ve Afrika kıtasında görece daha düşüktür. Küresel dağılıma bakıldığında, mide kanseri vakalarının büyük çoğunluğu (%70'in üzerinde) sağlık kaynaklarının sınırlı olduğu düşük ve orta gelirli ülkelerde görülmektedir (22). Yüksek riskli bölgelerden düşük riskli bölgelere göç eden bireylerde mide kanseri insidansı, özellikle ikinci kuşakta, göç edilen yerin risk düzeyine

yaklaşmaktadır (21). İnsidans oranları üzerine göçün etkisinin araştırılmasıyla, hastalığın sıklığında çevresel faktörlerin ve yaşam tarzının, genetik faktörlere kıyasla daha belirleyici olduğu ortaya konmuştur (26).

T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'nün 2019 yılı Türkiye Kanser İstatistikleri raporuna göre, mide kanseri erkeklerde en sık görülen beşinci, kadınlarda ise altıncı kanser türü olarak bildirilmiştir (Şekil 9). Kanserler arasındaki yüzdesi erkeklerde %5,8, kadınlarda %4'tür. 24 yaş ve altı grupta en sık görülen on kanser arasında yer almamaktadır. 25-49 yaş arası popülasyonda kadınlarda sekizinci sırada, erkeklerde beşinci sırada görülmektedir. 50-69 yaş grubunda ise erkeklerde beşinci en sık, kadınlarda yedinci en sık görülen kanser çeşididir. Yetmiş yaş üstü erkeklerde beşinci, kadınlarda dördüncü sırada yer almaktadır (27). Mide kanseri, Türkiye'de kansere bağlı ölümler arasında erkeklerde ikinci, kadınlarda ise üçüncü en sık ölüm nedenidir. Bu veriler, hastalığın sadece morbidite değil aynı zamanda mortalite açısından da önemini ortaya koymaktadır. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı ve uluslararası sağlık otoriteleri tarafından yayımlanan istatistikler, mide kanserinin toplum sağlığı üzerindeki yükünü açıkça göstermektedir (27).



Grafik 4 Tüm Yaş Gruplarında Cinsiyete Göre En Sık Görülen Kanserlerin Yüzde Dağılımları (T.C. Sağlık Bakanlığı Veri Tabanı, 2019) (27)

İntestinal tip mide kanseri, genellikle erkeklerde ve ileri yaş gruplarında daha sık görülmektedir. Buna karşın, diffüz tip mide kanseri, her iki cinsiyette benzer sıklıkta izlenmekte olup daha çok genç yaş grubunda ortaya çıkmaktadır. Son yıllarda dünya genelinde Helicobacter pylori (HP) eradikasyonu, gelişmiş tanı ve tedavi olanakları, gıda hijyeni ve saklama koşullarındaki iyileşmeler ile çevresel faktörlerdeki olumlu değişikliklerin bir sonucu olarak, özellikle intestinal tip mide kanseri insidansında azalma eğilimi

gözlenmektedir (28,29). Diffüz tip mide kanseri, daha yavaş ve kademeli bir düşüş göstermektedir. Bu nedenle, genel mide kanseri vakaları içerisindeki oranı giderek artmaktadır. İntestinal tipin insidansındaki belirgin azalmaya karşın, diffüz tipteki bu yavaş düşüş, özellikle genç bireylerde ve bazı coğrafi bölgelerde dikkat çekmektedir (30).

2.3.2 Risk Faktörleri

Mide kanseri risk faktörleri, coğrafi bölge, çevresel maruziyet, genetik yatkınlık, sosyoekonomik ve kültürel düzey, beslenme alışkanlıkları ve yaşam tarzı gibi birçok etkenden oluşmaktadır. Bu faktörler arasında HP enfeksiyonu ile ailede mide kanseri öyküsünün bulunması, en güçlü ve belirgin risk faktörleri olarak öne çıkmaktadır. Mide kanserleri çoğunlukla sporadik olarak ortaya çıkmakla birlikte, ailede mide kanseri öyküsü bulunan bireylerde hastalık riski yaklaşık üç kat artmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar, mide kanseri olgularının yaklaşık %10'unda aile öyküsünün bulunduğunu göstermektedir (31). Aile öyküsü bulunan bireylerde, özellikle proksimal yerleşimli mide kanseri görülme olasılığı daha yüksektir (32). Herediter (kalıtsal) mide kanserleri, dünya genelindeki tüm mide kanseri olgularının yaklaşık %3'ünü oluşturmaktadır. Bu grup içerisinde üç ana başlık altında değerlendirilen sendromlar yer almaktadır: ailesel intestinal mide kanseri, herediter diffüz mide kanseri ve midenin proksimal polipozis sendromu. En iyi tanımlanmış kalıtsal form olan herediter diffüz mide kanseri, CDH1 (E-cadherin) gen mutasyonu ile ilişkilidir. Bu mutasyon, hücre adezyonunu sağlayan E-cadherin proteininin yapısında bozulmaya neden olarak tümör invazyonuna zemin hazırlar. HDGC tanılı bireylerde profilaktik total gastrektomi önerilebilecek düzeyde yüksek kanser riski mevcuttur. Bunlara ek olarak, Familial Adenomatöz Polipozis (FAP), Lynch sendromu (Herediter non-polipozis kolorektal kanser, HNPCC), Peutz - Jeghers sendromu gibi herediter kanser sendromları ve BRCA1/BRCA2 gen mutasyonları taşıyan bireylerde de mide kanseri gelişme riski artmıştır. Bu bireylerde yakın takip, genetik danışmanlık ve uygun tarama stratejileri oldukça önemlidir.

HP enfeksiyonu, toplum genelinde oldukça yaygın olup, mide yakınmalarının en sık nedenlerinden biridir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde enfeksiyon oranları oldukça yüksektir ve bazı bölgelerde %80'e varan prevalanslar bildirilmiştir. HP, mide kanseri gelişiminde en önemli risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir (33,34). HP enfeksiyonu olan bireylerin yaklaşık %20'sinde mide ülseri veya neoplastik değişiklikler geliştiği bildirilmektedir (35). Ayrıca, enfeksiyon taşıyan kişilerde kardiyaya dışı mide

tümörleri, enfeksiyonu olmayan bireylere kıyasla yaklaşık 6 kat daha fazla görülmektedir. Buna karşın, kardiya yerleşimli tümörler açısından HP enfeksiyonunun anlamlı bir risk artışı ile ilişkili olmadığı belirtilmektedir (36). HP enfeksiyonunun kronik seyri sırasında mide mukozasında gelişen inflamasyon, zamanla atrofik değişikliklere ve intestinal metaplaziye yol açmakta; bu histopatolojik dönüşümler ise intestinal tip mide kanseri gelişimi için zemin hazırlamaktadır. Eradikasyonun etkin şekilde uygulanabildiği gelişmiş ülkelerde, mide kanseri insidansında azalma eğilimi gözlenmektedir. Bu durum, HP enfeksiyonunun önlenmesi ve tedavisinin mide kanserinin önlenmesinde önemli bir halk sağlığı stratejisi olduğunu ortaya koymaktadır (114).

Beslenme alışkanlıkları, mide kanseri gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Gıdaların hızlı ve sıcak tüketilmesi, pişirme sırasında aşırı yağ kullanımı, yağda kızartma yöntemleri, tuzlu gıdaların sık tüketimi, glisemik indeksi yüksek diyetler, hayvansal kaynaklı gıdaların ağırlıklı tüketimi ve düzensiz öğün saatleriyle beslenme gibi kötü beslenme alışkanlıklarının, mide kanseri riskini arttırdığı bildirilmektedir (37). Özellikle tuzlanmış, salamura edilmiş, konserve edilmiş ya da tütsülenmiş gıdalar gibi işlenmiş besinlerin sık tüketilmesi, mide mukozasında hasara ve buna bağlı olarak kanser gelişim riskinde artışa yol açmaktadır (31,38). Bu tür gıdalarda sıklıkla bulunan nitrat ve nitrit bileşenleri, özellikle kardiya dışı mide kanserleri ile ilişkilendirilmiştir. Yüksek pH seviyelerinde bu bileşiklerin nitrozaminler gibi karsinogenik bileşiklere dönüşmesi, premalign lezyonların gelişimine katkı sağladığı düşünülmektedir (31,39). Tuzlu gıdalar, mide mukozasında bariyer bütünlüğünü bozarak doğrudan mukozal hasara yol açmakta ve bu hasar, HP enfeksiyonunun mide mukozasına yerleşimini kolaylaştırmaktadır. Bu durum, mide kanseri gelişimi açısından sinerjistik bir etki oluşturarak malign dönüşüm riskini arttırmaktadır (40).

Diğer risk faktörleri:

- ❖ **Obezite ve Vücut Kitle İndeksi (BMI):** Artmış vücut kitle indeksi (BMI) ve obezite, özellikle kardiya lokalizasyonlu mide tümörleri ile ilişkilendirilmiştir (41).
- ❖ **Tütün Kullanımı:** Sigara içimi, doza ve süreye bağlı olarak tüm mide kanseri tiplerinde artmış risk ile ilişkilidir. Sigaranın bırakılmasıyla bu risk uzun dönemde azalma göstermektedir (42,43).
- ❖ **Alkol Kullanımı:** Yüksek miktarda ve düzenli alkol alımı mide kanseri riskini artırmaktadır (44).

- ❖ **Epstein-Barr Virüsü (EBV):** EBV enfeksiyonları mide kanserlerinin yaklaşık %10'unda pozitif saptanmakta olup, özellikle kardiyak tümörlerinde daha sık izlenmektedir (29,31).
- ❖ **Radyasyon Maruziyeti:** Özellikle çocukluk çağında lenfoma gibi maligniteler nedeniyle uygulanan radyoterapi öyküsü olan bireylerde, mide kanseri riski artmaktadır (45).
- ❖ **Kan Grubu:** A kan grubuna sahip bireylerde mide kanseri insidansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (46).
- ❖ **Pernisiyöz Anemi ve Otoimmün Gastrit:** Paryetal hücreler ve intrinsik faktöre karşı gelişen otoantikörlerin neden olduğu pernisiyöz anemi, kronik atrofik gastrit aracılığıyla mide kanseri gelişim riskini artırmaktadır (6).
- ❖ **Mide Polipleri:**
 - a. **Hamartomatöz ve İnflamatuvar Polipler:** Genellikle malign potansiyel taşımazlar (47).
 - b. **Fundik Gland Polipleri:** Proton pompa inhibitörü (PPI) kullanımına bağlı gelişen bu polipler premalign değildir; ancak FAP sendromlu bireylerde displazi gelişebilir (47).
 - c. **Hiperplastik Polipler:** Özellikle 2 cm üzeri boyuttaki poliplerde displazi ve karsinom riski artmaktadır (47).
 - d. **Adenomatöz Polipler:** 2 cm üzerindeki adenomlarda %10'a kadar kanserleşme riski bildirilmiştir (47).
- ❖ **Geçirilmiş Mide Cerrahisi:** Mide rezeksiyonunu takiben 20 yıl ve üzeri sürede gelişen safra reflüsü, mide kanseri riskini üç kata kadar artırabilmektedir (48).
- ❖ **Peptik Ülserler:**
 - a. **Duodenal Ülser:** Malignite riski taşımaz.
 - b. **Mide Ülseri:** Artmış mide kanseri riski ile ilişkilidir
- ❖ **Sosyoekonomik Düzey:** Düşük sosyoekonomik düzeyli toplumlarda distal mide kanseri daha sık görülürken, yüksek sosyoekonomik düzeye sahip toplumlarda proksimal mide kanserleri daha yaygındır (50).

2.3.3 Koruyucu Faktörler

Lifli beslenme alışkanlıkları, mide kanserine karşı koruyucu etkileriyle ön plana çıkmaktadır (38). Taze meyve ve sebze tüketimi, özellikle antioksidan özelliklere sahip olan E ve C vitamini, beta karoten ve yeşil yapraklı sebzeler, mide kanseri riskini azaltmada

önemli rol oynamaktadır. Aynı zamanda, yavaş ve etkili bir şekilde çiğneme alışkanlığı da sindirim sistemini koruyarak mide kanserine karşı olumlu etkiler gösterebilmektedir. Antioksidan içeriği yüksek gıdaların tüketimi özellikle kardiya dışı intestinal mide kanseri insidansında azalma ile ilişkilendirilmiştir (37,51). Bununla birlikte, düzenli olarak nonsteroid antiinflatuar ilaç (NSAİİ) kullanımı da mide kanserine karşı koruyucu etkiler göstermektedir. Bu etki, özellikle distal lokalizasyonlu mide kanserlerinde daha belirgin olarak ortaya çıkmaktadır (52).

2.3.4 Klinik Özellikler

Erken evre mide kanserleri genellikle asemptomatiktir ve fizik muayenede patolojik bir bulgu saptanmayabilir (53). Semptomlar ortaya çıktığında ise çoğunlukla malign olmayan mide hastalıklarında da görülebilen nonspesifik yakınmalar şeklindedir. En sık karşılaşılan semptomlar arasında epigastrik ağrı, dispepsi ve bulantı yer almaktadır. Bu nonspesifik bulgular nedeniyle tanı gecikmekte ve hastaların büyük bir kısmı ileri evrelerde başvurmaktadır. Tarama programlarının uygulanmadığı ülkelerde vakaların yaklaşık %80'i ileri evrede tanı almaktadır (54). İleri evre mide kanserinde sık görülen belirtiler arasında inatçı epigastrik karın ağrısı ve kilo kaybı başta gelmektedir (55). Buna ek olarak, özellikle ete karşı iştahsızlık, anoreksi, dispepsi, disfaji, bulantı, kusma, erken doyma, batında palpabl kitle ve kaşeksi gibi bulgular izlenebilir. Tümörün yerleşim yerine göre semptomlar değişiklik gösterebilir; örneğin kardiya ve antrum bölgesinde yerleşen tümörlerde erken dönemde disfaji ve kusma daha belirgin olabilir (119).

Fizik muayenede patolojik bulgular, genellikle ileri evre mide tümörlerinde ortaya çıkmaktadır. Erken evrelerde muayene çoğunlukla normal sınırlarda olup, spesifik bulgu saptanmaz. Ancak ileri evrelerde, tümörün lokal invazyonu ve uzak organ metastazlarına bağlı çeşitli fizik muayene bulguları izlenebilir (53).

Metastatik yayılım durumlarında;

- ❖ Hepatomegali, karaciğer metastazlarına bağlı olarak gelişebilir.
- ❖ Assit, periton tutulumu ile ilişkilidir.
- ❖ Virchow nodülü olarak bilinen, sol supraklavikular bölgede palpabl metastatik lenf nodu saptanabilir.
- ❖ Irish nodülü, sol aksiller bölgede yer alan metastatik lenf nodudur.

- ❖ Sister Mary Joseph nodülü, göbek çevresinde (periumblikal) palpabl metastatik nodül olarak tanımlanır.
- ❖ Blumer rafi, rektal muayenede rektouterin veya rektovezikal boşlukta palpe edilen metastatik kitledir.

İleri evre tümörlerde ayrıca gastrointestinal sistemden kaynaklanan kanama gözlenebilir. Bu durumda hastada hematemez (kanlı kusma), melena (siyah dışkı), gaitada gizli kan pozitifliği ve demir eksikliği anemisi gibi bulgular ortaya çıkabilir (120).

Mide kanseri olgularında laboratuvar bulguları genellikle nonspesifik olmakla birlikte, hastalığın evresi ve yayılımına bağlı olarak çeşitli değişiklikler gözlenebilir. En sık karşılaşılan laboratuvar bulguları arasında demir eksikliği anemisi yer alır. Kronik gastrointestinal kanamaya bağlı olarak gelişen bu anemi, sıklıkla ileri evrelerde belirgin hale gelir (121).

Ayrıca, özellikle pankardial veya fundus bölgesi yerleşimli tümörlerde B12 vitamini eksikliği de görülebilir. Bu durum, paryetal hücre yıkımı ve buna bağlı olarak intrinsik faktör eksikliğine bağlı pernisiyöz anemi gelişimi ile ilişkilidir. Karaciğer metastazlarının varlığında karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma (AST, ALT, ALP, GGT, bilirubin artışı) gözlenebilir. Tümör progresyonunu değerlendirmede kullanılan bazı tümör belirteçleri (markerlar) de mide kanseri olgularında yükselebilir. En sık kullanılan belirteçler arasında: Karsinoembriyjenik antijen (CEA), CA 19-9, CA 15-3, Alfa - fetoprotein (AFP) bulunmaktadır. Bu belirteçler tanı koydurucu olmamakla birlikte, prognozun değerlendirilmesinde ve tedaviye yanıtın izlenmesinde yardımcı olabilir. Ayrıca bazı mide tümörlerinde, özellikle gastrinoma gibi nöroendokrin diferansiyasyon gösteren vakalarda gastrin seviyelerinde artış gözlenebilir (122,123).

2.3.5 Tanısal Değerlendirme

Mide kanserinden şüphelenilen olgularda öncelikle ayrıntılı bir anamnez alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Tanıya yardımcı olması açısından hemogram ve biyokimya dahil temel laboratuvar testleri istenir. Tümör belirteçlerinden CEA, CA 19-9, CA 15-3 ve AFP düzeylerinde artış gözlenebilse de bu markerlar tanı koydurucu özellikte değildir. Bu belirteçler genellikle tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve tedavi sonrası takiplerde kullanılır. Bu değerlendirmeye göre uygun görüntüleme yöntemleri ile mide detaylı olarak incelenmelidir. Şüpheli bir lezyon tespit edilmesi durumunda, histopatolojik inceleme

amacıyla biyopsi alınması gereklidir. Kesin tanının konulabilmesi için histopatolojik değerlendirme şarttır ve tedavi planlamasının yapılabilmesi açısından temel bir adımdır (25).

Üst gastrointestinal sistem endoskopisi, yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip invaziv bir yöntemdir. Erken tanı ve kesin histopatolojik doğrulama için biyopsi alma imkânı sağladığından mide kanseri tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir. Mide kanseri insidansının yüksek olduğu Japonya gibi ülkelerde, bu yöntem tarama programlarında da kullanılmaktadır. İşlem sırasında tespit edilen şüpheli lezyonlardan maligniteyi ayırt etmek amacıyla biyopsi alınmalıdır. Tek parça biyopsi ile tanı doğruluğu yaklaşık %70 iken, üç parça biyopside bu oran %95'in üzerine, yedi parça biyopside ise %98'in üzerine çıkmaktadır. Bu nedenle, tanısal doğruluğun artırılması için çoklu biyopsi alınması önerilmektedir (56).

Baryumlu grafi, günümüzde gelişmiş görüntüleme yöntemlerinin yaygınlaşması nedeniyle mide kanseri tanısında rutin olarak kullanılmamaktadır. Ancak linitis plastica gibi özel durumlarda yardımcı bir yöntem olarak tercih edilebilir. Bununla birlikte, yanlış negatiflik oranı yüksek olduğu için tanı koymada güvenilir bir yöntem değildir (57).

Bilgisayarlı tomografi (BT), mide kanserinden şüphelenilen hastalarda primer tümörün değerlendirilmesi ve metastaz varlığının araştırılması için temel görüntüleme yöntemlerinden biridir (58). Kontrastlı çekim ile mide duvarı infiltrasyonu, lenf nodu tutulumu ve organ metastazları daha ayrıntılı olarak değerlendirilebilir. Ancak BT, erken evre mide kanserinde ve 5 mm'den küçük peritoneal yayılımların saptanmasında yetersiz kalabilir (59).

Pozitron emisyon tomografisi (PET), günümüzde lokorejyonel evreleme ve metastaz varlığının saptanması amacıyla, genellikle BT ile entegre şekilde yaygın vücut taramasında kullanılmaktadır. Uzak metastazların değerlendirilmesinde BT'ye göre daha duyarlıdır. Ancak bazı mide kanseri alt tiplerinde florodeoksiglukoz (FDG) tutulumu düşük veya hiç olmayabilir, bu da yanlış negatif sonuçlara ve tedavi kararlarında hatalara yol açabilir. PET, ayrıca tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve tedavi sonrası okült lezyonların takibinde de faydalıdır. Şüpheli durumlarda, özellikle karaciğer metastazlarının değerlendirilmesinde manyetik rezonans görüntüleme (MRG), bilgisayarlı tomografiye alternatif bir yöntem olarak kullanılabilir (60).

Endoskopik ultrasonografi (EUS), tümörün mide duvarındaki invazyon derinliğini ve çevre dokulara yayılımını değerlendirmede etkilidir. Erken evre mide kanserinin tespitinde önemli rol oynar. Bölgesel lenf nodu tutulumu saptanabilir ve şüpheli lenf nodlarından iğne biyopsisi yapılabilir (61). Erken evrede evreleme için öncelikli yöntem EUS iken, ileri evre vakalarda BT daha etkili kabul edilir. Her iki yöntemin birlikte kullanılması daha doğru tanı ve evreleme sağlar. Metastaz olmayan olgularda EMR (endoskopik mukozal rezeksiyon) veya neoadjuvan tedavi gibi seçeneklerin değerlendirilmesinde, NCCN (National Comprehensive Cancer Network) kılavuzları EUS kullanımını önermektedir (62).

Tanısal laparoskopi, mide kanseri evrelemesinde kullanılan invaziv bir yöntemdir ve batın içinin doğrudan incelenmesine olanak tanır. Görüntüleme yöntemleriyle saptanamayan peritoneal metastazları tespit etmede oldukça etkilidir. Bu işlem sırasında peritoneal lavaj-sitoloji ve doku örnekleme yapılabilir. Özellikle ileri evre mide kanserlerinde ve neoadjuvan tedavi sonrasında cerrahi rezektabilitenin değerlendirilmesi amacıyla, cerrahiye tanısal laparoskopi ile başlanması önerilir (63).

Tanısal laparoskopi uygulanan hastaların yaklaşık %30'unda evrelemenin değiştiği, yani hastalığın daha ileri bir evrede olduğu belirlenmiştir. Bu durum, tedavi planının yeniden şekillendirilmesini gerektirebilir. Bu nedenle tanısal laparoskopi sırasında peritoneal sıvıdan sitoloji örnekleme alınması önerilmektedir (64).

2.3.6 Evreleme

Mide kanseri klinik evrelemesi, hastaya özel en uygun tedavi planının oluşturulmasında kritik bir rol oynar. Doğru yapılan evreleme sayesinde hem gereksiz cerrahi müdahaleler önlenir hem de tedaviden elde edilecek fayda en üst düzeye çıkarılabilir. Hastalığın evresine göre cerrahi rezeksiyon mu yoksa sistemik tedavi mi öncelikli olacak, buna karar verilir (124).

Evreleme için en sık kullanılan sistemler:

- **TNM sınıflaması:** Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) ve Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (UICC) tarafından geliştirilmiş, dünya genelinde yaygın olarak kullanılan bir sistemdir (Tablo 1, Tablo 2).
- **Japon sınıflaması:** Özellikle Doğu Asya'da daha sık tercih edilir; lenf nodu tutulumu ve detaylı anatomik lokalizasyon bilgisi içerir.

T grubu, tümörün mide duvarına yayılım derinliğini belirtir. N grubu, bölgesel lenf nodu metastaz sayısına göre; M grubu ise uzak metastaz varlığına göre belirlenir. Paraaortik lenf nodu tutulumu uzak metastaz olarak değerlendirilir. 2017 yılında güncellenen AJCC 8. baskı TNM evreleme sistemi; klinik, patolojik ve neoadjuvan tedavi sonrası evreleri kapsar. Evreleme grupları, hastalığın prognozuna göre oluşturulmuştur (65,66).

Primer Tümör (T)	
Tx	Primer tümör değerlendirilemez
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis	Karsinoma in situ (Lamina propriaya invazyon olmaksızın, intraepitelyal tümör, yüksek dereceli displazi)
T1	Tümör lamina propria, muskularis mukoza veya submukozaya invaze
T1a	Lamina propria veya muskularis mukozaya invazyon
T1b	Submukozaya invazyon
T2	Muskularis propriaya invazyon
T3	Subserozal bağ dokuya penetre (visseral periton veya bitişik yapı invazyonu olmadan)
T4	Tümör serozaya (visseral periton) veya komşu yapılara invaze
T4a	Serozaya invazyon
T4b	Komşu yapılara invazyon
Bölgesel Lenf Nodu (N)	
Nx	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemez
N0	Lenf nodu metastazı yok
N1	1–2 bölgesel lenf nodunda metastaz
N2	3–6 bölgesel lenf nodunda metastaz
N3	7 veya daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz
N3a	7–15 bölgesel lenf nodunda metastaz
N3b	16 veya daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz
Uzak metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo 1 Mide kanseri AJCC/UICC TNM sınıflaması 8.baskı

	M0						M1
		N0 (0)	N1 (1-2)	N2 (3-6)	N3a (7-15)	N3b (>15)	
M0	T1	IA	IB	IIA	IIB	IIIB	
	T2	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	
	T3	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	
	T4a	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	
	T4b	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC	IIIC	
M1							IV

Tablo 2 AJCC Mide kanseri evrelemesi 8. baskı

Japon sınıflandırması, lenf nodu istasyonlarının anatomik yerleşimini esas alır ve TNM sistemine uyumlu olsa da daha detaylı bir değerlendirme sunar (Şekil 10). Preoperatif detaylı değerlendirme ve evreleme, intraoperatif bulgular, tedavinin patolojik etkileri, histopatolojik sınıflandırma ve evreye göre tedavi önerilerini kapsamlı bir şekilde ele alır. Ancak sistemin karmaşık yapısı ve literatürle karşılaştırmanın güçlüğü, yaygın kullanımını sınırlandırmaktadır (67).

		M0				M1	
		N0				N(+)	any N
Clinical stages (cTNM, cStage, to be decided based on preoperative imaging, staging laparoscopy findings and intraoperative findings)							
T1 (M, SM)/T2 (MP)		I		IIA		IVB	
T3 (SS)/T4a (SE)		IIB		III			
T4b(SI)		IVA					
		M0					M1
		N0	N1	N2	N3a	N3b	any N
Pathological stages (pTNM, pStage, to be decided based on pathologic findings of the resected specimen)							
T1a (M)/pT1b(SM)	IA	IB	IIA	IIB	IIIB	IV	
T2 (MP)	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB		
T3 (SS)	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIC		
T4a (S)	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC		
T4b (SI)	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC	IIIC		

Tablo 3 Japon Mide Kanseri Sınıflaması 15.baskı (67)

Erken mide kanseri (T1, herhangi bir N grubu), tümörün yalnızca mukoza veya submukozaya invazyon gösterdiği, lenf nodu tutulumu olsa dahi bu sınırlarda kalan kanser türü olarak tanımlanır. Bu evrede tanı alan hastalarda prognoz genellikle iyidir; 5 yıllık sağkalım oranları %90'a kadar çıkabilmektedir. Vakaların yaklaşık %50'si tübüler tipte olup, sadece %10'unda lenf nodu tutulumu görülür (10).

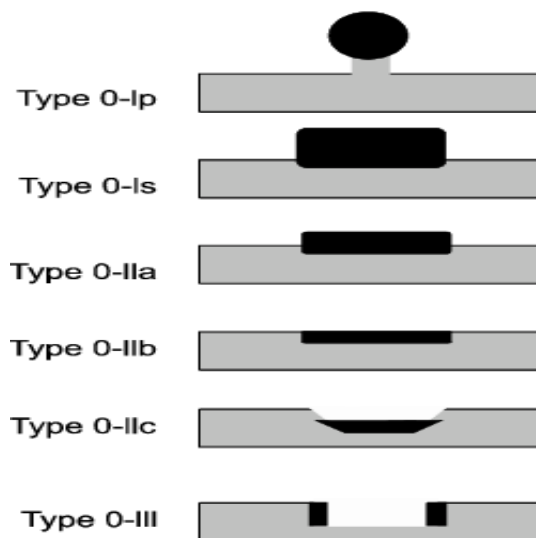
Japon Gastrointestinal Endoskopi Derneği'nin erken evre mide kanseri sınıflaması:

Japon Erken Mide Kanseri Sınıflaması, mide kanserinin evrelendirilmesi ve tedavi planlamasında detaylı morfolojik kriterlere dayanan, özellikle doğu ülkelerinde yaygın olarak kullanılan bir sistemdir. Bu sınıflama, tümörün sadece mukoza veya submukozaya invazyon gösterdiği ancak lenf nodu metastazı bulunup bulunmadığına bakılmaksızın tanımlanan “erken mide kanseri” kavramını esas alır (78,131)

Japon sınıflamasında erken mide kanseri üç temel tipe ayrılır (78,131):

- **Tip I (Çıkıntılı tip):** Tümör kitlesi belirgin şekilde lümene doğru çıkıntı yapar.
 - **1p (polipoid)**
 - **1s(sesil)**
- **Tip II (Yüzeyel tip):** En sık görülen formdur. Alt tipleri şunlardır:
 - **IIa (Yüzeyel yükselti gösteren tip)**
 - **IIb (Düz tip)**
 - **IIc (Yüzeyel çöküntü gösteren tip)**
- **Tip III (Çukurlaşmış tip):** Belirgin ülserasyon ve tümör invazyonu ile karakterizedir (Şekil 11).

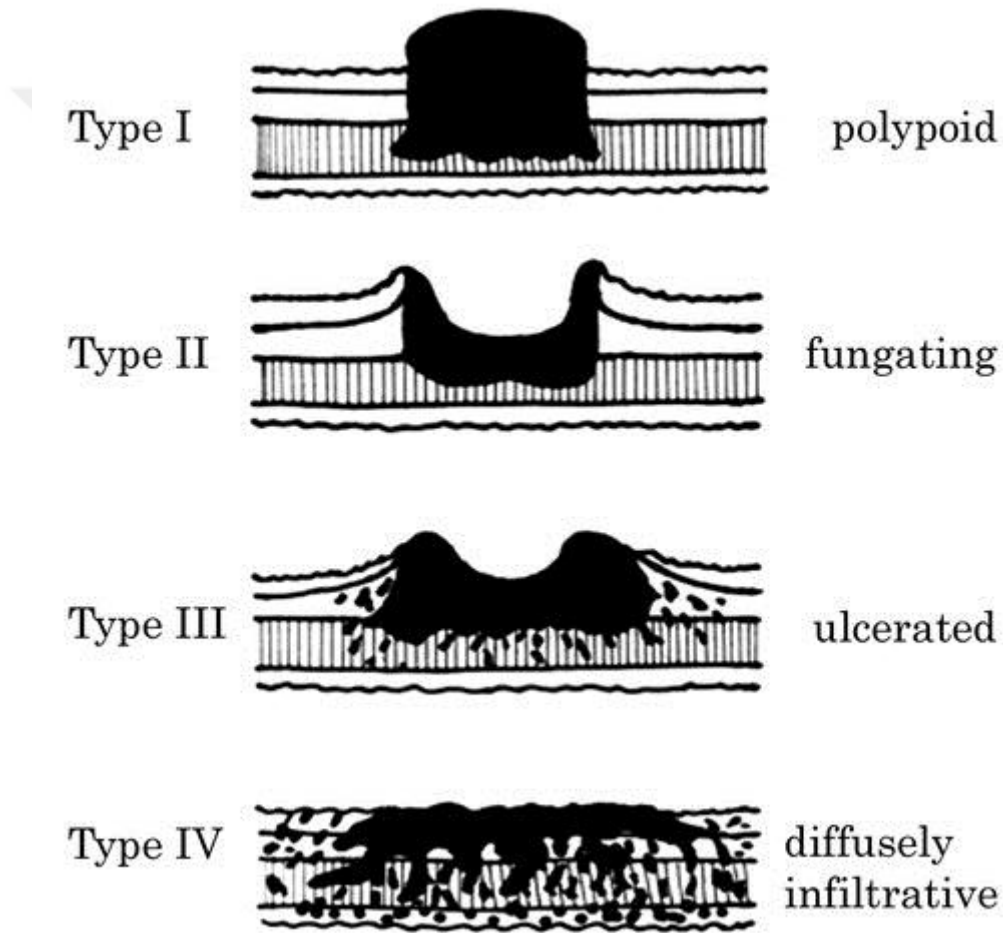
Bu sınıflama sistemi, sadece tümörün yerleşimi ve morfolojisini değil; aynı zamanda lenfatik yayılım riskini öngörmeye yardımcı olması nedeniyle, endoskopik tedavi kararı açısından da klinik öneme sahiptir (125).



Şekil 6 Japon Gastrointestinal Endoskopi Derneği'nin erken evre mide kanseri sınıflaması

2.3.7 Patoloji

Mide kanserinin tanımlanmasında tarihsel açıdan önemli olan bazı patolojik sınıflamalar bulunmaktadır. Bunlardan biri olan Bormann sınıflaması, 1926 yılında tanımlanmış olup, tümörün makroskopik görünümüne göre değerlendirme yapılmasına olanak tanır (53). Bu sınıflamaya göre, bitişik mukozal dokudan net şekilde ayrılan polipoid yapıdaki lezyonlar Tip 1, kenarları belirgin şekilde kabarık olan ülser lezyonlar Tip 2, sınırları belirsiz ve çevre dokuya infiltre olan ülser lezyonlar Tip 3, diffüz yayılım gösteren infiltratif lezyonlar ise Tip 4 olarak sınıflandırılmaktadır (68) (Şekil 7).



Şekil 7 Borman klasifikasyonu (68)

Çoğu mide kanseri, kronik atrofik gastrit zemininde gelişen intestinal metaplazi sonrasında ortaya çıkar. Bu süreçte metaplaziyi displazi, in situ karsinom ve ardından invaziv karsinom izleyebilir. WHO tarafından yapılan sınıflamaya göre mide kanserleri; adenokarsinom, adenoskuamöz karsinom, skuamöz hücreli karsinom, andiferansiye karsinom ve sınıflandırılmayan karsinomlar olmak üzere beş ana histolojik grupta sınıflandırılır (53).

Adenokarsinomlar, büyüme paternlerine göre papiller, tübüler, müsinöz ve taşlı yüzük hücreli (zayıf koheziv) olmak üzere dört alt tipe ayrılmaktadır. Bu alt tipler arasında en sık görüleni tübüler adenokarsinomdur; bunu sırasıyla papiller ve müsinöz tipler takip eder. Taşlı yüzük hücreli karsinom ise mide adenokarsinomlarının yaklaşık %10'unu oluşturur ve bu alt tip, diğerlerine kıyasla en kötü prognoza sahip olanıdır (31).

Lauren sınıflaması, mide adenokarsinomlarının histolojik olarak intestinal ve diffüz olmak üzere iki ana tipe ayrıldığı bir sınıflamadır. Mide kanserlerinin yaklaşık %50–55'i intestinal tipte, %30–35'i diffüz tipte görülmekte; geri kalan %10–15'i ise sınıflandırılmayan veya karışık tip olarak değerlendirilmektedir (6).

İntestinal tip, mide kanseri insidansının yüksek olduğu toplumlarda daha yaygın görülmektedir. Bu alt tipin etiolojisinde çevresel faktörler, diyet ve HP enfeksiyonu ön plandadır. Genellikle yaşlı erkek bireylerde görülür ve sıklıkla kardiya dışı tümörlere neden olur. Histolojik olarak daha iyi diferansiye olup glandüler yapılar oluşturur ve genellikle daha yavaş ilerler. Diffüz tip mide kanseri ise düşük riskli popülasyonlarda daha sık rastlanır. Daha çok kadınlarda ve genç yaş grubunda ortaya çıkar. Klinik olarak daha agresif seyirli olup transmural yayılım ve peritoneal metastaz riski yüksektir. Diffüz tip tümörlerde mide duvarının tüm katlarını tutarak mideyi sert ve kalın bir yapıya dönüştürmesi sonucu oluşan tablo linitis plastica olarak adlandırılır. Öte yandan, mide kanserleri yerleşim yerine göre de sınıflandırılmakta olup, en yaygın ayırım kardiya ve kardiya dışı tümörler şeklindedir. Kardiya dışı tümörler halen daha sık olmakla birlikte, son yıllarda kardiya tümörlerinin insidansında anlamlı bir artış gözlenmektedir (69).

2.3.8 Yayılım ve Prognoz

Mide kanserleri; doğrudan invazyon, lenfatik sistem, peritoneal implantasyon ve hematojen yolla yayılım gösterebilir. Doğrudan invazyon, tümörün mide duvarı boyunca dikey olarak derin dokulara ilerlemesi ve özofagus ile duodenuma doğru yatay uzanımı şeklinde gerçekleşir. Bu yatay yayılım genellikle submukozal ve subserozal tabakalar aracılığıyla geliştiğinden, mukozal yüzey klinik olarak normal görünebilir. Tümör, komşu yapılar olan omentum, transvers kolon, pankreas, dalak ve karaciğere doğrudan yayılım gösterebilir. Serozaya ulaşan tümörler ise peritoneal boşluğa implante olabilir. Bu tür peritoneal yayılımlar; asit oluşumu, Blumer rafi bulgusu ve overlerde metastatik implantasyon (Krukenberg tümörü) şeklinde klinik yansımalar gösterebilir. Hematojen

yayılım, mide kanserlerinde uzak organ metastazlarının başlıca nedenidir ve en sık karaciğer metastazı ile kendini gösterir. Lenfatik yayılım riski, özellikle submukozaya invazyon gösteren, büyük çaplı ve az diferansiye tümörlerde daha yüksektir. Tümörün anatomik yerleşimi, metastaz paternini de etkiler; proksimal yerleşimli tümörler sıklıkla parakardiyak ve küçük kurvatur lenf nodlarına, distal yerleşimli tümörler ise infrapilorik lenf nodlarına metastaz yapar. Lenfatik yayılım embolizasyon veya infiltratif şekilde gerçekleşebilir (70).

Cinsiyetin prognoz üzerindeki etkisi net olarak gösterilememiştir. Ancak, genç yaş grubunda görülen ve proksimal yerleşimli tümörlerin genellikle daha kötü prognoz ile seyrettiği bildirilmektedir. Tümöre bağlı prognoz belirleyicileri arasında; tümörün diferansiyasyon derecesi, boyutu, invazyon derinliği, makroskopik görünümü, histolojik tipi, tanı anındaki evresi ve lenf nodu tutulumu önemli yer tutar. Ayrıca, seroza invazyonu, lenf nodu metastazı, peritoneal kavitede serbest malign hücrelerin saptanması, uzak organ metastazı, linitis plastica, diffüz tip histoloji, perinöral invazyon, andiferansiye tümör varlığı, ileri evre tanı, R0 rezeksiyonun sağlanamaması ve yetersiz lenf nodu diseksiyonu, kötü prognoz ile ilişkilidir. Mide kanserlerinin genellikle geç tanı alması, lokal ve bölgesel nükslerle birlikte düşük sağkalım oranlarına yol açmaktadır (69,72,84).

2.3.9 Tedavi Yöntemleri

2.3.9.1. Cerrahi tedavi:

Cerrahi rezeksiyon, mide kanserinin tarih boyunca temel tedavi yöntemi olmuştur. Cerrahi tedavi planlaması için en önemli kriterlerden biri hastanın tanı anındaki evresidir. Cerrahinin küratif olabilmesi için işlem sonrası tümör kalmamalıdır. Cerrahi rezeksiyonu değerlendirebilmek için, 3 tip rezeksiyon tanımlanmıştır. R0 rezeksiyon, cerrahi sınırların negatif olduğu ve primer lezyon bölgesinde makroskopik ve mikroskopik olarak kanser dokusunun kalmadığı rezeksiyon tipidir. R1 rezeksiyon ise işlem sonrası makroskopik olarak tümör kalmasa da mikroskopik boyutta tümör dokusunun görüldüğü rezeksiyondur. R2 rezeksiyon, primer lezyonun tam olarak çıkarılamadığı, makroskopik tümör dokusunun geride kaldığı rezeksiyonu tanımlamaktadır (71).

Mide kanseri için NCCN kılavuzunda, lokalize (erken evre) kanser cTis, cT1a olarak; lokorejyonel (lokal ileri) kanser cT1b–cT4a, cM0 olarak; metastatik kanser ise cT4b, cM1 olarak tanımlanmıştır. Lokalize mide kanserli hastalarda cerrahi, birincil tedavi seçeneğidir. Negatif sınırlarla tam rezeksiyon, yaygın olarak standart bir hedef kabul edilirken; rezeksiyon

tipi (subtotal veya total gastrektomi) ve lenf nodu diseksiyonunun kapsamı hâlâ tartışılmaktadır (74).

Cerrahi prosedür, tümörün anatomik yerleşimine göre şekillendirilir. Total gastrektomi, kardiya ve pilor dahil olmak üzere midenin tamamının çıkarılmasını içerir. Distal subtotal gastrektomi, piloru da kapsayan midenin distal üçte ikilik bölümünün rezeksiyonudur. Proksimal subtotal gastrektomi ise pilorun korunarak, kardia dahil midenin proksimal kısmının çıkarılmasını ifade eder. Kardiya yerleşimli mide kanserlerinde, tümörün özofagusa uzanımına bağlı olarak midenin tamamı ile birlikte özofagus rezeksiyonu da gerekebilir. Proksimal yerleşimli tümörlerde, özofagusa submukozal direkt yayılım görülebileceğinden, negatif cerrahi sınırın sağlanabilmesi amacıyla intraoperatif olarak özofagus rezeksiyon hattından frozen kesit analizi yapılması önerilmektedir. Cerrahi sınırda tümör saptanması durumunda rezeksiyon uygulanmalı ve gerekli hallerde torakal yaklaşım tercih edilebilmektedir (67). Proksimal gastrektomi bazı durumlarda alternatif olarak uygulanabilir; ancak, yüksek gastroözofageal reflü ve özofajit oranları nedeniyle bu prosedür günümüzde daha az tercih edilmektedir (76).

Total gastrektomi, özellikle proksimal mide adenokarsinomları ve diffüz tip mide kanseri olgularında standart cerrahi yöntem olarak önerilmektedir. Metastatik hastalık varlığında ise, gastrektominin sağkalım avantajı kanıtlanmamıştır. Bu nedenle, sadece obstrüksiyon veya kanama gibi semptomatik durumlarda palyatif gastrektomi uygulanması uygun görülmektedir (75).

Distal yerleşimli mide kanserlerinde, cerrahi tedavide subtotal (distal) gastrektomi, genellikle tercih edilen prosedürdür. Yapılan çalışmalarda, total gastrektominin, negatif cerrahi sınırlarla yapılan subtotal gastrektomiye göre sağkalım açısından belirgin bir üstünlük sağlamadığı gösterilmiştir. Buna karşılık, subtotal gastrektominin daha düşük morbidite ve komplikasyon riski, ayrıca yaşam kalitesi açısından daha avantajlı olduğu bildirilmiştir (77,78). Ancak, pankreas invazyonu varlığında total gastrektomi tercih edilmektedir. Ayrıca, tümörün büyük kurvatur yerleşimli olması ve sol gastroepiploik lenf noduna (istasyon 4sb) metastaz göstermesi durumunda, total gastrektomiye ek olarak splenektomi yapılması önerilmektedir (78). Gastrektomi sonrası uygun rekonstrüksiyon tekniğinin seçimi, gastrointestinal sistemin devamlılığını sağlamalı, oluşabilecek komplikasyonları en aza indirmeli ve mümkün olduğunca fonksiyonel rezervuar kapasitesini korumalıdır (79).

Ancak, mevcut rekonstrüksiyon yöntemlerinin hiçbiri bu kriterlerin tamamını ideal düzeyde karşılayamamaktadır. İzoperistaltik anastomoz uygulanması, duodenal içeriğin getirici ans'tan götürücü ans'a daha doğal bir akışla geçişini kolaylaştırmakta ve safra reflüsünü azaltmaktadır. Bu sayede hasta konforu artmakta ve postoperatif gastrik boşalma problemleri azalmaktadır. Yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda, Roux-en-Y anastomozu, reflü oranının en düşük olduğu rekonstrüksiyon tipi olarak öne çıkmaktadır (80).

Subtotal gastrektomi ile midenin %95'ine kadar olan kısmı çıkarılabilir. Kalan midenin rekonstrüksiyonu, gastroduodenostomi anastomozu yapılan Billroth 1, gastrojejunostomi anastomozu yapılan Billroth 2, Roux-en-Y gastrojejunostomi veya loop gastrojejunostomi tek başına ya da Braun anastomozu eklenerek yapılabilir. Total gastrektomi işlemi sonrası ise Roux-en-Y özofagojejunostomi veya Loop özofagojejunostomi ± Braun anastomozu ile rekonstrüksiyon yapılabilir (81). Cerrahi rezeksiyonun küratif olabilmesi için R0 rezeksiyon amaçlanmalıdır. Temiz ve güvenilir cerrahi sınır için T1 tümörlerde 2 cm rezeksiyon sınırı yeterlidir. Klinik T sınıfı T2 ve üstündeki tümörlerde, proksimal cerrahi sınırın tümöre 3 cm veya daha fazla mesafede olması önerilmektedir. İnfiltratif paterndeki tümörlerde ise 5 cm veya daha fazla mesafe önerilmektedir. Proksimalde özofagusa invazyon mevcutsa, 5 cm kuralı gerekli değildir ve R0 rezeksiyon yeterlidir. Şüphede kalınan durumlarda ameliyat sırasında cerrahi sınır değerlendirmesi için frozen inceleme yapılabilir (67).

Cerrahinin onkolojik temellere uygun olabilmesi için gastrektominin yanında prognoz üzerine etkisi olan lenf nodu diseksiyonu da rutin olarak yapılmalıdır. Çıkarılacak lenf nodu istasyonlarının kapsamı tartışmalı olmakla birlikte kabul edilebilir en dar spektrumlu diseksiyon D1 lenf nodu diseksiyonudur. D2 lenf nodu diseksiyonunun, D1 diseksiyona göre belirgin sağkalım üstünlüğü gösterilememiştir. Batıda D2 diseksiyon önerilen ancak zorunlu olmayan bir yöntemdir. Doğu Asya'da ise küratif bir cerrahi için gastrektomi ile birlikte D2 lenf nodu diseksiyonu standart tedavidir. NCCN kılavuzları, lokalize rezeke edilebilir mide kanseri olan hastalarda gastrektomi ile birlikte 16 veya daha fazla lenf nodunun çıkarıldığı D1 veya modifiye D2 lenf nodu diseksiyonunu önermektedir. Yüksek hacimli merkezlerde deneyimli cerrahlar tarafından D2 lenf nodu diseksiyonunun yapılması gerektiği vurgulanmaktadır. D2 diseksiyon ile birlikte rutin veya profilaktik pankreatektomi önerilmemektedir. Splenektomi ise sadece dalak tutulumu veya dalak hilusunda yaygın lenfadenopati varlığında yapılabilir (74).

Japon Mide Kanseri Tedavisi Kılavuzuna göre total gastrektomi prosedüründe lenf nodu diseksiyonu tiplerinin sınırları aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır (67):

- ❖ D0: D1'den daha az yapılan lenf nodu diseksiyonu
- ❖ D1: 1-7 numaralı lenf nodlarının diseksiyonu
- ❖ D1+(plus): D1+ 8a, 9, 11p numaralı lenf nodlarının diseksiyonu, özofagus invazyonu varsa 110 numaralı lenf nodu rezeksiyona eklenmeli
- ❖ D2: D1+ 8a, 9, 11p, 11d, 12a numaralı lenf nodlarının diseksiyonu, özofagus invazyonu varsa 19, 20, 110, 111 numaralı lenf nodları rezeksiyona eklenmeli

Japon Mide Kanseri Tedavisi Kılavuzuna göre distal subtotal gastrektomi prosedüründe lenf nodu diseksiyonu tiplerinin sınırları ise aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır (67):

- ❖ D0: D1'den daha az yapılan lenf nodu diseksiyonu
- ❖ D1: 1, 3, 4sb, 4d, 5, 6, 7 numaralı lenf nodlarının diseksiyonu
- ❖ D1+: D1+ 8a-9 numaralı lenf nodlarının diseksiyonu
- ❖ D2: D1+ 8a-9-11p-12a numaralı lenf nodlarının diseksiyonu

Japon Mide Kanseri Tedavisi Kılavuzuna göre D1 lenfadenektomi, endoskopik rezeksiyon yapılamayan cT1a tümörlerde ve diferansiyasyon gösteren 1,5 cm çapından küçük cT1bN0 tümörlerde yapılmaktadır. D1+ lenfadenektomi, D1 diseksiyon endikasyonu dışında kalan cT1N0 tümörlerde uygulanmaktadır. D2 diseksiyon ise potansiyel olarak kürable olan cT2-T4 tümörlerde ve cT1N+ tümörlerde endikedir. D2+ diseksiyon ise D2 diseksiyon sınırlarından daha geniş lenf nodu istasyonlarının çıkarılması olarak tanımlanır ve standart dışı olan genişletilmiş lenf nodu diseksiyonudur. 13, 14v, 15 ve neoadjuvan tedavi sonrası 16 numaralı lenf nodu metastazı varlığında uygulanabilir (67).

Mide kanseri cerrahisinde vagus siniri rutin olarak korunmamaktadır. Ancak, anterior vagusun hepatik ve posterior vagusun çölyak dallarının korunması, ameliyattan sonraki süreçte safra taşı oluşumu, diyare gelişimi ve kilo kaybı riskini azaltarak yaşam kalitesini iyileştirebilir (82). Mide kanserinde, uzak metastaz varlığı, peritoneal yayılım olması, ortak hepatik arter, çölyak trunkus veya aort invazyonu cerrahi tedavi kontrendikasyonlarındandır. Splenik damar invazyonu varlığında cerrahi kontrendike olmamakla birlikte, prosedüre splenektomi de eklenmelidir. Peritoneal metastazları olan seçilmiş hastalarda sitoredüktif cerrahi ile birlikte hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HIPEC) uygulamasının sağkalım

üzerine pozitif etkisi olabileceği gösterilmiştir (83). NCCN kılavuzuna göre dikkatle seçilmiş evre 4 hastalarda, alternatif bir tedavi seçeneği olarak devam eden klinik çalışmalar kapsamında açık veya laparoskopik HİPEC önerilmektedir (74). Erken evre mide kanserlerinde, endoskopik rezeksiyon ile tedavi planlanabilir. Endoskopik mukozal rezeksiyonun kesin endikasyonu, ülserasyon bulguları olmayan 2 cm'den küçük klinik T1a olan diferansiye tipte adenokarsinom varlığıdır. Endoskopik submukozal diseksiyon (ESD) mutlak endikasyonları ise ülserasyon bulguları olmayan 2 cm'den büyük klinik T1a veya ülserasyon bulgusu olan 3 cm veya daha küçük klinik T1a olan diferansiye tipte adenokarsinomlardır. Ülseratif bulgusu olmayan andiferansiye klinik T1a olan ve 2 cm'den küçük adenokarsinomlarda, genişletilmiş endikasyon dahilinde endoskopik olarak rezeksiyon denenebilir (67). Sağkalım oranları cerrahi rezeksiyona benzer olmakla birlikte lokal nüks oranları daha yüksektir (65). Lokal ileri tümörlerde multimodal yaklaşım planlaması yapılarak, sistemik kemoterapi ile birlikte cerrahi rezeksiyon yapılabilir (84). Lokal ileri mide kanserlerinde ve evre 4 kanserlerde cerrahi rezeksiyon ile tek başına kür sağlanamadığı için, ameliyat öncesi ve sonrası dönemde kemoterapi planlaması yapılmaktadır. Günümüzde, mide kanseri cerrahi tedavisi açık yöntemle ek olarak laparoskopik ve robotik olarak da yapılabilmektedir. Yeterli eğitim ve tecrübeye sahip cerrahlar tarafından seçilmiş hastalarda, minimal invaziv yöntemler tedavide düşünülebilir. Laparoskopik cerrahi tedavinin onkolojik kriterlere uygun ve güvenli olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (65). Minimal invaziv yöntemler, cT4b veya N2 olan masif tümörlerde genellikle önerilmemektedir (74).

Japon kılavuzunda, erken evre ve distal yerleşimli mide kanserlerinde laparoskopik distal gastrektomi, cerrahi ekibin bilgi ve deneyimine bağlı olarak önerilen etkin ve güvenilir bir cerrahi yöntemdir (67,85). Laparoskopik ve robotik cerrahi son yıllarda giderek daha fazla oranda mide kanseri tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Rezeksiyon, onkolojik prensiplere uygun olarak yapılabilmektedir. Ameliyat sonrası dönemde ağrının az olması, erken mobilizasyon imkanı ve yatış süresinin daha kısa olması, açık cerrahiye göre üstün yönleridir (86). Morbiditeyi azaltmakla birlikte genel sağkalım üzerinde anlamlı bir farkı yoktur (87). Laparoskopik cerrahinin, açık cerrahiye göre daha az morbiditeye sebep olduğu ve iyileşmenin daha hızlı olduğu gösterilmiştir, ancak lokal ileri kanserlerde üstünlüğü tartışmalıdır (85). Robotik cerrahi, manevra kabiliyetinin yüksek olması nedeniyle laparoskopik cerrahinin teknik zorluklarının üstesinden gelebilen gelişmiş bir cerrahi sistemdir. Peroperatif kan kaybını, postoperatif hastanede yatış süresini ve komplikasyon gelişim riskini azaltmaktadır. R0 rezeksiyon ve lenf nodu diseksiyonunun daha etkili ve

doğru yapılmasına olanak tanır. Açık ve laparoskopik yöntemle göre yüksek güvenilirlik sağlamaktadır. Kontrol sistemi ile el titremesini filtreler, cerrahın yorgunluğuna bağlı etkileri azaltır, ameliyat süresince stabilizeyi sağlar ve uzaktan erişim imkanı sunar. Maliyetin daha yüksek olması ve operasyon süresinin daha uzun olması, yaygın kullanımını kısıtlayan faktörlerdendir. Yapılan çalışmaların retrospektif olması, yüksek kalitede ve uzun vadeli sonuçları gösteren yeterli çalışma olmaması ve hasta seçiminde yanlılık ihtimali, sınırlamalara neden olmaktadır (88,89). Mide kanseri cerrahisinde, anestezi tekniklerinde, postoperatif bakım ve girişimsel radyolojideki gelişmeler, perioperatif morbidite ve mortalitede belirgin bir azalma sağlamıştır. Ancak hala %2-13 oranında mortalite ve %10,5-40,1 oranında morbidite görülmektedir. Risk, yaş, diseksiyon genişliği, beslenme durumu gibi birçok faktöre bağlı olarak değişmektedir. Perioperatif ölüm, anesteziye bağlı komplikasyonlar, kardiyovasküler ve pulmoner sorunlar, kanama, kaçak, sepsis gibi nedenlerden kaynaklanabilir (90,91). Postoperatif komplikasyonlar, hastanede yatış süresinin uzamasına, maliyet artışına ve perioperatif mortalite oranlarının yükselmesine neden olmaktadır. Clavien - Dindo sınıflaması, postoperatif komplikasyonların şiddetini ve insidansını derecelendirmek için geliştirilmiştir. Bu sınıflandırma, basit, objektif, güvenilir ve rahat uygulanabilir beş dereceli bir sistemdir (91).

Sınıflama aşağıdaki gibidir (91):

- ❖ **Grade 1:** Antiemetik, antipiretik, analjezik, diüretik, elektrolit ve fizyoterapi haricinde medikal tedavi, cerrahi, endoskopik veya radyolojik müdahale gerektirmeyen herhangi bir durum. Yatak başı müdahale yapılan yara yeri enfeksiyonu da bu gruba dahildir.
- ❖ **Grade 2:** Grade 1 komplikasyonlarında izin verilen ilaçlar dışında medikal tedavi gerektiren durumlar. Kan transfüzyonu ve parenteral beslenme de bu gruba dahildir.
- ❖ **Grade 3:** Cerrahi, endoskopik veya radyolojik müdahale gerektiren durumlar.
- ❖ **3A:** Genel anestezi altında olmayan müdahaleler
- ❖ **3B:** Genel anestezi altında müdahaleler
- ❖ **Grade 4:** Yoğun bakım takibi gerektiren hayatı tehdit eden komplikasyonlar (Geçici iskemik atak dışındaki beyin kanaması, iskemik inme, subaraknoid kanama gibi merkezi sinir sistemi komplikasyonları dahil).
- ❖ **4A:** Tek organ disfonksiyonu gelişmesi (dializ dahil)
- ❖ **4B:** Multiorgan disfonksiyonu

❖ **Grade 5: Ölüme neden olan komplikasyon**

Anastomoz kaçağı, ameliyat sonrası dönemde morbiditeye sebep olan ve mortal seyredabilen önemli bir komplikasyondur. Anastomoz kaçağı, enteral beslenmeye geçişi geciktirmesi, hastanede kalış süresini uzatması, sepsise neden olabilmesi, anastomoz darlığı ve reoperasyon riski nedeniyle ciddi bir morbidite sebebidir. Tek başına sağ kalımı azaltan bir prognostik faktördür (92). Genellikle özefagojejunal anastomozdan kaçak izlenir ve ortalama %5-8 oranında görülebilir (93). Postoperatif vakaların yaklaşık %10'unda dumping sendromu görülebilir. Ameliyat sonrası gelişen komplikasyonlar kötü prognoz ile ilişkilidir (94). Palyatif cerrahi, küratif cerrahinin uygulanamadığı ileri evre kanserlerde, obstrüksiyon, kontrol edilemeyen kanama gibi durumlarda gastrointestinal sistemin devamlılığını sağlamak, kanamayı kontrol altına almak gibi amaçlarla yapılmaktadır. Obstrüktif lezyonlarda endoskopik stent, devamlılığı sağlamak için kullanılabilir. Stentin takılamadığı veya efektif olmadığı durumlarda cerrahi planlanabilir. Mümkünse tümörün çıkarılması gerekir. Tümörün çıkarılamadığı durumlarda gastrojejunostomi yapılarak by-pass sağlanabilir. Beslenme jejunostomisi, by-pass yapılamayan durumlarda enteral beslenmenin devam ettirilmesi için uygulanabilecek bir yöntemdir. Tümörün yerleşim yerine ve hastanın klinik durumuna göre planlama yapılır (126).

2.3.9.2. Cerrahi dışı tedavi:

Mide kanseri tedavi planlaması, hastanın performans durumu, yaşı, komorbiditeleri, sosyoekonomik durumu, tanı anındaki hastalık evresi, tedavi uyumu gibi birçok faktör birlikte değerlendirilerek multidisipliner bir yaklaşımla kararlaştırılmalıdır. Özellikle küratif cerrahi sonrası lokal nüks ve metastaz gelişme riskini azaltmak için tamamlayıcı (adjuvan) tedavi seçenekleri planlanmalıdır. Ameliyat öncesi (neoadjuvan) verilen tedavinin amacı, metastazların gerilemesi ve tümör dokusunun küçülmesi sağlanarak evrenin düşürülmesi ve onkolojik prensiplere uygun R0 rezeksiyonun gerçekleştirilebilmesini sağlamaktır. Çalışmalarda neoadjuvan tedavi ile tümör boyutunda anlamlı küçülme izlenmiş olmakla birlikte sağkalım üzerine pozitif etkisi tam olarak kanıtlanamamıştır (95).

Mide kanseri hastaları tanı anında genellikle lokal ileri evrededir, %40'a varan oranlarda metastatik hastalık görülmektedir. Metastatik hastalıkta, sistemik kemoterapi, hedefe yönelik ilaç tedavisi ve immünoterapi tek başına veya kombine şekilde kullanılabilir. Asya'da, evre 2 veya 3 mide kanserinde gastrektominin yanında D2 lenf nodu diseksiyonunu

takiben adjuvan kemoterapi standart tedavidir. Ancak cerrahi komplikasyonlara bağı adjuvan tedavi sıklıkla gecikebilmektedir ve cerrahi sonrası kemoterapi, daha sık yan etki görülmesiyle ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle neoadjuvan tedavi, hastaların performansının daha iyi olduğu ameliyat öncesi dönemde kemoterapiye başlanabilmesi ve kemoterapinin yoğunlaştırılabilmesi avantajlarına sahiptir. Lokal ileri rezektabl tümörlerde neoadjuvan tedavi, geçerli bir yöntem olarak kullanılabilir (96). NCCN kılavuzunda da lokal ileri mide kanserinde neoadjuvan kemoterapi önerilmektedir. Lenf nodu diseksiyonu D2 olarak yapılan hastalarda adjuvan kemoterapi verilmesi önerilmektedir, ancak D2'den daha az lenf nodu diseksiyonu yapılan ve neoadjuvan tedavi almayan hastalarda adjuvan kemoterapi ile birlikte radyoterapi alternatif bir tedavi seçeneği olabilir (74). Rezeksiyon R0 yapılamayan ileri evre vakalarda da adjuvan kemoradyoterapi uygulanabilir. Radyoterapi, özellikle lokorejyonel nüksü önlemek için adjuvan tedaviye eklenebilir ve genellikle 5-fluorourasil (5-FU) ile birlikte kullanılır. Tek başına radyoterapi, palyatif amaç dışında genellikle kullanılmamaktadır (65). RT, anrezektabl tümörlerin bir kısmında tek başına verilebilse de sağkalımı artırmak için kemoterapi ile birlikte kullanımı önerilmektedir. Yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT), konvansiyonel radyoterapi ile karşılaştırıldığında radyoterapiye bağı toksisiteyi azaltır ve organ korunumunu iyileştirir (74). Cerrahi yapılan ileri evre kanserlerde adjuvan kemoterapi verilmesi sağkalımı artırır (97). Kemoterapi rejimi, hastanın performans durumu, beslenme durumu, komorbiditeleri ve toksisite profiline göre seçilmelidir. Standart bir kemoterapi rejimi olmamakla birlikte, 5-FU en sık kullanılan kemoterapi ajanıdır. Her-2 pozitif adenokarsinomlarda rejime Trastuzumab eklenebilir. İleri hastalıkta, ikili veya üçlü rejimler tercih edilebilir. Kombine kemoterapi rejimleri, tedaviye yanıt oranını artırabilir. Palyatif sistemik tedavi, komorbiditeleri nedeniyle onkolojik cerrahi tedavi yapılamayan hastalarda, küratif amaç taşımayan, şikayetleri azaltmak ve yaşam kalitesini iyileştirmek amacıyla yapılan uygulamalardır. Palyatif amaçlı yapılan tedavilerde morbidite oranları düşük olmalıdır. Uzun süreli sağkalımı arttırmamakla birlikte, kanama, obstrüksiyon gibi acil durumlara müdahale sağlanarak kısa dönem sağkalımı etkileyebilir. Metastatik hastalıkta, palyatif amaçlı sistemik kemoterapi veya kanamalı tümörlerde kanamayı azaltmak amacıyla tek başına radyasyon tedavisi verilebilir (95-97).

2.3.10 Mide kanserinde tarama

Kanser tarama testleri, hastalık henüz semptomatik hale gelmeden, kanserin erken evrelerinin tespit edilmesine yönelik olarak uygulanan yöntemlerdir. Bu testlerin temel amacı, maligniteyi erken dönemde saptayarak, tedaviye zamanında başlanmasını sağlamak ve

böylece hastalığın ilerlemesini önlemektir. Erken tanı, hastalığa bağlı mortalite ve morbiditenin azaltılmasında kritik bir rol oynamaktadır. Ancak, bir tarama testinin etkin olabilmesi için bazı temel özellikleri taşıması gerekir. Bu özellikler şu şekilde özetlenebilir (127):

- ❖ **Duyarlılık (sensitivite):** Gerçek pozitif vakaları doğru şekilde saptama yeteneği.
- ❖ **Özgüllük (spesifite):** Gerçek negatif bireyleri yanlış pozitif olarak değerlendirmeme kapasitesi.
- ❖ **Uygulanabilirlik:** Geniş popülasyona kolayca uygulanabilir olmalıdır.
- ❖ **Güvenilirlik:** Test sonuçları farklı zamanlarda veya ortamlarda tekrarlandığında benzer sonuçlar vermelidir.
- ❖ **Kabul edilebilirlik:** Bireyler açısından kolay tolere edilebilir ve invaziv olmayan bir yöntem olmalıdır.
- ❖ **Maliyet etkinliği:** Sağlık sistemine ek maliyet yükü getirmeden yaygın olarak kullanılabilir olmalıdır.

Mide kanseri, çoğu zaman semptomlar ortaya çıkana kadar fark edilmez. Bu nedenle, mide kanserine yönelik etkili bir tarama testi geliştirmek zordur. Ancak, bazı ülkelerde ve yüksek risk altındaki bireylerde, erken teşhis için çeşitli yaklaşımlar denenmektedir (128):

- ❖ **Helicobacter pylori Testi:** Helicobacter pylori (H. pylori) bakterisi, mide kanserinin önemli bir risk faktörüdür. H. pylori enfeksiyonu, mide kanseri için bir öncül durum oluşturabilir. Bu nedenle, H. pylori enfeksiyonunun taranması, mide kanserini önlemek ve erken evrede tedavi etmek için önemlidir.
- ❖ **Gastroskopi (Endoskopi):** Gastroskopi, mideyi doğrudan gözlemlemek için yapılan bir testtir ve bazı ülkelerde yüksek riskli bireylerde (örneğin, aile geçmişi olanlar, H. pylori enfeksiyonu olanlar) mide kanseri taraması olarak kullanılır. Erken evre mide kanseri, bu yöntemle tespit edilebilir.
- ❖ **Pepsinojen Testi ve Diğer Biyomarkerler:** Gastropanel gibi testler, mide asidi üretimini ve mukozal hasarı belirlemeye yardımcı olabilir. Bu tür biyomarkerler mide kanserinin erken evrelerinin tespitinde kullanılabilir.

Gelecekte, genetik testler, biyomarkerler ve daha hassas görüntüleme yöntemlerinin bir kombinasyonu ile mide kanseri için etkili tarama yöntemleri geliştirilebilir. Bu yöntemler, kanserin erken evrelerde tespiti ve tedavi edilmesine yardımcı olabilir. Sonuç olarak mide

kanseri için şu anda evrensel bir tarama testi bulunmamaktadır, ancak belirli risk faktörlerine sahip bireylerde, erken teşhis ve tedavi şansını artıran bazı tarama yaklaşımları mevcuttur. Mide kanserinin erken teşhisi, tedaviye başlanmadan önce daha etkili olabileceğinden, kanserin daha düşük evrelerde tespit edilmesi önemlidir. Tarama testlerinin geliştirilmesi ve uygulanabilirliğinin artırılması, mide kanserinin erken teşhisi ve tedavi edilmesinde önemli bir adımdır (98-102).

2.3.11 Gastropanel Testi

Mide kanseri, 2020 yılında dünya çapında en sık görülen beşinci kanser ve kanserle ilişkili ölümlerin dördüncü en sık nedenidir (22). GC insidansı, HP enfeksiyonunun azalan yaygınlığı nedeniyle son 5 yılda istikrarlı bir şekilde azalmasına rağmen, GC hala dünya çapında özellikle yüksek bir insidansa sahip olmaya devam etmektedir (29). Her durumda, erken GC hala iyi prognoza sahip tümör ilerlemesinin ilk aşaması olarak kabul edilir, bu nedenle lezyonların erken tespiti GC taraması için önemlidir (54). Uluslararası kılavuzlar, HP eradikasyonundan sonra bile erken GC'yi tespit etmek ve atrofik gastritli (AG) deneklerin mortalitesini azaltmak için kromoendoskopi ve yönlendirilmiş biyopsilerle endoskopik gözetim önermektedir (100,103). Ancak, yöntem invaziv bir testtir ve GC insidansının düşük olduğu bölgelerde ve GC'nin risk faktörlerine göre kademeli veya bireyselleştirilmiş taramada maliyet - etkin değildir. Bu nedenle, erken GC'yi tespit etmek için acilen yeni tanı testlerine ihtiyaç duyulmuştur (104).

GC'nin etiyolojisi henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır ancak konak ve çevrenin karmaşık etkileşimini içerdiği bilinmektedir; HP enfeksiyonu ve ilişkili kronik AG, GC için iki önemli risk faktörü olarak kabul edilmektedir (100). Taipei küresel konsensüsü, bireysel düzeyde HP'nin ortadan kaldırılmasının asemptomatik bireylerde GC riskini azalttığı önerisini desteklemektedir. (105) Bu nedenle, AG ve HP'nin tespiti için invaziv olmayan bir tanı testi, GC risk gruplarının sistematik olarak taranması için umut verici bir araçtır. Ancak, AG ve HP enfeksiyonunun tespiti için optimum tanı testi hala tartışılmaktadır (106,107).

Gastroskopi ve histoloji, AG tanısı için altın standartlar olarak kabul edilmektedir. Ancak, bir tarama testi olarak endoskopi, çoğunlukla, özellikle düşük gelirli ülkelerde maliyetli bir yöntemdir. Birçok çalışma, geleneksel endoskopinin HP gastriti, atrofisi veya intestinal metaplaziyi güvenilir bir şekilde teşhis edemediğini göstermiştir. Endoskopi, çok fazla rahatsızlığa neden olan ve bu nedenle hasta uyumunu azaltan invaziv bir testtir. HP

enfeksiyonunun taranması için, mevcut invaziv olmayan yöntemler üre nefes testleri (UBT'ler), seroloji ve dışkı antijen testleridir. UBT'ler yüksek tanısal doğruluğa sahipken, seroloji ve dışkı antijen testleri daha az doğrudur. Ancak, UBT'lerin bazı sınırlamaları da vardır, örneğin, 14 C-UBT'ler radyoaktiftir ve insanlar potansiyel riskleri bilmelidir, bu nedenle 14 C-UBT'ler çocuklarda veya hamile kadınlarda yapılamaz ve tekrarlanan testlerden kaçınılmalıdır. C-UBT'lerin kullanılmasının en büyük dezavantajı, solukla verilen nefeste CO₂'yi ölçmek için kullanılan ekipmanın maliyetidir. Bu nedenle, erken AG ve HP enfeksiyonunun tespitine olanak sağlamak için acilen yeni tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Yeni bir invaziv olmayan araç, hastaların uyumunu önemli ölçüde arttıracaktır. Ek olarak, doğru bir invaziv olmayan test, genel popülasyonda AG veya HP enfeksiyonunun epidemiyolojisi hakkındaki bilgimizi geliştirmek için çok faydalı olacaktır. Küresel mutabakat raporu, serolojik testlerin (pepsinojenler I ve II ve HP antikoru) GC riski yüksek bireylerin belirlenmesinde ve kronik gastrit ve AG'nin teşhisinde yararlı olduğu konusunda hemfikirdir. Uluslararası kılavuzlar ve Maastricht V/Floransa Mutabakat Raporu da serolojik testlerin HP enfeksiyonu olan hastalar için yararlı olabileceğini önermektedir (107).

GastroPanel (GP) testi, mide yapısı ve işlevine özgü üç biyobelirtecin fizyolojisine dayanan, pepsinojen I ve II, gastrin-17 ve HP antikoru için ELISA (IgG) testi ile tamamlanan invaziv olmayan bir tanı aracıdır. Bu test, AG ve HP enfeksiyonunun tespiti için kullanılmaktadır ve son yıllarda bu iki durumu belirlemek için invaziv olmayan bir test olarak önerilmektedir (108-110). Son on yılda, GastroPanel (GP), AG ve HP enfeksiyonunun tanısı için invaziv olmayan bir test olarak önerilmiştir. Bu test, mide yapısı ve işlevine özgü biyomarkerlerin ölçülmesiyle AG ve HP enfeksiyonlarının tanısında etkin bir yöntem olarak kullanılmıştır Dahası, yakın tarihli orijinal çalışmalar, GP testinin bireysel bir hastada ve bir popülasyon tarama ve gözetim aracı olarak yararlı bir invaziv olmayan tanı aracı olduğunu göstermiştir. İki sistematik inceleme ve meta-analiz, 2016 ve 2017 yıllarında GP'nin AG teşhis etmedeki doğruluğunu doğrulamıştır (110). GP testi, şu üç ana biyomarkerin ölçülmesini içerir:

2.3.11.1. Pepsinojen

Pepsinojen, mide mukozasında yer alan başlıca şef hücreler tarafından sentezlenen, protein sindiriminde görevli olan pepsin enziminin inaktif prekürsör formudur. Mide

lūmenine salgılandıktan sonra HCl etkisiyle aktif forma dönüşerek pepsin halini alır. İmmūnojenik özelliklerine göre pepsinojenler iki ana gruba ayrılmaktadır (111,112):

- ❖ **Pepsinojen I (PGI):** Midenin fundus bölgesindeki başlıca hücreler tarafından salgılanır.
- ❖ **Pepsinojen II (PGII):** Midenin antrum bölgesi, kardiya ve duodenumdaki Brunner bezlerinden salınır.

Serum pepsinojen düzeyleri, mide mukozasının morfolojik ve fonksiyonel durumunu yansıtan önemli biyobelirteçlerdir (111):

- ❖ **Atrofik Gastrit (AG):** PGI düzeyinin <70 ng/mL ve PGI/PGII oranının <3 olması, AG'nin serolojik göstergeleri olarak kabul edilir.
- ❖ **Gastrik Kanseri Taraması:** Düşük PGI düzeyi ve PGI/PGII oranı, mide kanseri ve öncül lezyonların taranmasında kullanılabilir.
- ❖ **Helicobacter pylori Enfeksiyonu:** HP enfeksiyonu, PGII düzeylerinde artışa neden olabilir ve bu durum mide mukozasında inflamasyonun bir göstergesi olabilir.

Serum pepsinojen testi, mide mukozasının durumunu değerlendirmek için non-invaziv bir yöntemdir. Bu test, özellikle endoskopi gibi invaziv yöntemlere alternatif olarak, geniş çaplı taramalarda kullanılabilir (112).

2.3.11.2. Gastrin-17

Gastrin-17 (G-17), mide antrumundaki G hücreleri tarafından salgılanan ve mide asidinin (HCl) sekresyonunu uyaran temel gastrointestinal hormonlardan biridir. G-17, gastrik boşlukta pH seviyesini düzenleyerek sindirimin başlangıç aşamasında önemli bir rol oynar. Ayrıca, mide mukozasında trofik etkiler oluşturarak epitel hücre proliferasyonunu destekler. Serum G-17 düzeyleri, özellikle mide antrumunun fonksiyonel durumu hakkında bilgi verir ve atrofik gastrit gibi patolojilerin tanısında, pepsinojen testleriyle birlikte tamamlayıcı biyobelirteç olarak kullanılır. Düşük G-17 düzeyleri, antral mukozada atrofi veya HP enfeksiyonunu düşündürebilirken, yüksek düzeyler hipergastrinemi ile ilişkili Zollinger - Ellison sendromu gibi durumları işaret edebilir (111,113).

2.3.11.3. Helicobacter pylori (HP) Antikorları

HP, mide mukozasında kronik inflamasyona yol açan spiral şekilli, gram-negatif bir bakteridir. Bu enfeksiyona karşı gelişen bağışıklık yanıtı sonucu, başta IgG olmak üzere çeşitli antikor sınıfları oluşur. Serumda HP'ye özgü IgG antikorlarının varlığı, enfeksiyonun varlığını veya geçirilmiş bir enfeksiyonu gösterebilir. Bu serolojik testler, non-invaziv olmaları nedeniyle özellikle geniş populasyon taramalarında ve ilk basamak tanı süreçlerinde tercih edilmektedir. Ancak, IgG antikorlarının uzun süre pozitif kalabilmesi nedeniyle, aktif enfeksiyonun varlığını kesin olarak ortaya koymak için üre nefes testi, dışkıda antijen testi veya endoskopik biyopsi gibi tamamlayıcı yöntemlerle birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir. HP antikor düzeyleri, aynı zamanda pepsinojen ve gastrin-17 düzeyleri ile birlikte, gastrik mukozanın durumu hakkında kapsamlı bilgi sunabilir (114,115).

Kullanım Alanları:

- ❖ **Atrofik Gastrit (AG) Tanısı:** Test, atrofik gastrit gibi mide hastalıklarının tanısında, özellikle de mide astarının incelendiği durumlarda kullanılır.
- ❖ **H. pylori Enfeksiyonunun Tespiti:** Mideye zarar veren H. pylori enfeksiyonunun varlığı hakkında bilgi verir.
- ❖ **Mide Kanseri Risk Değerlendirmesi:** Erken evre mide kanseri veya premalign durumların (örneğin, atrofik gastrit) tespiti için kullanılabilir.

Avantajları:

- ❖ Invaziv olmayan bir testtir; kan örneği ile yapılır.
- ❖ Mide hastalıklarının erken teşhisi ve izlenmesi için hızlı ve güvenilir sonuçlar sağlar.
- ❖ Endoskopi gibi invaziv testlere alternatif olabilir.

GastroPanel testi, özellikle mide hastalıklarının taranmasında, AG'nin erken evrelerini belirlemede ve Helicobacter pylori enfeksiyonlarını tespit etmede kullanılabilir (104,107,108,109,110).

3. MATERYAL VE METOD

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Genel Cerrahi Polikliniği'nde üst gis semptomları olan yaşları 18-99 arasında değişen toplam 88 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu grup hastaların gastropanel testi (pepsinojen 1, pepsinojen 2, gastrin 17, h.pylori IgA, h.pylori IgG) için çalışmaya dahil edilen hastalardan biyokimya tüplerinin (BD Vacotainer 5.0 ml, BD, USA) alınan kanlar pıhtılaşması için 15 – 30 dk beklendi ve sonrasında 4000 rpm'de 15 dk santrifüjlendi (NF 1200R Santrifüj, Nüve, Türkiye). Santrifüj işlemini takiben tüplerden alınan serum örnekleri eppendorf tüplere aktarıldı ve çalışmanın yapılacağı zamana kadar -80 derecede muhafaza edildi. Endoskopik biyopsi yapılan bu hastalar patoloji ile kanser tanısı alan ve iyi huylu mide patolojisi olanlar diye gruplandırıldı. Çalışma günü serum örnekleri oda sıcaklığında eritilip homojenize edildi. Pepsinojen 1, Pepsinojen 2, Gastrin 17, HP İgA, HP İgG serum düzeylerinin tespiti için ticari olarak temin edilen ELISA yöntemi ile çalışan kitler kullanıldı (Pepsinojen 1, Pepsinojen 2, Gastrin 17, Reed biotech PRC; H.pylori IgA - IgG: Sunlong Biotech). Örnekler kit prospektusunda yer alan protokole göre uygun şekilde hazırlandıktan sonra 450 NMD'de okuma işlemi gerçekleştirildi.

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ VE SONUÇLAR

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında 2024-2025 arasında polikliniğe üst gis semptomları ile başvuran 88 hasta çalışmaya dahil edildi. İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, normal dağılım koşulunu sağlamayan değerlendirme sonuçları için median ve çeyrekler arası aralık olarak verildi. Gruplarda oranlar Ki Kare Testi ile karşılaştırıldı. Sayısal değişkenler normal dağılım koşulu sağlanmadığından bağımsız iki grupta karşılaştırmalar Mann Whitney U testi ile yapıldı. Belirleyici etkileri için Lojistik Regresyon Analizleri, kesim değeri incelemeleri için ROC Curve Analizleri yapıldı. Alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi. Malign hastaların yaş ortalaması, erkek cinsiyet oranı benign hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (her ikisi için $p<0,001$).

Tablo 4 Hastaların Demografik Özellikleri

		Toplam	Malign Grup (n=41)	Benign Grup (n=47)	p
Yaş Ort.±SD (Min-Maks)		53,8±17,2 (18-87)	65,4±10,0 (35-87)	43,7±15,7 (18-73)	<0,001*
Cinsiyet n (%)	Erkek	44 (50,0)	28 (68,3)	16 (34,0)	0,001**
	Kadın	44 (50,0)	13 (31,7)	31 (66,0)	

*Mann Whitney U Testi **Ki Kare testi

Tablo 5 Hastaların Patoloji Değerlendirmeleri

	Patoloji	
	n	%
Malign Grup		
Adenokarsinom	40	97,6
Lenfoma	1	2,4
Benign Grup		
Hafif kronik gastrit	32	68,1
Orta kronik gastrit	12	25,5
Aktif kronik gastrit	1	2,1
Normal	2	4,3

Tablo 6 Benign Hastaların H. Pylori ve intestinal metaplazi Değerlendirmeleri

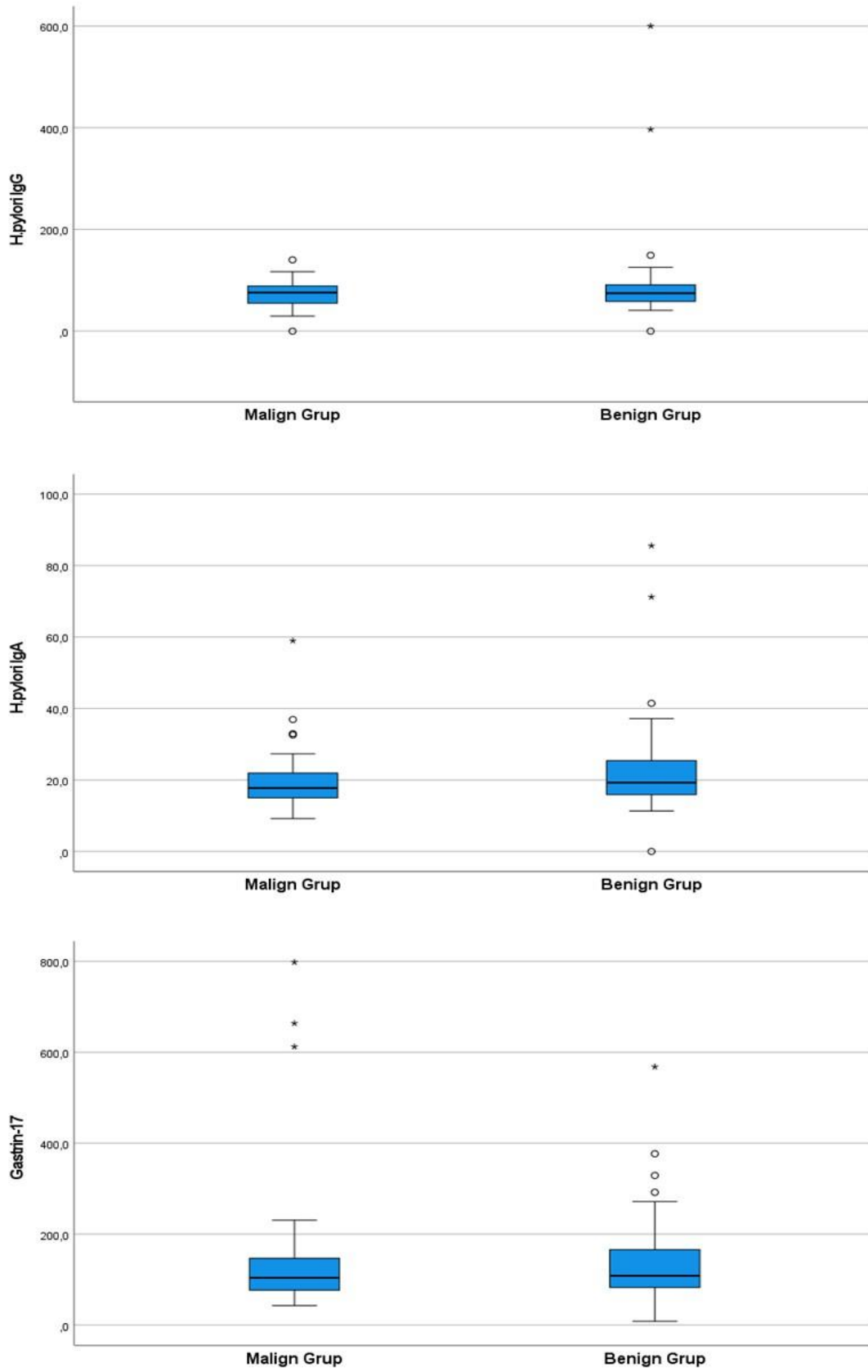
		Benign Grup	
		n	%
H. Pylori	Negatif	7	14,9
	Pozitif	40	85,1
İntestinal metaplazi	Var	7	14,9
	Yok	40	85,1

Maligen hastaların Pepsinojen C(2) düzeyi benign hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek, Pepsinojen A(1)/C(2) (pg/mL) düzeyi düşüktü (her ikisi için $p < 0,001$).

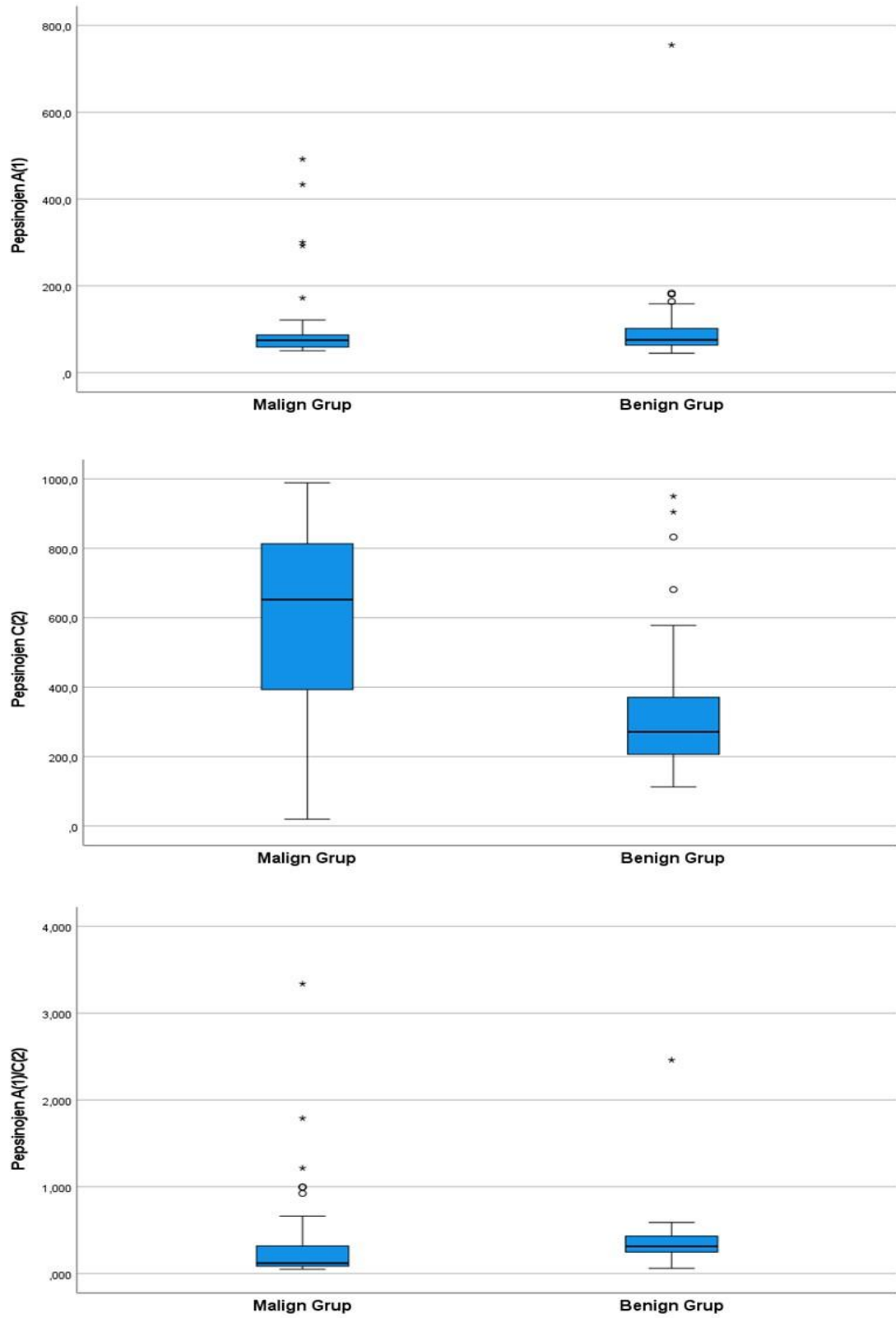
Tablo 7 Hastaların Mideye Özgü Biyobelirteçler (GastroPanel) Değerlendirme Sonuçları

	Toplam	Malign Grup (n=41)	Benign Grup (n=47)	
	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	p*
H.pylori IgG (pg/mL)	74,9 (55,9-91,1)	75,9 (54,5-90,6)	74,6 (57,3-91,4)	0,710
H.pylori IgA (pg/mL)	18,8 (15,6-24,9)	17,8 (15-21,9)	19,3 (15,9-25,5)	0,199
Gastrin-17 (pg/mL)	107,7 (79,3-167,8)	104 (75,2-164,2)	108,5 (81-169,6)	0,728
Pepsinojen A(1) (pg/mL)	75,1 (58,9-98,4)	74,5 (58,4-92,2)	75,7 (62,7-103,5)	0,509
Pepsinojen C(2) (pg/mL)	348,5 (215,9-689,1)	652,2 (366,5-815,1)	271,3 (205,2-393,2)	<0,001
Pepsinojen A(1)/C(2) (pg/mL)	0,259 (0,116-0,416)	0,120 (0,084-0,339)	0,315 (0,245-0,445)	<0,001

*Mann Whitney U Testi



Grafik 5 Yaş ve cinsiyete göre gastrin 17, HP İGA, HP İGG düzeylerinin benign ve malign hasta gruplarına göre median değerleri

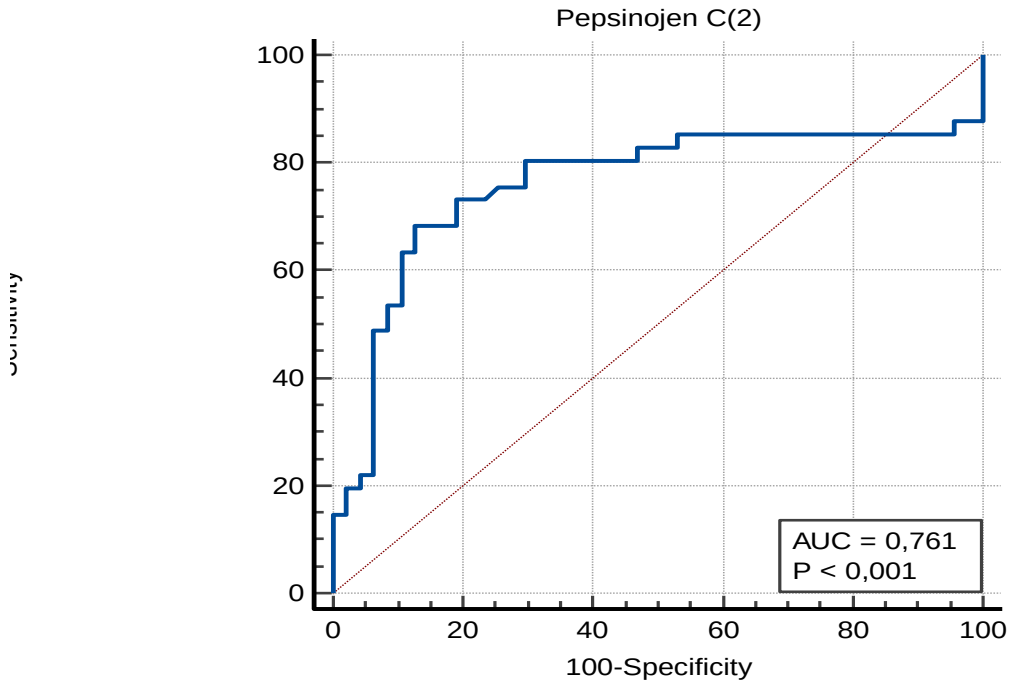


Grafik 6 Yaş ve cinsiyete göre Pepsinojen A(1), Pepsinojen C (2), Pepsinojen A(1)/Pepsinojen C(2) düzeylerinin benign ve malign hasta gruplarına göre median değerleri

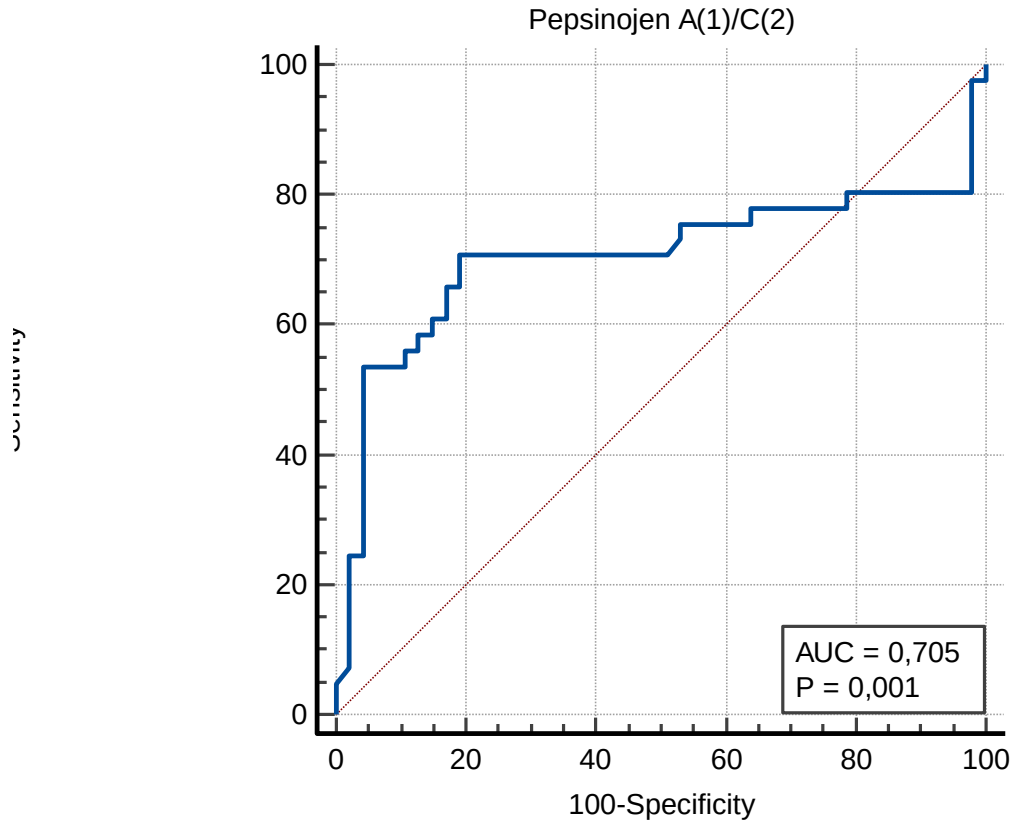
Maligniteyi öngörmeye yaş ve cinsiyete göre düzeltilerek Gastropanel etkisinin incelendiği çok değişkenli Lojistik Regresyon Analizinde yaş ve Pepsinojen C(2) artışı istatistiksel olarak anlamlı faktörler olarak saptandı ($p < 0,001$ $p = 0,006$).

Tablo 8 Hastaların Maligniteyi Öngörmeye Yaş, Cinsiyet, Mideye Özgü Biyobelirteçler (GastroPanel) Değerlendirme Sonuçları çok değişkenli Lojistik Regresyon Analizi

	p	OR	95% C.I.	
			Min	Maks
Yaş	<0,001	1,109	1,049	1,173
Cinsiyet (Ref:Kadın) Erkek	0,194	2,475	0,630	9,722
H.pylori IgG	0,433	0,992	0,971	1,013
H.pylori IgA	0,593	0,986	0,936	1,039
Gastrin-17	0,429	1,003	0,995	1,011
Pepsinojen A(1)	0,865	0,999	0,992	1,007
Pepsinojen C(2)	0,006	1,004	1,001	1,006



Grafik 7 Pepsinojen C düzeyinin minimal, maksimum ve median değerleri 25 - 75 persentil eğrisi



Grafik 8 Pepsinojen A(1) / C(2) düzeyinin minimal, maksimum ve median değerleri 25 - 75 persentil eğrisi

Tablo 9 Hastaların Maligniteyi öngörmeye Mideye Özgü Biyobelirteçler Pepsinojen C(2) ve Pepsinojen A(1)/C(2) ROC Curve Analizi Sonuçları

	Pepsinojen C(2)	Pepsinojen A(1)/C(2)
Eğri Altındaki Alan (AUC)	0,761	0,705
95% Güven Aralığı	0,658 to 0,845	0,598 to 0,797
p	<0,0001	0,0013
Youden index J	0,5553	0,5158
Kesim Değeri	>465,4	≤0,23
Sensitivite	68,29	70,73
Spesifite	87,23	80,85
PPV	82,35	76,32
NPV	75,93	76,00
Doğru bilirlilik	78,41	76,14

p=0,170

ROC Curve Analizinde Pepsinojen C(2) için maligniteyi öngörmeye %68,29 sensitivite, %87,23 spesifite ile >465,4 kesim değeri olarak saptandı (PPV:%82,35 NPV %75,93, doğru bilirlilik %78,41).

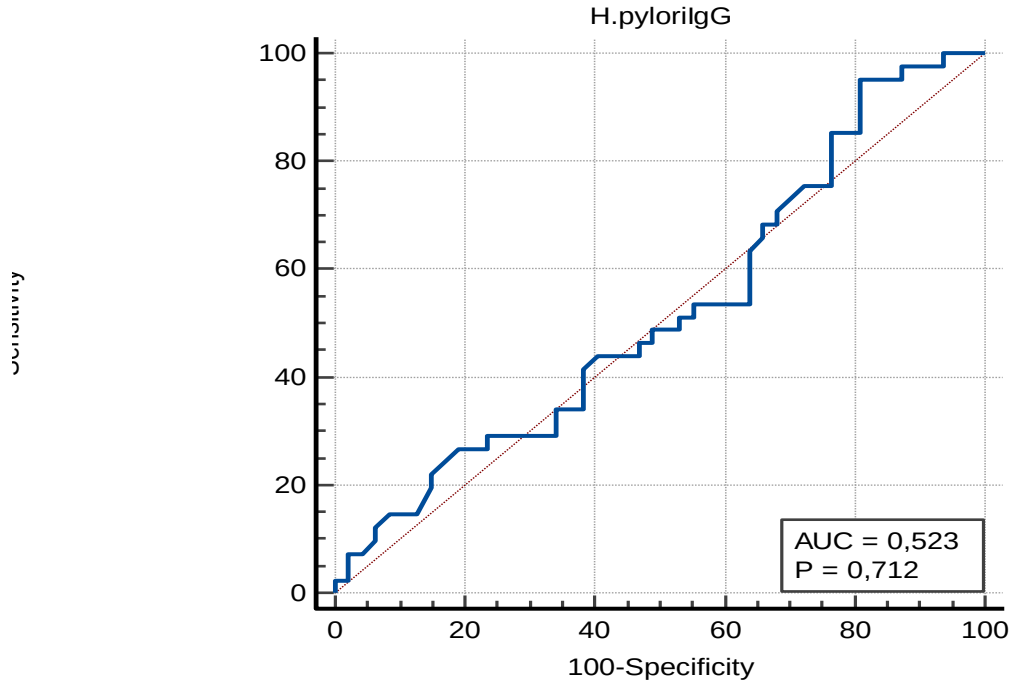
Pepsinojen A(1)/C(2) için maligniteyi öngörmeye %70,73 sensitivite, %80,85 spesifite ile ≤0,23 kesim değeri olarak saptandı (PPV:%76,32 NPV %76,0, doğru bilirlilik %76,14).

Pepsinojen C(2) Pepsinojen A(1)/C(2) kesim değerlerinin maligniteyi tahmin etme düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Pepsinojen C(2) eğri altındaki alan 0,761 vs. Pepsinojen A(1)/C(2) eğri altındaki alan 0,705 p=0,170).

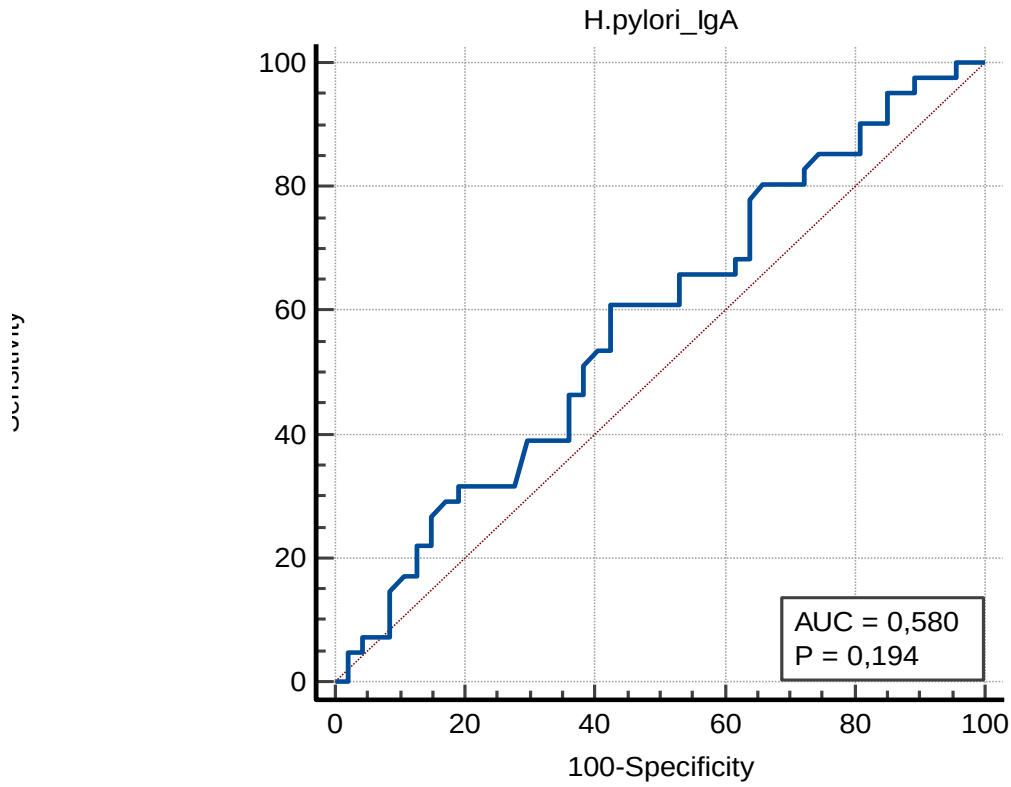
Pepsinojen C belirlenen kesim değerinin maligniteyi öngörmeye etkisi yaş ve cinsiyete göre düzeltilerek incelendiğinde yaş etkisi ile Pepsinojen C(2) >465,4 olması 15,8 kat istatistiksel olarak anlamlı risk faktörü olarak saptandı (p=0,001 p<0,001).

Tablo 10 Hastaların Maligniteyi Öngörmeye Yaş, Cinsiyet, Mideye Özgü Biyobelirteçlerden Pepsinojen C kesim değeri çok değişkenli Lojistik Regresyon Analizi

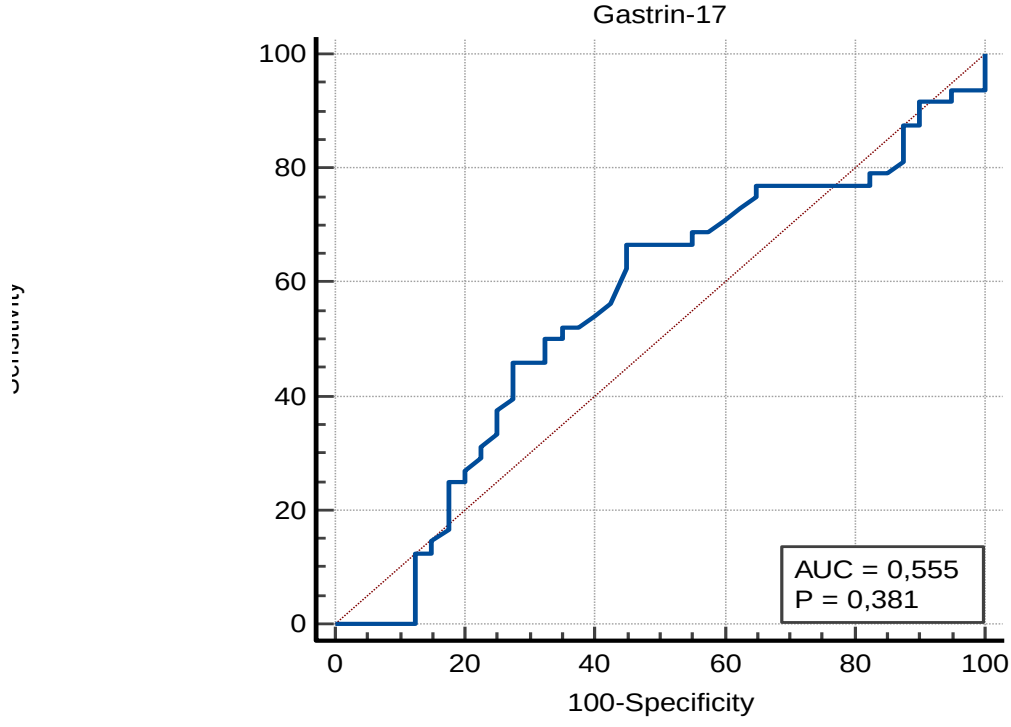
	p	OR	95% C.I	
			Min	Maks
Yaş	0,001	1,102	1,043	1,165
Cinsiyet (Ref: Kadın) Erkek	0,135	3,140	0,700	14,098
Pepsinojen C (Ref:≤465,4) >465,4	<0,001	15,799	3,533	70,650



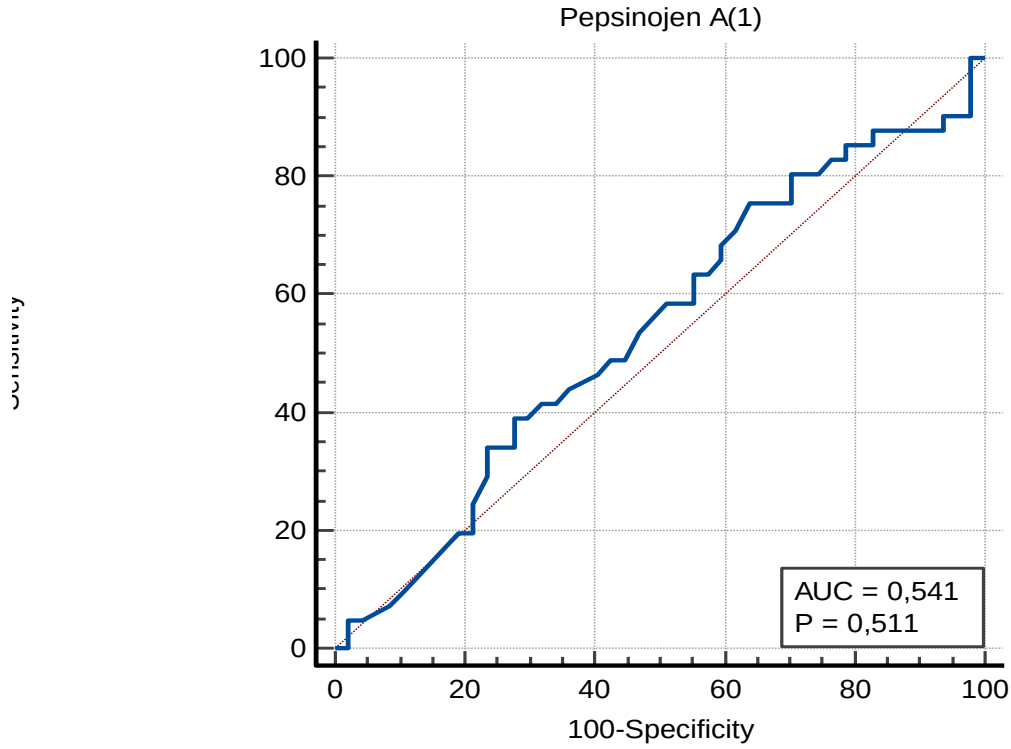
Grafik 9 HP İgG düzeyinin minimum, maksimum ve median değerleri 25 - 75 persentil eğrisi



Grafik 10 HP İgA düzeyinin minimum, maksimum ve median değerleri 25 - 75 persentil eğrisi



Grafik 11 Gastrin-17 düzeyinin minimum, maksimum ve median değerleri 25 - 75 persentil eğrisi



Grafik 12 Pepsinojen A (1) düzeyinin minimum, maksimum ve median değerleri 25 - 75 persentil eğrisi

Tablo 11 Hastaların Maligniteyi Öngörmede Mideye Özgü Biyobelirteçler H.pylori IgG,

	H.pylori IgG	H.pylori IgA	Gastrin-17	Pepsinojen A(1)
Eğri Altındaki Alan (AUC)	0,523	0,580	0,555	0,541
95% Güven Aralığı	0,414 to 0,631	0,470 to 0,684	0,446 to 0,661	0,431 to 0,648
p	0,712	0,194	0,381	0,511
Youden index J	0,1427	0,1842	0,2167	0,1178
Kesim Değeri	≤108,4	≤18,8	≤110,1	≤87,1
Sensitivite	95,12	60,98	66,67	75,61
Spesifite	19,15	57,45	55,00	36,17

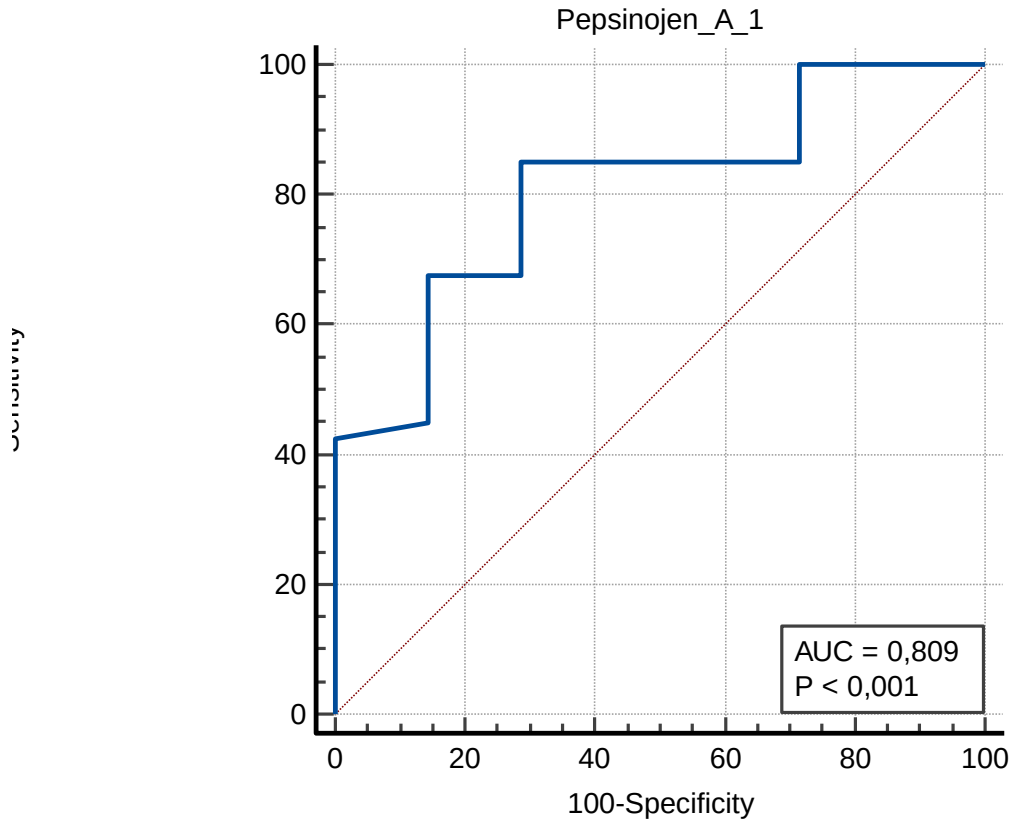
H.pylori IgG, H.pylori IgA, Pepsinojen A(1) için istatistiksel olarak anlamlı bir kesim değeri saptanmadı (p=0,712 p=0,194 p=0,381 p=0,511).

Benign grupta H.Pylori pozitif olan hastaların mideye özgü biyobelirteçlerinden Pepsinojen A(1) düzeyi negatif hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (p=0,010). Benign grupta H.Pylori olan olmayan hastaların mideye özgü diğer biyobelirteçlerinde (gastropanel) değerlendirme sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 12 Benign Hastalarda İntestinal Metaplazi Olan Olmayan Hastaların Mideye Özgü Biyobelirteçler (GastroPanel) Değerlendirme Sonuçları

	H.pylori		p*
	Negatif	Pozitif	
	Median (IQR)	Median (IQR)	
H.pylori IgG	71,2 (49-125,3)	74,9 (57,9-90,7)	0,988
H.pylori IgA	23,9 (16,8-37,2)	19,1 (15,8-25,4)	0,238
Gastrin-17	93,4 (68,7-173,5)	110,1 (82-167,8)	0,643
Pepsinojen A(1)	115,6 (84,4-183,4)	73,4 (57,5-92,7)	0,010
Pepsinojen C(2)	306,8 (218,6-578,1)	268,2 (203,2-348,5)	0,250
Pepsinojen A(1)/C(2)	0,320 (0,252-0,589)	0,309 (0,244-0,416)	0,296

*Mann Whitney U Testi



Grafik 13 Pepsinojen A (1) düzeyinin minimum, maksimum ve median değerleri 25 - 75 persentil eğrisi

Tablo 13 Benign hasta grubunda ROC Curve Analizi

	Pepsinojen A(1)
Eğri Altındaki Alan (AUC)	0,809
95% Güven Aralığı	0,668 to 0,909
P	0,0002
Youden index J	0,5643
Kesim Değeri	≤103,5
Sensitivite	85,00
Spesifite	71,43
PPV	94,29
NPV	41,67
Doğru bilirlilik	79,17

Benign hasta grubunda ROC Curve Analizinde Pepsinojen A(1) için H.Pylori tanısını öngörmekte %85 sensitivite, %71,43 spesifite ile ≤103,5 kesim değeri olarak saptandı (PPV:%94,29 NPV %41,67, doğru bilirlilik %79,17).

Benign grupta intestinal metaplazi olan olmayan hastaların mideye özgü biyobelirteçlerde (gastropanel) değerlendirme sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 14 Benign Hastalarda İntestinal Metaplazi Olan Olmayan Hastaların Mideye Özgü Biyobelirteçler (GastroPanel) Değerlendirme Sonuçları

	İntestinal metaplazi		p*
	Yok	Var	
	Median (IQR)	Median (IQR)	
H.pylori IgG	60,4 (54,9-88,6)	74,9 (59,8-98,2)	0,403
H.pylori IgA	19,1 (13,5-25,5)	19,4 (16-25,7)	0,362
Gastrin-17	88,9 (58,5-108,5)	112,6 (82,5-169,6)	0,226
Pepsinojen A(1)	100,3 (66,8-129,1)	75,1 (59,8-97,2)	0,194
Pepsinojen C(2)	300,2 (172,5-416,6)	268,2 (205,8-382)	0,988
Pepsinojen A(1)/C(2)	0,350 (0,310-0,417)	0,305 (0,235-0,455)	0,244

*Mann Whitney U Testi

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada, mideye özgü biyobelirteçlerin, özellikle Gastropanel bileşenlerinin, mide kanseri gelişimini öngörme ve erken teşhis sağlama potansiyeli incelenmiştir. Mide kanseri, dünya genelinde ölüm oranı yüksek olan bir kanser türüdür ve erken teşhis, bu hastalığın yönetimi açısından hayati önem taşımaktadır. Türkiye'de mide kanseri insidansının yüksek olduğu Van ve çevresindeki illerde mide kanserinin erken teşhisi büyük bir sağlık sorunu olarak öne çıkmaktadır. Bu bağlamda, Gastropanel gibi biyobelirteçlerin klinik uygulamalarda nasıl daha etkin kullanılabileceği tartışılmıştır.

Çalışmamızın demografik verileri, malign hastaların yaş ortalamasının benign hastalara göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu göstermiştir ($p<0,001$). Erkek cinsiyetin, maligniteyi taşıyan hastalarda daha yaygın olduğu belirlenmiştir ($p<0,001$). Bu bulgular, literatürdeki benzer çalışmaları destekler niteliktedir. Büyük çaplı kohort çalışmaları, mide kanserinin erkeklerde daha sık görüldüğünü ve yaş ilerledikçe riskin arttığını belirtmektedir (22). Çalışmamızda da bu bulgu doğrulanmış olup, erkeklerde mide kanseri riskinin daha fazla olduğu ortaya çıkmıştır.

Çalışmamızda, malign grup ve benign grup arasında patolojik değerlendirmelerde belirgin farklar gözlemlenmiştir. Malign grupta, çoğunlukla adenokarsinom tanısı konulmuştur ($p<0,001$), bu da literatürle uyumludur; mide kanseri vakalarının %95'inden fazlası adenokarsinom türünde olmaktadır (69,120,137). Benign grup ise genellikle kronik gastrit vakalarından oluşmuştur ve bu da mide kanserinin erken evrelerinde sıkça görülen bir durumdur (138,139). H. pylori enfeksiyonu, gastrit gibi benign hastalıkların gelişimine yol açan önemli bir etken olarak literatürde sıklıkla vurgulanmaktadır (140,141).

Çalışmamızın asıl odak noktası olan Gastropanel biyobelirteçlerinin değerlendirilmesinde, Pepsinojen C(2) ve Pepsinojen A(1)/C(2) oranı, maligniteyi öngörme açısından önemli bulgular sunmuştur. Pepsinojen C(2) düzeyinin malign hastalarda anlamlı şekilde yüksek olduğu gözlemlenmiştir ($p<0,001$), bu sonuç, literatürdeki diğer çalışmalarla paralellik göstermektedir. Pepsinojen C(2)'nin mide kanseri gelişiminde ve H. pylori enfeksiyonunun tespiti için güçlü bir biyomarker olarak kullanıldığı birçok çalışmada belirtilmiştir (111). Ayrıca, Pepsinojen A(1)/C(2) oranının malign hastalarda anlamlı şekilde düşük olduğu belirlenmiş ($p<0,001$) ve bu biyobelirtecin mide kanseri teşhisinde ayırt edici bir rol oynayabileceği ortaya konulmuştur. Literatürde, bu oran özellikle mide kanseri risk değerlendirmelerinde sıklıkla kullanılmaktadır (111,142). Diğer biyobelirteçler, özellikle H. pylori IgG, H. pylori IgA, Gastrin-17, Pepsinojen A(1) gibi parametrelerde ise maligniteyi

öngörme açısından anlamlı farklar saptanmamıştır ($p>0,05$). Bu bulgu, Gastropanel'in tüm bileşenlerinin mide kanseri teşhisinde aynı derecede etkin olmadığına işaret etmektedir. Pepsinojen A(1) düzeyinin, malignite ile ilişkilendirilmediği ve H. pylori IgG ve H. pylori IgA düzeylerinin mide kanseriyle doğrudan bir bağlantı kurmadığı gözlemlenmiştir. Literatürde de bu biyobelirteçlerin tek başlarına mide kanseri teşhisinde sınırlı etkinlik gösterdiği, ancak Pepsinojen C(2) gibi diğer biyomarkerlerle kombinlendiğinde daha güvenilir sonuçlar sunduğu ifade edilmektedir (111,142).

Çalışmanın en önemli bulgularından biri, multivaryant lojistik regresyon analizi sonucunda, yaş ve Pepsinojen C(2) düzeyinin, mide kanseri gelişimini öngörmeye anlamlı faktörler olarak saptanmasıdır ($p<0,001$, $p=0,006$). Bu sonuç, yaşın ve Pepsinojen C(2) düzeyinin, mide kanseri riskini belirlemede önemli rol oynadığını ortaya koymaktadır. Literatürde, yaş ve Pepsinojen C(2) seviyelerinin, mide kanseri riski ile güçlü bir ilişki içinde olduğu ve bu biyobelirteçlerin, mide kanseri riski taşıyan bireylerin tespiti için etkin bir araç olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (111,143).

ROC Curve analizi, Pepsinojen C(2) için AUC: 0,761, kesim değeri $>465,4$ ile oldukça iyi bir doğruluk oranı sunduğunu göstermiştir. Pepsinojen A(1)/C(2) oranı ise AUC: 0,705 ile bir derece daha düşük doğruluk sergilemiştir. Bu bulgu, Pepsinojen C(2)'nin mide kanseri teşhisinde daha güçlü bir belirteç olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca, H. pylori IgG ve IgA düzeylerinin ROC analizlerinde düşük AUC değerleri ile anlamlı sonuçlar üretmemesi, bu biyobelirteçlerin mide kanseri teşhisinde sınırlı rol oynadığını desteklemektedir.

Çalışmada, intestinal metaplazi olan ve olmayan benign hastalar arasında mideye özgü biyobelirteçler açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu bulgu, intestinal metaplazi ve Pepsinojen A(1) gibi biyomarkerler arasındaki ilişkinin zayıf olduğunu ve bu biyomarkerlerin intestinal metaplazi tanısında belirgin bir fark yaratmadığını göstermektedir. Pepsinojen A(1)'in, intestinal metaplazi üzerinde doğrudan bir etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır. Literatürde de intestinal metaplazinin, mide kanseri riskini artıran önemli bir faktör olduğu, ancak bunun Pepsinojen A(1) düzeyleri üzerinde belirgin bir etkisi olmadığı ifade edilmektedir (111,144).

Bu çalışmanın bulguları, Gastropanel biyobelirteçlerinin, özellikle Pepsinojen C(2) ve Pepsinojen A(1)/C(2) oranının, mide kanseri gelişiminin öngörülmesinde etkin araçlar olabileceğini göstermektedir. Yaş ve Pepsinojen C(2) düzeyleri, maligniteyi öngörmeye klinik olarak önemli parametreler olarak saptanmıştır. Pepsinojen A(1) ise H. pylori tanısı ve benign hastaların izlenmesinde önemli bir biyomarker olarak kullanılabilir. Ancak, intestinal

metaplazi ile ilgili biyobelirteçlerin klinik uygulamada sınırlı etkinlik gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır.

Gelecekteki çalışmalar, bu biyobelirteçlerin daha geniş kohortlar ve farklı klinik durumlarla test edilmesini gerektirecek ve erken teşhis stratejileri için daha sağlam veriler sunacaktır.



6. KAYNAKÇA

1. Gray, H., Pick, T. P., & Howden, R. (1974). *Anatomy, descriptive and surgical*. Philadelphia, PA: Running Press.
2. Moore, K. L., & Dalley, A. F. (2006). *Clinically oriented anatomy* (5th ed.). Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins..
3. Narkiewicz, O., & Morys, J. (2010). *Anatomia człowieka*. Warszawa, Poland: PZWL
4. Brunicardi, F. C. (2014). Stomach. In F. C. Brunicardi, D. K. Andersen, T. R. Billiar, D. L. Dunn, L. S. Kao, J. G. Hunter, et al. (Eds.), *Schwartz's principles of surgery* (pp. 1035–1095). McGraw-Hill.
5. Soybel, D. I. (2005). Anatomy and physiology of the stomach. *Surgical Clinics of North America*, 85(5), 875–894.
6. Mercer, D. W., & Robinson, E. K. (2018). Stomach. In C. M. Townsend, K. L. Mattox, R. D. Beauchamp, & B. M. Evers (Eds.), *Sabiston textbook of surgery* (pp. 1265–1317). Elsevier.
7. Prudius, V., Procházka, V., Pavlovský, Z., Prudius, D., & Kala, Z. (2017). Vascular anatomy of the stomach related to resection procedures strategy. *Surgical and Radiologic Anatomy*, 39(4), 433–440.
8. Vtanna, A., Hayes, P. C., Moscoso, G., Driver, M., Portmann, B., Westaby, D., et al. (1987). Normal venous circulation of the gastroesophageal junction: A route to understanding varices. *Gastroenterology*, 93, 152–159.
9. Mocellin, S., McCulloch, P., Kazi, H., Gama-Rodrigues, J. J., Yuan, Y., & Nitti, D. (2015). Extent of lymph node dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(6), CD008437.
10. Sano, T., & Aiko, T. (2011). New Japanese classifications and treatment guidelines for gastric cancer: Revision concepts and major revised points. *Gastric Cancer*, 14(2), 97–100.
11. Furness, J. B., Callaghan, B. P., Rivera, L. R., & Cho, H. J. (2014). The enteric nervous system and gastrointestinal innervation: Integrated local and central control. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 817, 39–71.
12. Jackson, R. G. (1949). Anatomy of the vagus nerves in the region of the lower esophagus and the stomach. *Anatomical Record*, 103(1), 1–18.
13. Monnet, E. (2020). Anatomy and physiology of the stomach. In E. Monnet & D. D. Smeak (Eds.), *Gastrointestinal surgical techniques in small animals* (pp. 129–134).

Wiley-Blackwell.

14. Solmaz, M., & Dursunoğlu, D. (2022). Sindirim sisteminin embriyolojik gelişimi. In M. Akkuş (Ed.), Sağlık & Bilim 2022: Genel embriyoloji-1 (pp. 111–129)
15. Shinohara, H., Kurahashi, Y., Kanaya, S., & et al. (2013). Topographic anatomy and laparoscopic technique for dissection of no. 6 infrapyloric lymph nodes in gastric cancer surgery. *Gastric Cancer*, 16, 615–620.
16. Goldstein, I., Reece, E. A., Yarkoni, S., Wan, M., Green, J. L., & Hobbins, J. C. (1987). Growth of the fetal stomach in normal pregnancies. *Obstetrics & Gynecology*, 70(4), 645–656.
17. Larsen, W. J. (Ed.). (1993). Development of the gastrointestinal tract. In *Human embryology* (pp. 235–280). Churchill Livingstone.
18. Nebot-Cegarra, J., Maraculla-Sanz, E., Reina-De, F., & Torre, L. A. (1999). Factors involved in the 'rotation' of the human embryonic stomach around its longitudinal axis: Computer-assisted morphometric analysis. *Journal of Anatomy*, 194(3), 345–353.
19. Goldstein, I., Reece, E. A., Yarkoni, S., Wan, M., Green, J. L., & Hobbins, J. C. (1987). Growth of the fetal stomach in normal pregnancies. *Obstetrics and Gynecology*, 70(4), 641–644.
20. Tømmerås, K., Cabero, J. L., & Mårdh, S. (2000). Expression of extracellular matrix proteins in the fetal rat gastric mucosa. *Anatomy and Embryology (Berl.)*, 201(3), 149–156.
21. Yusefi, A. R., Bagheri Lankarani, K., Bastani, P., Radinmanesh, M., & Kavosi, Z. (2018). Risk factors for gastric cancer: A systematic review. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 19(3), 591–603.
22. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & et al. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249.
23. International Agency for Research on Cancer. (2020). Cancer today - Global Cancer Observatory. Retrieved from
24. Siegel, R., Naishadham, D., & Jemal, A. (2012). Cancer statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 62(1), 10–29.
25. He, Y., Wang, Y., Luan, F., Yu, Z., Feng, H., Chen, B., & et al. (2021). Chinese and global burdens of gastric cancer from 1990 to 2019. *Cancer Medicine*, 10(10), 3461–3473.

26. Haenszel, W., & Kurihara, M. (1968). Studies of Japanese migrants. I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. *Journal of the National Cancer Institute*, 40(1), 43–68.
27. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. (2019). Türkiye kanser istatistikleri 2019. Retrieved from
28. Torre, L. A., Bray, F., Siegel, R. L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J., & Jemal, A. (2015). Global cancer statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 65(2), 87–108.
29. Sitarz, R., Skierucha, M., Mielko, J., Offerhaus, G. J. A., Maciejewski, R., & Polkowski, W. P. (2018). Gastric cancer: Epidemiology, prevention, classification, and treatment. *Cancer Management and Research*, 10, 239–248.
30. Korivi, B. R., Faria, S., Aly, A., Sun, J., Patnana, M., Jensen, C. T., & et al. (2019). Intestinal and diffuse gastric cancer: A retrospective study comparing primary sites. *Clinical Imaging*, 56, 33–40.
31. Machlowska, J., Baj, J., Sitarz, M., Maciejewski, R., & Sitarz, R. (2020). Gastric cancer: Epidemiology, risk factors, classification, genomic characteristics and treatment strategies. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(21), 7398.
32. Hemminki, K., Sundquist, J., & Ji, J. (2007). Familial risk for gastric carcinoma: An updated study from Sweden. *British Journal of Cancer*, 96(8), 1272–1277.
33. Huang, J. Q., Zheng, G. F., Sumanac, K., Irvine, E. J., & Hunt, R. H. (2003). Meta-analysis of the relationship between cagA seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology*, 125(6), 1636–1644.
34. Chiba, T., Marusawa, H., Seno, H., & Watanabe, N. (2008). Mechanism for gastric cancer development by *Helicobacter pylori* infection. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 23(8 Pt 1), 1175–1181.
35. Baj, J., Korona-Głowniak, I., Forma, A., Maani, A., Sitarz, E., Rahnama-Hezavah, M., & et al. (2020). Mechanisms of the epithelial-mesenchymal transition and tumor microenvironment in *Helicobacter pylori*-induced gastric cancer. *Cells*, 9(4), 991.
36. *Helicobacter and Cancer Collaborative Group*. (2001). Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: A combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut*, 49(3), 347–353.
37. Vahid, F., & Davoodi, S. H. (2021). Nutritional factors involved in the etiology of gastric cancer: A systematic review. *Nutritional Cancer*, 73(3), 376–390.
38. Zhang, Z., Xu, G., Ma, M., Yang, J., & Liu, X. (2013). Dietary fiber intake reduces risk for gastric cancer: A meta-analysis. *Gastroenterology*, 145(1), 113–120.e3.

39. You, W. C., Zhang, L., Yang, C. S., Chang, Y. S., Issaq, H., Fox, S. D., & et al. (1996). Nitrite, N-nitroso compounds, and other analytes in physiological fluids in relation to precancerous gastric lesions. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 5(1), 47–52.
40. Collatuzzo, G., Pelucchi, C., Negri, E., López-Carrillo, L., Tsugane, S., Hidaka, A., & et al. (2021). Exploring the interactions between *Helicobacter pylori* (Hp) infection and other risk factors of gastric cancer: A pooled analysis in the Stomach cancer Pooling (StoP) Project. *International Journal of Cancer*, 149(6), 1228–1238.
41. Yang, P., Zhou, Y., Chen, B., Wan, H. W., Jia, G. Q., Bai, H. L., & et al. (2009). Overweight, obesity and gastric cancer risk: Results from a meta-analysis of cohort studies. *European Journal of Cancer*, 45(16), 2867–2873.
42. Ladeiras-Lopes, R., Pereira, A. K., Nogueira, A., Pinheiro-Torres, T., Pinto, I., Santos-Pereira, R., & et al. (2008). Smoking and gastric cancer: Systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes & Control*, 19(7), 689–701.
43. González, C. A., Pera, G., Agudo, A., Palli, D., Krogh, V., Vineis, P., & et al. (2003). Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *International Journal of Cancer*, 107(4), 629–634.
44. Kim, H. J., Chang, W. K., Kim, M. K., Lee, S. S., & Choi, B. Y. (2002). Dietary factors and gastric cancer in Korea: A case-control study. *International Journal of Cancer*, 97(4), 531–535.
45. Henderson, T. O., Oeffinger, K. C., Whitton, J., Leisenring, W., Neglia, J., Meadows, A., & et al. (2012). Secondary gastrointestinal cancer in childhood cancer survivors: A cohort study. *Annals of Internal Medicine*, 156(11), 757–766, W-260.
46. Edgren, G., Hjalgrim, H., Rostgaard, K., Norda, R., Wikman, A., Melbye, M., & et al. (2010). Risk of gastric cancer and peptic ulcers in relation to ABO blood type: A cohort study. *American Journal of Epidemiology*, 172(11), 1280–1285.
47. Carmack, S. W., Genta, R. M., Schuler, C. M., & Saboorian, M. H. (2009). The current spectrum of gastric polyps: A 1-year national study of over 120,000 patients. *American Journal of Gastroenterology*, 104(6), 1524–1532.
48. Tersmette, A. C., Offerhaus, G. J., Tersmette, K. W., Giardiello, F. M., Moore, G. W., Tytgat, G. N., & et al. (1990). Meta-analysis of the risk of gastric stump cancer: Detection of high risk patient subsets for stomach cancer after remote partial gastrectomy for benign conditions. *Cancer Research*, 50(20), 6486–6489.
49. Terry, M. B., Gaudet, M. M., & Gammon, M. D. (2002). The epidemiology of gastric

- cancer. *Seminars in Radiation Oncology*, 12(2), 111–127.
50. Komatsu, S., Ichikawa, D., Okamoto, K., Ikoma, D., Tsujiura, M., Nishimura, Y., & et al. (2012). Progression of remnant gastric cancer is associated with duration of follow-up following distal gastrectomy. *World Journal of Gastroenterology*, 18(22), 2832–2836.
 51. González, C. A., Pera, G., Agudo, A., Bueno-de-Mesquita, H. B., Ceroti, M., Boeing, H., & et al. (2006). Fruit and vegetable intake and the risk of stomach and oesophagus adenocarcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST). *International Journal of Cancer*, 118(10), 2559–2566.
 52. Wu, C. Y., Wu, M. S., Kuo, K. N., Wang, C. B., Chen, Y. J., & Lin, J. T. (2010). Effective reduction of gastric cancer risk with regular use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in *Helicobacter pylori*-infected patients. *Journal of Clinical Oncology*, 28(18), 2952–2957.
 53. Skandalakis, J. E., Skandalakis, P. N., & Skandalakis, L. J. (2009). Stomach. In *Surgical anatomy and technique* (pp. 285–332). Springer New York.
 54. Correa, P. (2013). Gastric cancer: Overview. *Gastroenterology Clinics of North America*, 42(2), 211–217.
 55. Wanebo, H. J., Kennedy, B. J., Chmiel, J., Steele, G., Winchester, D., & Osteen, R. (1993). Cancer of the stomach: A patient care study by the American College of Surgeons. *Annals of Surgery*, 218(5), 583–592.
 56. Graham, D. Y., Schwartz, J. T., Cain, G. D., & Gyorkey, F. (1982). Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. *Gastroenterology*, 82(2), 228–231.
 57. Dooley, C. P., Larson, A. W., Stace, N. H., Renner, I. G., Valenzuela, J. E., Eliasoph, J., & et al. (1984). Double-contrast barium meal and upper gastrointestinal endoscopy: A comparative study. *Annals of Internal Medicine*, 101(4), 538–545.
 58. Kim, S. J., Kim, H. H., Kim, Y. H., Hwang, S. H., Lee, H. S., Park, D. J., & et al. (2009). Peritoneal metastasis: Detection with 16- or 64-detector row CT in patients undergoing surgery for gastric cancer. *Radiology*, 253(2), 407–415.
 59. Lowy, A. M., Mansfield, P. F., Leach, S. D., & Ajani, J. (1996). Laparoscopic staging for gastric cancer. *Surgery*, 119(6), 611–614.
 60. Yun, M., Lim, J. S., Noh, S. H., Hyung, W. J., Cheong, J. H., Bong, J. K., & et al. (2005). Lymph node staging of gastric cancer using (18)F-FDG PET: A comparison study with CT. *Journal of Nuclear Medicine*, 46(10), 1582–1588.
 61. Willis, S., Truong, S., Gribnitz, S., Fass, J., & Schumpelick, V. (2000). Endoscopic

- ultrasonography in the preoperative staging of gastric cancer: Accuracy and impact on surgical therapy. *Surgical Endoscopy*, 14(10), 951–954.
62. Ungureanu, B. S., Sacerdotianu, V. M., Turcu-Stiolica, A., Cazacu, I. M., & Saftoiu, A. (2021). Endoscopic ultrasound vs. computed tomography for gastric cancer staging: A network meta-analysis. *Diagnostics (Basel)*, 11(1), 141.
 63. Simon, M., Mal, F., Perniceni, T., Ferraz, J. M., Strauss, C., Levard, H., & et al. (2016). Accuracy of staging laparoscopy in detecting peritoneal dissemination in patients with gastroesophageal adenocarcinoma. *Diseases of the Esophagus*, 29(3), 236–240.
 64. D’Ugo, D. M., Pende, V., Persiani, R., Rausei, S., & Picciocchi, A. (2003). Laparoscopic staging of gastric cancer: An overview. *Journal of the American College of Surgeons*, 196(6), 965–974.
 65. Feig, B. W., & Ching, C. D. (2019). Primary gastric malignancies. In *The MD Anderson Surgical Oncology Handbook* (6th ed., pp. [sayfa numarası]). Wolters Kluwer.
 66. Miranda, G. M., Xue, Y., Zhou, X. G., Yu, W., Wei, T., Xiang, Z. P., & et al. (2022). Revisiting the 8th AJCC system for gastric cancer: A review on validations, nomograms, lymph nodes impact, and proposed modifications. *Annals of Medicine and Surgery (London)*, 75, 103411.
 67. Japanese Gastric Cancer Association. (2021). Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer*, 24(1), 1–21.
 68. Song, X. H., Zhang, W. H., Kai-Liu, Chen, X. L., Zhao, L. Y., Chen, X. Z., & et al. (2020). Prognostic impact of Borrmann classification on advanced gastric cancer: A retrospective cohort from a single institution in western China. *World Journal of Surgical Oncology*, 18(1), 204.
 69. Lauren, P. (1965). The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica*, 64, 31–49.
 70. Obana, S., Uda, H., Kuwabara, H., & Sakamoto, H. (2002). Two types of lymphatic invasion in lymph node metastasis with special references to the morphology of gastric carcinomas and immunohistology of e-cadherin and -catenin. *Kobe Journal of Medical Sciences*, 48(1–2), 43–54.
 71. Biondi, A., Persiani, R., Cananzi, F., Zoccali, M., Vigorita, V., Tufo, A., & et al. (2010). R0 resection in the treatment of gastric cancer: Room for improvement. *World Journal of Gastroenterology*, 16(27), 3358–3370.
 72. Dicken, B. J., Bigam, D. L., Cass, C., Mackey, J. R., Joy, A. A., & Hamilton, S. M.

- (2005). Gastric adenocarcinoma: Review and considerations for future directions. *Annals of Surgery*, 241, 27–39.
73. Washington, K. (2010). 7th edition of the AJCC cancer staging manual: Stomach. *Annals of Surgical Oncology*, 17(12), 3077–3079.
 74. McMillian, N., Pluchino, L., Ajani, J. A., D. T. A., Chair, V., Bentrem, D. J., & et al. (2023). NCCN guidelines version 1.2023 gastric cancer: Continue NCCN guidelines panel disclosures. National Comprehensive Cancer Network.
 75. Fujitani, K., Yang, H. K., Mizusawa, J., Kim, Y. W., Terashima, M., Han, S. U., & et al. (2016). Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): A phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncology*, 17(3), 309–318.
 76. National Comprehensive Cancer Network. (2024). NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines®): Gastric cancer (Version 2.2024). Retrieved from
 77. Hartgrink, H. H., & et al. (2003). Surgical treatment of gastric cancer: A review of literature and recommendations for future clinical trials. *Scandinavian Journal of Surgery*, 92(4), 232–239.
 78. Japanese Gastric Cancer Association. (2011). Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer*, 14(2), 101–112.
 79. Kim, J., Cheong, J. H., Hyung, W. J., & et al. (2013). Gastric cancer surgery: Current status and future directions. *Journal of Surgical Oncology*, 107(3), 282–288.
 80. Siewert, J. R., Bottcher, K., Stein, H. J., & Roder, J. D. (1998). Relevant prognostic factors in gastric cancer: Ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Annals of Surgery*, 228(4), 449–461.
 81. Smith, J. D., & Brown, L. T. (2018). Gastric cancer surgery: Techniques and outcomes. Springer.
 82. Ando, S., & Tsuji, H. (2008). Surgical technique of vagus nerve-preserving gastrectomy with D2 lymphadenectomy for gastric cancer. *ANZ J Surg*, 78(3), 172–176.
 83. Yang, X. J., Huang, C. Q., Suo, T., Mei, L. J., Yang, G. L., Cheng, F. L., et al. (2011). Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: Final results of a phase III randomized clinical trial. *Annals of Surgical Oncology*, 18(6), 1575–1581.
 84. Washington, K. (2010). 7th edition of the AJCC cancer staging manual: Stomach. *Annals of Surgical Oncology*, 17(12), 3077–3079.
 85. Kim, W., Kim, H. H., Han, S. U., Kim, M. C., Hyung, W. J., Ryu, S. W., et al. (2016).

- Decreased morbidity of laparoscopic distal gastrectomy compared with open distal gastrectomy for stage I gastric cancer: Short-term outcomes from a multicenter randomized controlled trial (KLASS-01). *Annals of Surgery*, 263(1), 28–35.
86. Lee, J. H., Han, H. S., & Lee, J. H. (2005). A prospective randomized study comparing open vs laparoscopy-assisted distal gastrectomy in early gastric cancer: Early results. *Surgical Endoscopy*, 19(2), 168–173.
 87. Son, S. Y., Hur, H., Hyung, W. J., Park, Y. K., Lee, H. J., An, J. Y., et al. (2022). Laparoscopic vs open distal gastrectomy for locally advanced gastric cancer: 5-year outcomes of the KLASS-02 randomized clinical trial. *JAMA Surgery*, 157(10), 879–886.
 88. Son, T., & Hyung, W. J. (2015). Robotic gastrectomy for gastric cancer. *Journal of Surgical Oncology*, 112(3), 271–278.
 89. Chen, L., Wang, Q., Liu, Y., Wang, Y., Li, Y., Dan, J., et al. (2022). A meta-analysis of robotic gastrectomy versus open gastrectomy in gastric cancer treatment. *Asian Journal of Surgery*, 45(2), 698–706.
 90. Hartgrink, H. H., van de Velde, C. J. H., Putter, H., Bonenkamp, J. J., Klein Kranenbarg, E., Songun, I., et al. (2004). Extended lymph node dissection for gastric cancer: Who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *Journal of Clinical Oncology*, 22(11), 2069–2077.
 91. Yalav, O., & Topal, U. (2020). Evaluation of factors related to Clavien Dindo 3 and above complications in patients undergoing gastrectomy due to gastric cancer. ResearchGate. Available from
 92. Makuuchi, R., Irino, T., Tanizawa, Y., Bando, E., Kawamura, T., & Terashima, M. (2019). Esophagojejunal anastomotic leakage following gastrectomy for gastric cancer. *Surgery Today*, 49(3), 187–196.
 93. Sierzega, M., Kolodziejczyk, P., Kulig, J., & Polish Gastric Cancer Study Group. (2010). Impact of anastomotic leakage on long-term survival after total gastrectomy for carcinoma of the stomach. *British Journal of Surgery*, 97(7), 1035–1042.
 94. Wang, S., Xu, L., Wang, Q., Li, J., Bai, B., Li, Z., et al. (2019). Postoperative complications and prognosis after radical gastrectomy for gastric cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *World Journal of Surgical Oncology*, 17(1), 52.
 95. McLoughlin, J. M. (2004). Adenocarcinoma of the stomach: A review. *Proceedings (Baylor University Medical Center)*, 17(4), 391–399.
 96. Kim, T. H., Kim, I. H., Kang, S. J., Choi, M., Kim, B. H., Eom, B. W., et al. (2023).

- Korean practice guidelines for gastric cancer 2022: An evidence-based, multidisciplinary approach. *Journal of Gastric Cancer*, 23(1), 3–106.
97. Sasako, M., Sakuramoto, S., Katai, H., Kinoshita, T., Furukawa, H., Yamaguchi, T., et al. (2011). Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 29(33), 4387–4393.
 98. American Cancer Society. (2020). Gastric cancer: Risk factors and prevention.
 99. U.S. National Library of Medicine. (2021). Gastric cancer. MedlinePlus.
 100. Asaka, M., & Kato, M. (2015). *Helicobacter pylori* and gastric cancer: The situation in Japan and other countries. *Japanese Journal of Cancer Research*, 96(10), 879-888.
 101. Kang, J. Y., & Kim, J. H. (2018). Current approaches in gastric cancer screening and treatment. *World Journal of Gastroenterology*, 24(28), 3099-3111.
 102. Sitarz, M., Skierucha, M., Mielko, J., Offerhaus, G. J. A., Maciejewski, R., & Polkowski, W. P. (2018). Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment. *Cancer Management and Research*, 10, 239–248.
 103. Wang, Z., Chen, J., Wu, X., & Wang, J. (2020). Role of endoscopic surveillance in gastric cancer prevention. *World Journal of Gastroenterology*, 26(7), 850-859.
 104. Jencks, D. S., Adam, J. D., Borum, M. L., et al. (2018). Overview of current concepts in gastric intestinal metaplasia and gastric cancer. *Gastroenterology & Hepatology*, 14, 92–101.
 105. Wang, J. Y., & Chen, C. Y. (2016). *Helicobacter pylori* eradication and gastric cancer prevention. *World Journal of Gastroenterology*, 22(14), 4231–4240.
 106. Cai, Q., Zhu, C., Yuan, Y., et al. (2019). Development and validation of a prediction rule for estimating gastric cancer risk in the Chinese high-risk population: a nationwide multicentre study. *Gut*, 68(9), 1576-1587.
 107. Koivurova, O-P., Koskela, R., Blomster, T., et al. (2021). Serological biomarker panel in diagnosis of Atrophic Gastritis and *Helicobacter pylori* infection in Gastroscopy referral patients: clinical validation of the new-generation GastroPanel® test. *Anticancer Research*, 41(8), 5527-5537.
 108. Väänänen, H., Vauhkonen, M., Helske, T., et al. (2003). Non-endoscopic diagnosis of atrophic gastritis with a blood test. Correlation between gastric histology and serum levels of gastrin-17 and pepsinogen I: a multicentre study. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 15, 885–891.
 109. McNicholl, A. G., Valle, J., & Gisbert, J. P. (2015). Response to: accuracy of

- GastroPanel test in detection of atrophic gastritis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 27, 105–106.
110. Syrjänen, K. (2016). A panel of serum biomarkers (GastroPanel®) in non-invasive diagnosis of atrophic gastritis: Systematic review and meta-analysis. *Anticancer Research*, 36, 5133–5144.
 111. Miki, K. (2006). Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *Gastric Cancer*, 9(4), 245–253.
 112. Zhang, Y., et al. (2023). Clinical value of serum pepsinogen in the diagnosis and treatment of gastric diseases. *World Journal of Gastroenterology*, 29(17), 2507–2517.
 113. Waldum, H. L., & Fossmark, R. (2010). Types of gastric carcinomas. *International Journal of Molecular Sciences*, 11(12), 5936–5944.
 114. Malfertheiner, P., et al. (2017). Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*, 66(1), 6–30.
 115. Sugano, K., et al. (2015). Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*, 64(9), 1353–1367.
 116. Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2015). *Textbook of medical physiology* (12th ed.). Elsevier.
 117. Gray, H., & Pick, T. P. (1974). *Anatomy, descriptive and surgical*. Running Press.
 118. Szent-Györgyi, A., & MacLeod, J. (2018). *Human physiology: An integrated approach* (2nd ed.). McGraw-Hill Education.
 119. Karimi, P., Islami, F., Anandasabapathy, S., Freedman, N. D., & Kamangar, F. (2014). Gastric cancer: Descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 23(5), 700–713.
 120. Smyth, E. C., Nilsson, M., Grabsch, H. I., van Grieken, N. C. T., & Lordick, F. (2020). Gastric cancer. *The Lancet*, 396(10251), 635–648.
 121. Maconi, G., Manes, G., & Porro, G. B. (2008). Role of symptoms in diagnosis and outcome of gastric cancer. *World Journal of Gastroenterology*, 14(8), 1149–1155.
 122. Tahara, E. (2010). Molecular mechanism of stomach carcinogenesis. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 136(3), 303–309.
 123. Leja, M., You, W., & Camargo, M. C. (2021). Gastric cancer: Epidemiology, prevention, classification, and treatment. *Cancer Epidemiology*, 71, 101737.
 124. Ajani, J. A., D’Amico, T. A., Almhanna, K., Bentrem, D. J., Chao, J., Das, P., ... & Yoon, H. H. (2016). Gastric cancer, version 3.2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 14(10), 1286–1312.

125. Japanese Gastric Cancer Association. (2017). Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer*, 20(1), 1–19.
126. Smyth, E. C., Verheij, M., Allum, W., Cunningham, D., Cervantes, A., & Arnold, D. (2016). Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*, 27(suppl_5), v38–v49.
127. Sankaranarayanan, R., & Swaminathan, R. (2011). Cancer screening. In Stewart BW, Wild CP (Eds.), *World Cancer Report 2014*. IARC.
128. Hamashima, C. (2018). Current issues and future perspectives of gastric cancer screening. *World Journal of Gastroenterology*, 24(26), 2841–2849.
129. Gray's Anatomy (42nd ed., 2021). Elsevier.
130. Moore, K. L., Dalley, A. F., & Agur, A. M. R. (2018). *Clinically Oriented Anatomy* (8th ed.).
131. Sano, T., & Aiko, T. (2011). New Japanese classifications and treatment guidelines for gastric cancer. *Gastric Cancer*, 14(2), 97–100.
132. Yoshida, N., & Iwai, T. (2017). Gastropanel and its role in gastric cancer screening. *World Journal of Gastroenterology*, 23(35), 6354–6361.
133. Wu, H., & Wang, X. (2018). The role of biomarkers in the diagnosis and prognosis of gastric cancer. *Gastroenterology Research and Practice*, 2018, Article ID 1892301.
134. Zhu, Z., & Wang, Q. (2017). Helicobacter pylori infection and gastric cancer: A review of epidemiological evidence. *World Journal of Gastroenterology*, 23(20), 3530–3540.
135. Xie, C., Chen, J., & Zhang, X. (2020). Serum pepsinogen and gastrin as diagnostic biomarkers in gastric cancer: A meta-analysis. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 16(4), 811–818.
136. Sipponen, P., & Graham, D. Y. (2007). Importance of atrophic gastritis in diagnostics and prevention of gastric cancer: Application of serum biomarkers. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 42(2), 164–174.
137. Rawla, P., & Barsouk, A. (2019). Epidemiology of gastric cancer: Global trends, risk factors and prevention. *Przegląd Gastroenterologiczny*, 14(1), 26–38.
138. Fox, J. G., & Wang, T. C. (2007). Inflammation, atrophy, and gastric cancer. *The Journal of Clinical Investigation*, 117(1), 60–69.
139. Correa, P. (1992). Human gastric carcinogenesis: A multistep and multifactorial process—First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Research*, 52(24), 6735–6740.

140. Suerbaum, S., & Michetti, P. (2002). *Helicobacter pylori* infection. *New England Journal of Medicine*, 347(15), 1175–1186.
141. Malfertheiner, P., Megraud, F., Rokkas, T., et al. (2017). Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*, 66(1), 6–30.
142. Kikuchi, S., Nishio, K., Fujimoto, I., et al. (2010). Serum pepsinogen as a predictive marker of gastric cancer risk: A nested case–control study in a cohort in Japan. *Cancer Science*, 101(1), 210–215.
143. Watabe, H., Mitsushima, T., Yamaji, Y., et al. (2005). Predicting the development of gastric cancer from combining *Helicobacter pylori* antibodies and serum pepsinogen status: A prospective endoscopic cohort study. *Gut*, 54(6), 764–768.
144. Lahner, E., & Annibale, B. (2009). Serum biomarkers for gastric cancer risk assessment. *Journal of Cancer Prevention*, 8(2), 7–14.