Mide Kanseri

Prof. Dr. Mehmet Bektaş

Gastrik tümör

- **Tümör:** Mide de yer kaplayan her hangi bir kitleye denir.
  - Benign
  - Malign

Mide tümörlerinin sınıflaması (histopatolojik sınıflama)

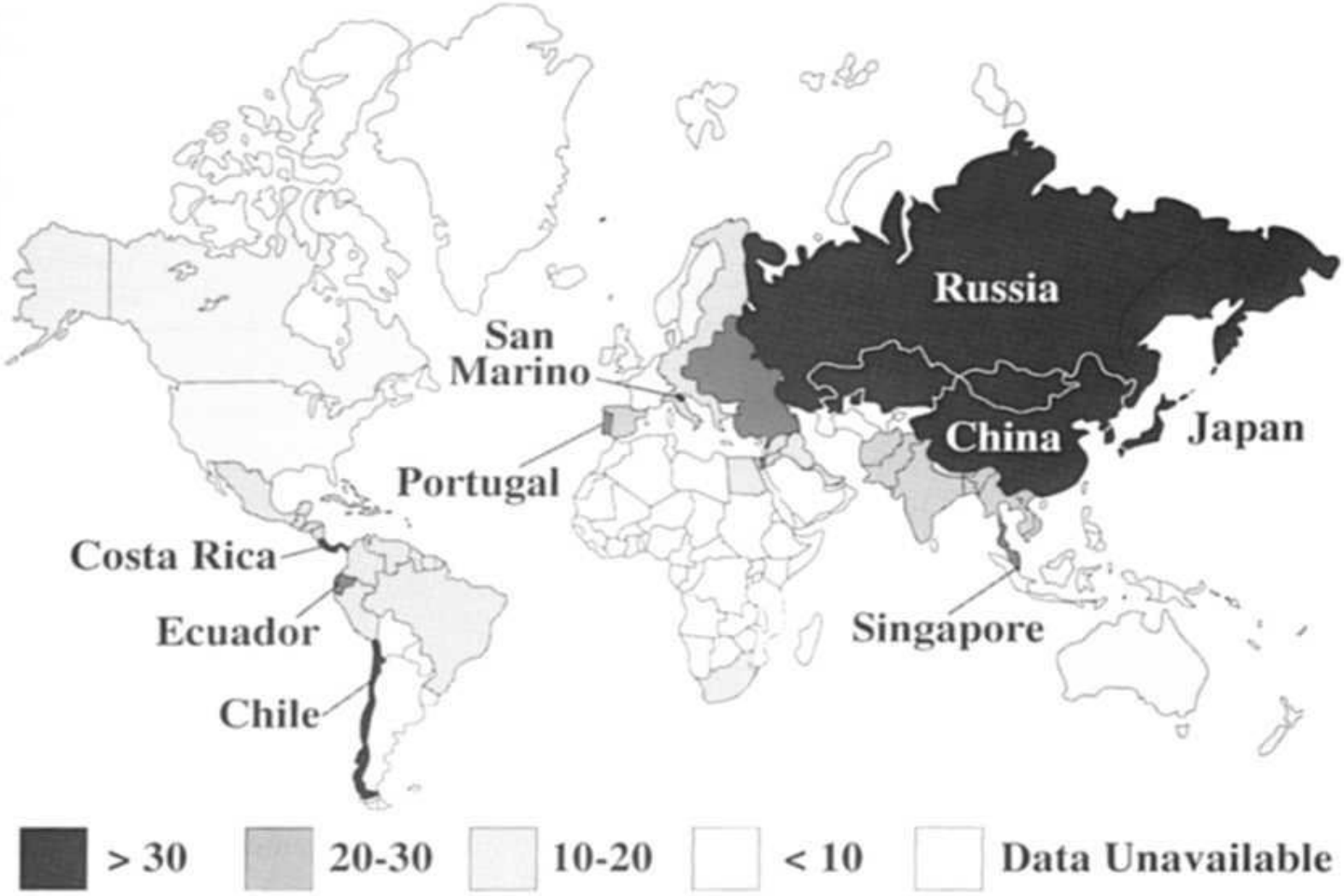
Histoloji	%
Adenokanser	90-95
Lenfoma	5
Stromal tümör	2
Karsinoid Tümör	<1
Metastaz	<1
Adenoskuamoz/Skuamoz	<1
Diğer	<1

Adenokanser (epidemiyoloji)

- Yeni tanı konan kanserlerin %9.9'u
- **Yaş:** 50 yaş üzerinde sık (ortalama yaş: 65-75)
  - Genç yaş
    - K/E: 1/1
    - A kan grubu
    - Aile öyküsü
    - Diffüz tip
- **Cinsiyet**: Erkek/kadın: 2/1
- **Yerleşim :**
  - % 35: Antrum, pilor
  - % 15 Korpus, fundus
  - % 50 Kardia

Epidemiyoloji

Mide kanserinin coğrafik dağılımı

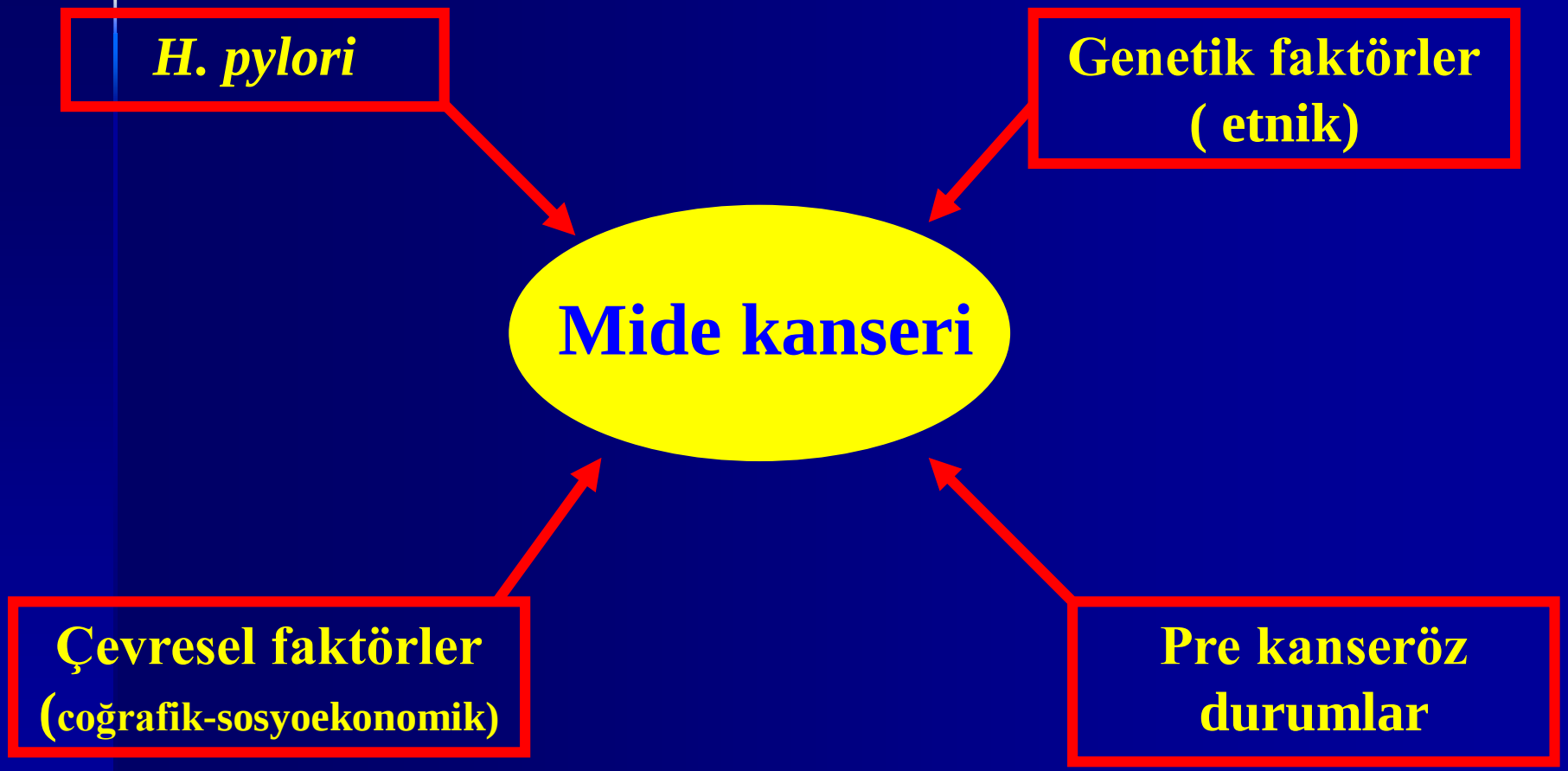


İNSİDANS (n:11.255)

- TC Sağlık Bakanlığı, Kanser Savaş Dairesi, 2000 yılı verileri

	Toplam	Kadın	Erkek
1. Sıra	Akciğer (%11.3)	Meme (%9.4)	Akciğer (%20.4)
2. Sıra	Meme (%4.8)	Mide (%5.2)	Mide (%2.7)
3. Sıra	Mide (%4)	Akciğer (%2)	Kolon (%2.1)

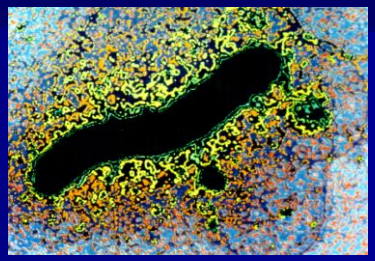
Mide kanserinde etiyolojik faktörler



Çevresel faktörler
(*H. Pylori* infeksiyonu)

Epidemiyolojik çalışmalar

RF: 2.8~6 kat



Tip I Karsinojen (1994)

Attributable risk % 50~73

Mide kanseri

Hayvan modeli (Mongolian gerbil)

Honda et al . 1998
Watanabe et al. 1998

Çevresel faktörler (diyet)

- **Tuz /tuzla korunmuş yiyecekler**
  - Fazla tuz mide mukozasında hasar yaparak proliferasyon ve karsinogenezi artırır.
    - Son 50 yılda mide kanserinin azalmasının nedeni: buzdolaplarının yaygın kullanımı (sebze meyve / tuza ihtiyaç duymama/ taze yemek yeme)
  - H pylori+ tuz : aditif etki yapar.

- **Nitroso bileşikleri:** NO içeren gruplardır (diyet, sigara ve diğer çevresel maddelerde var).
  - Diyetle alınan nitratlar mideden emilir saliva ile sekrete edilirek ağızdaki bakteriler tarafından kullanılır.
  - Nitritler: aminler, amidler gibi nitrozo bileşikleriyle etkileşir.
    - Yüksek pH gastrik nitritler artar.

2015 WHO:İşlenmiş etler Grup 1 karsinojen kabul edilmiştir.
(Sosis, salam, sucuk, bacon, ham…)
Grup 1 karsinojen: sigara, alkol, asbest, H pylori

Çevresel faktörler (diyet)

- **Fiber/ sebze ve meyve:** Koruyucu etki(Kuzey amerikada: %40 azaltır)
- **Obezite:** BMI: 25 üzeri mide kanseri riski artar.
- **Sigara:** Artırır (1.53 kat)
- **Mesleki maruziyet:** Metal sanayinde çalışanlar
- **NSAİ:** Koruyucu
- **EBV: A**rtırır (Korede yapılan çalışmada mide kanser hücrelerinde %13, kontrol grubunda: %0)
- **Alkol:?**
- **Düşük sosyoekonomik durum**: Distal mide kanserini 2 kat artırır.
- **Gastrik cerrahi varlığı**: Billroth II >Billroth I'e göre fazla
  - Alkalen safra ve pankreatik sıvı reflüsü
- **Abdominal RT :** artırır.
- **Üreme hormonları**: Kadınlarda koruyucu

Konakla igili faktörler

- **Kan grubu:**
  - A grubunda 0 ve B'ye göre %20 daha fazla
- **Aile hikayesi:** Mide kanserleri sporodik görülür.
  - %10'unda aile hikayesi var.
  - Gerçek herediter mide kanserleri: %1-3
    - HDGC (herediter diffüz mide kanseri): CDH1 gen mut.
    - GAPPS (adenokanser ve proksimal polipozis sendromu)
    - FIGC: Familyal intertinal gastrik kanser:
    - Diğerleri: FAP, Lynch sendromu, Li-fraumeni send, peutz Jeghers sen. Juvenil polipozis…

Genetik polimorfizmler

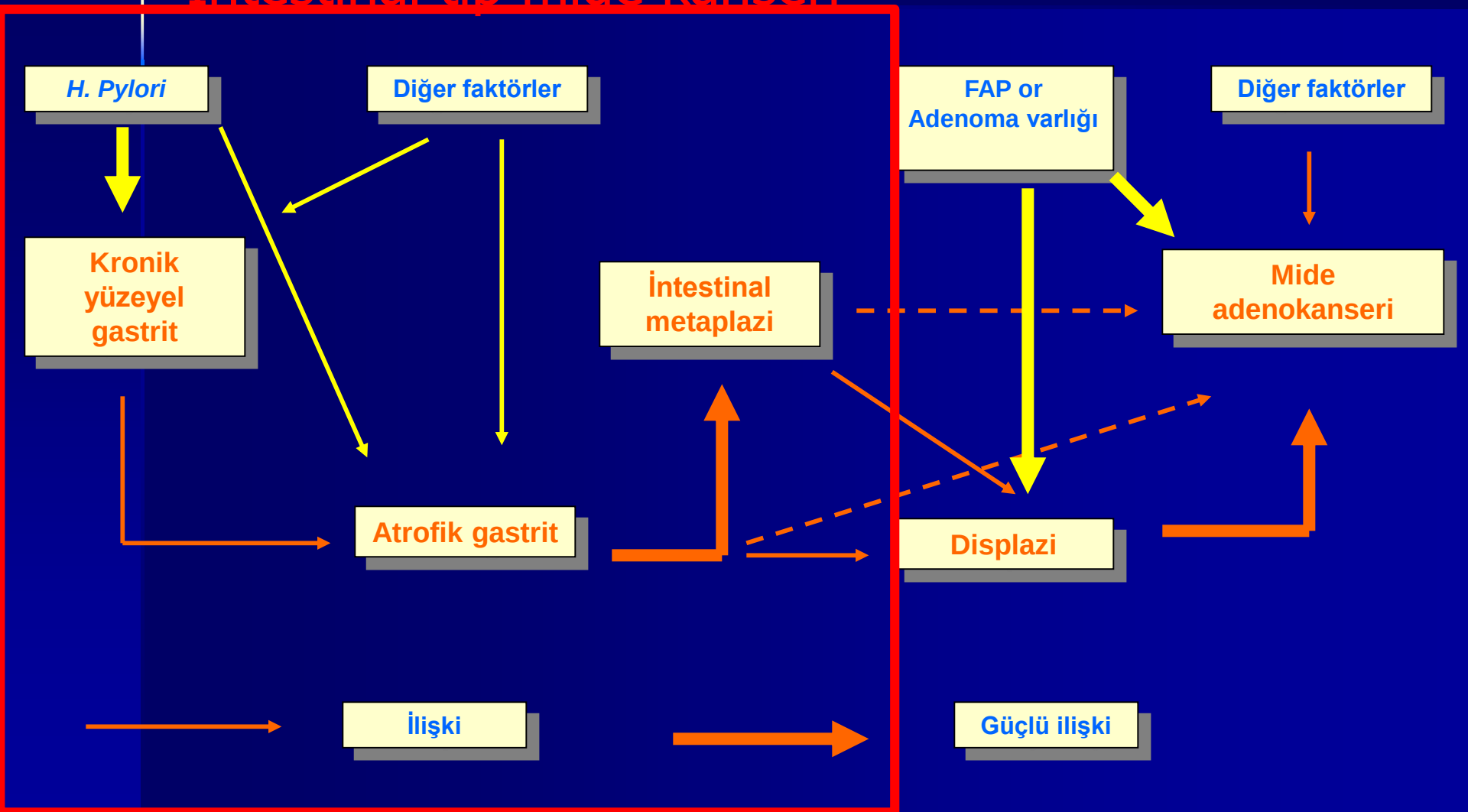
- ✓Interlokin 1 beta (IL-1B) polimorfizmi
- ✓Interlokin 1 (IL-1) reseptör antagonisti gen (IL-1RN2/2)
- ✓İnterferon gama :H pylori enfeksiyonunda temel rol oynar.
- ✓IFNGR-1 geni:
- ✓MTHF polimorfizmi
- ✓ p53 germ line mutasyonu (Li-Fraumeni syndrome)
- ✓ E-cadherin değişiklikler

Mide kanserinde Moleküler biyoloji:

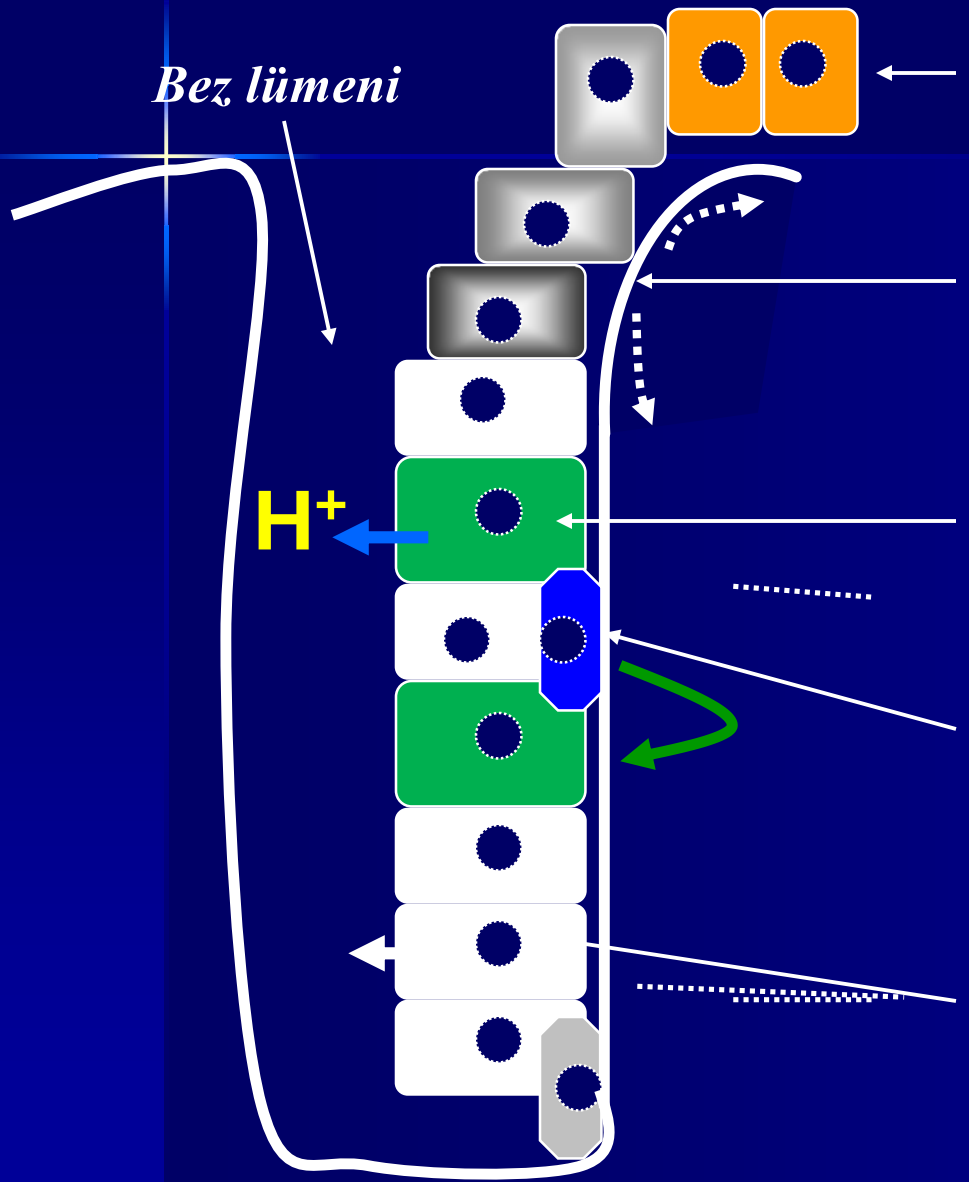
- **Erken genetik değişiklikler**
- - DNA mismatch repair gen mutasyonu
- - Telomeraz aktivitesi
- - P53 mutasyonu (displaziden karsinoma geçiş/apopitoz)
- **İleri dönem değişiklikler**
- - Epidermal growth faktörün aşırı ekspresyonu
- - Onkojen aktivasyonu

Mide adenokanserine ilerleme nasıl oluyor.

Intestinal tip mide kanseri



Mide korpus yerleşimli hücreler



Yüzeyel epitel hücreler – *protektif rol oynar*

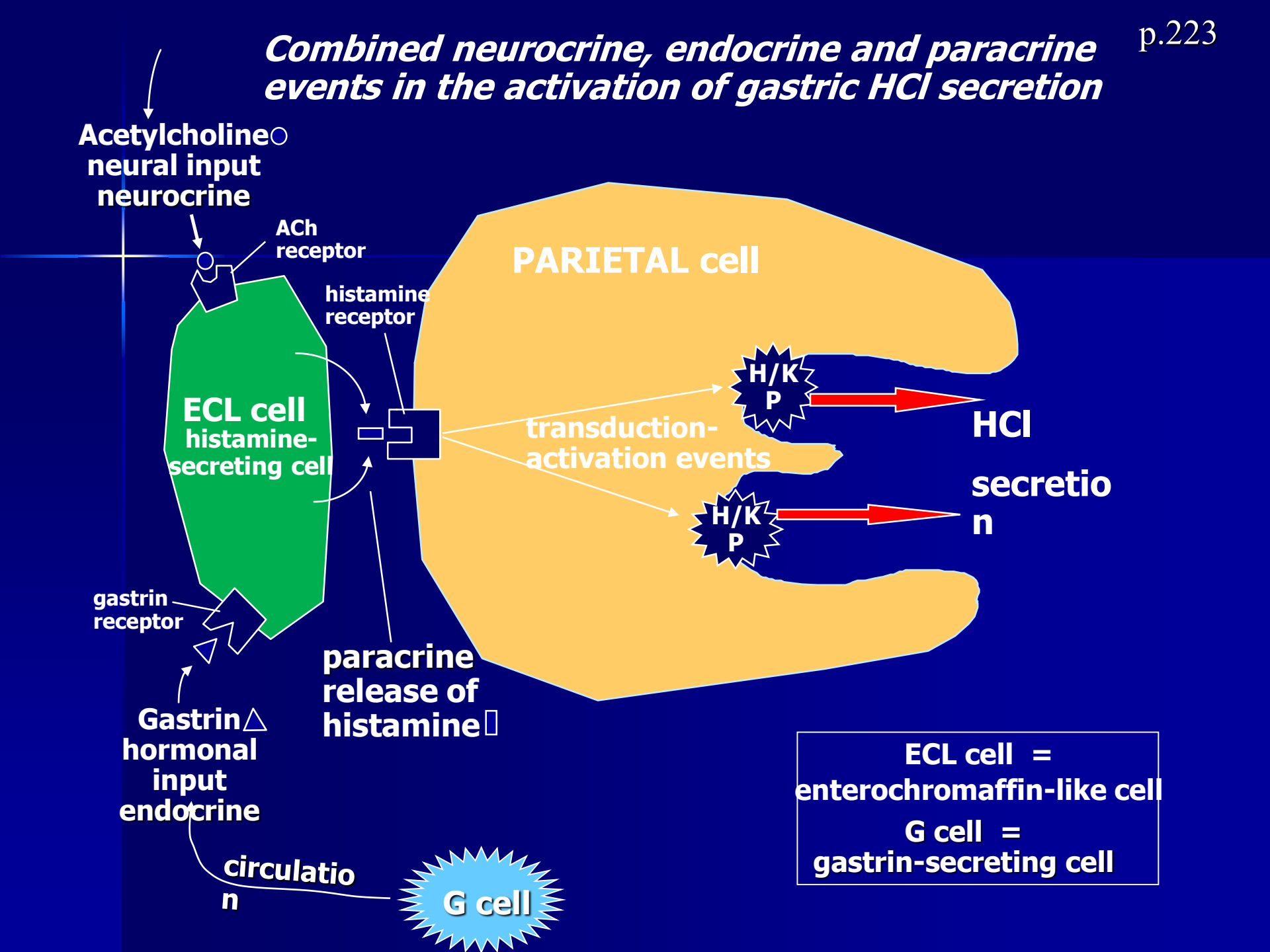
Prolifere olan hücreler

Pariatel Hücre - *Lümene asit sekrete eder*

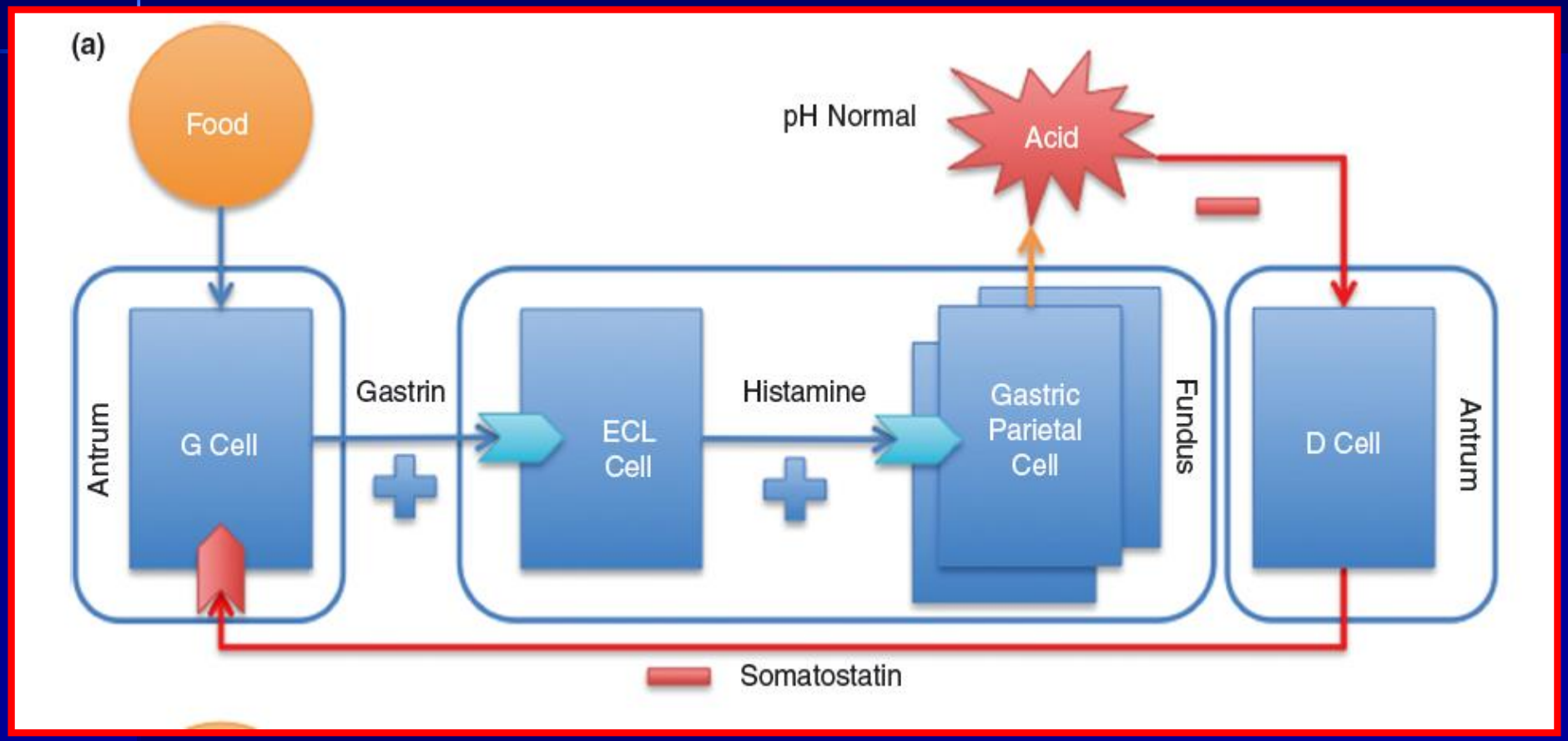
Enterochromaffin-like cell (ECL) – h*istamin sekrete eder.*

Chief hücreler - lümene pepsinojen sekrete eder.

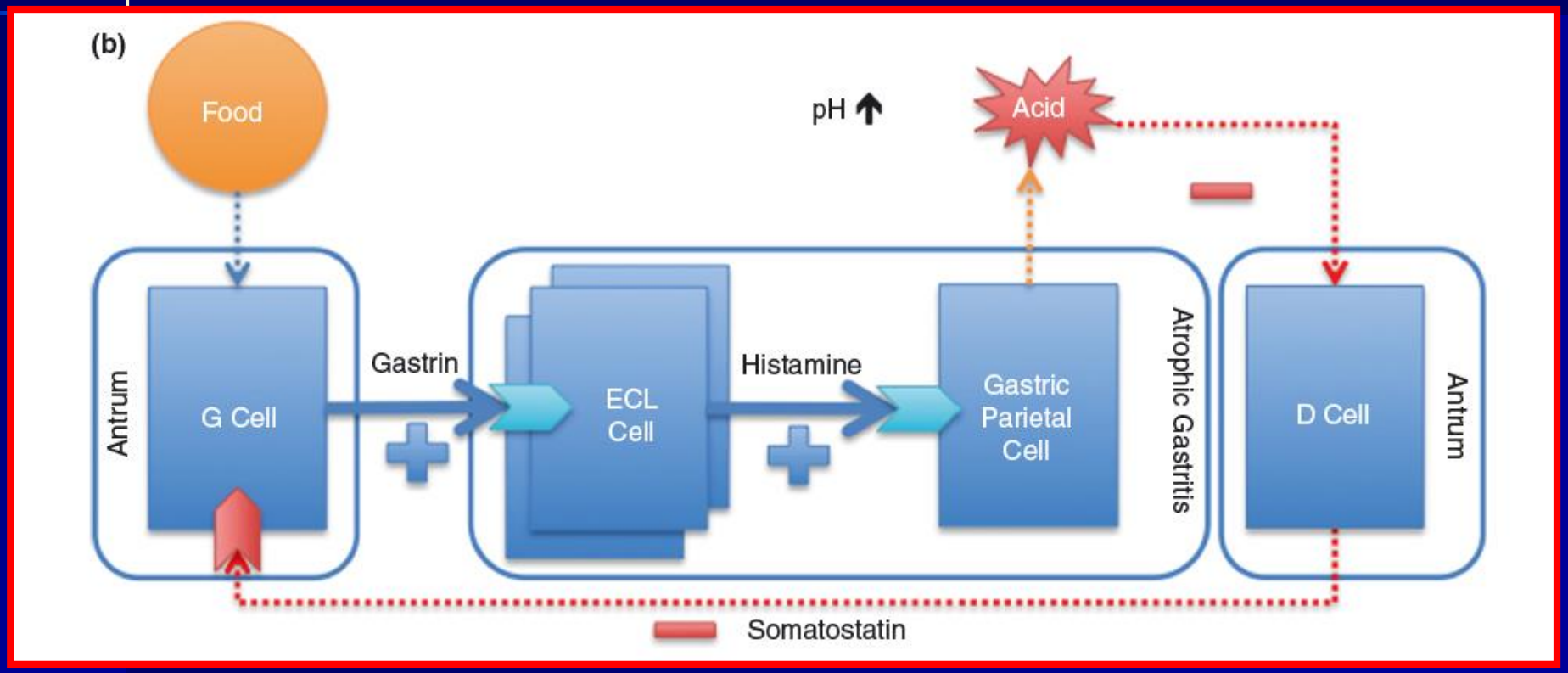
Combined neurocrine, endocrine and paracrine events in the activation of gastric HCl secretion



Normal Mide asit sekresyonu



Atrofik gastritde durum nedir?



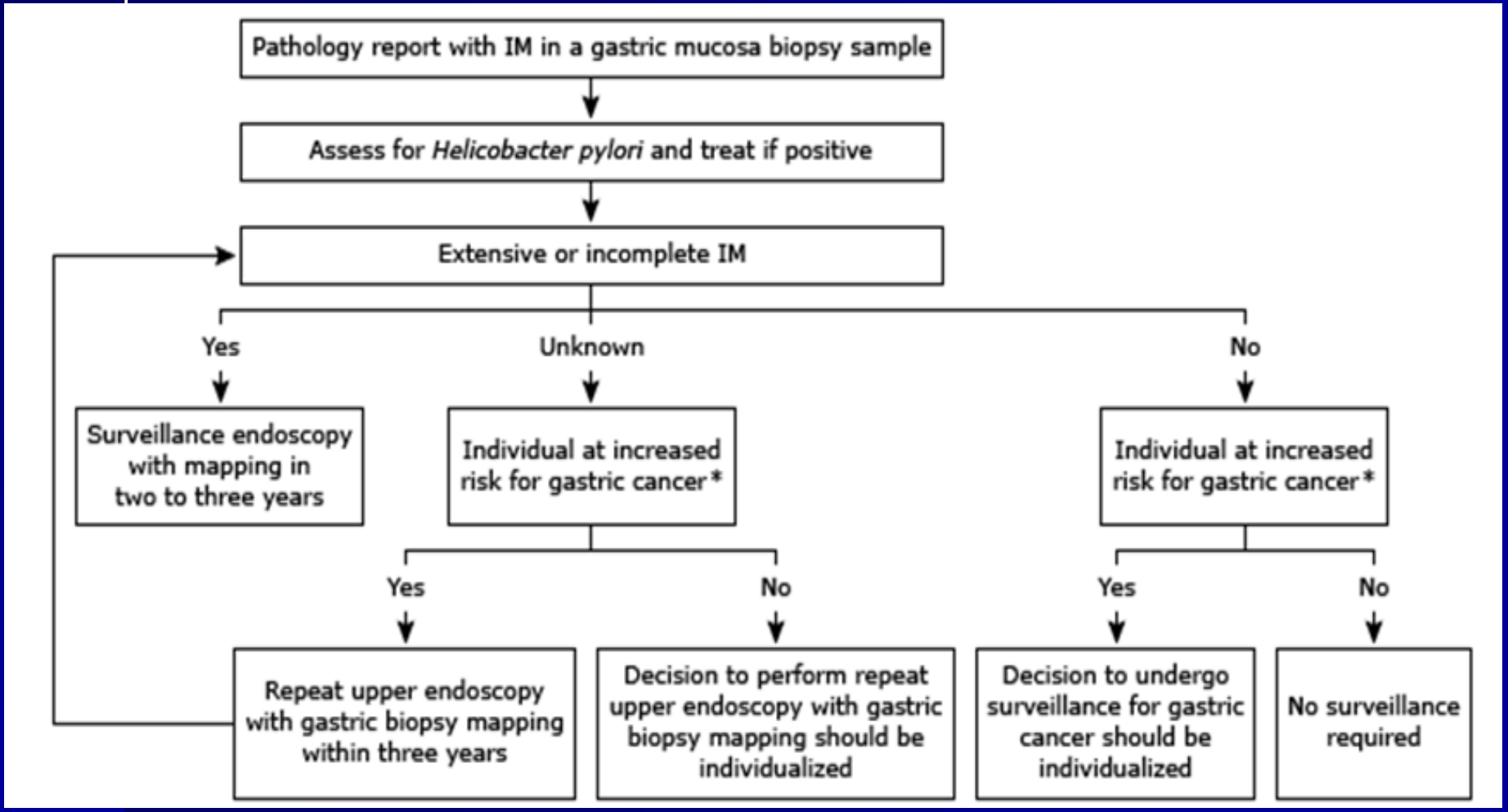
Atrofik gastritde neler oluyor.

- Pariyatel hücre kaybı: Asit sekresyonunda azalma
  - Lümen içi Vit C düzeyi azalır.
  - Serum gastrin düzeyi artıyor.
  - Gastrik epitel prolifere oluyor.
  - Mide pH artıyor
  - Mikrobiyal kolonizasyona izin veriyor.
  - Nitrat redüktaz ile genotoksik olan nitratlar oluşuyor.
  - Epidermal ve transformik growt faktör salınımı azalıyor.
  - Hasarlı dokunun tamiri azalıyor.

İntestinal metaplazi

- Tip I (komplet)
  - Düşük risk
  - Panet, goblet, absorbtif epitel+
  - Sialomüsin
- Tip II (inkomplet)
  - Yüksek rrisk
  - Az absorbtif, goblet, kolumnar h,
- Tip III (ara)

İntestinal metaplazinin takibi/tedavisi



Premalign durumlar

- **Atrofik gastrit**
  - Korpus (pernisiyöz)
  - Hp ilişkili
- **İntestinal metaplazi**
  - Tip I (komplet)
    - Düşük risk
    - Panet, goblet, absorbtif epitel+
    - Sialomüsin
  - Tip II (inkomplet)
    - Yüksek rrisk
    - Az absorbtif, goblet, kolumnar h,
  - Tip III (ara)
- **Displazi**
- **Polipler**
- **Gastrektomi**
  - Hipoklorhidri-bakteri-artan nitrat
  - Safra reflü
  - Azalan antral hormon
- **Menetrier**
- **Gastrik ülser ?**

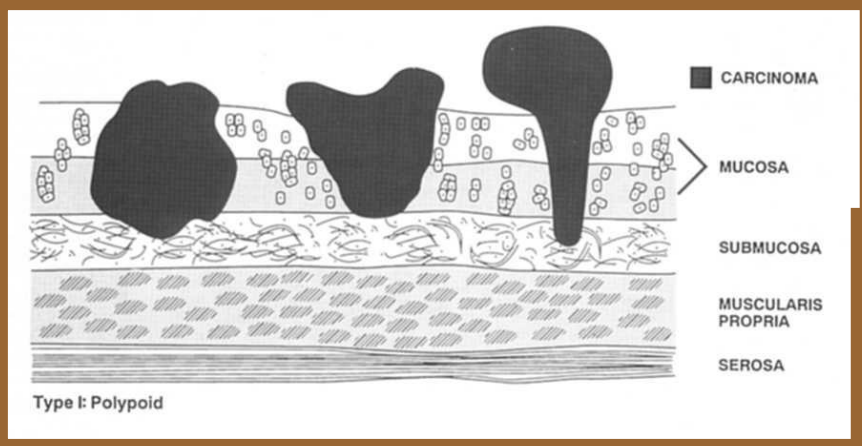
Mide kanseri için yüksek riskli gruplar

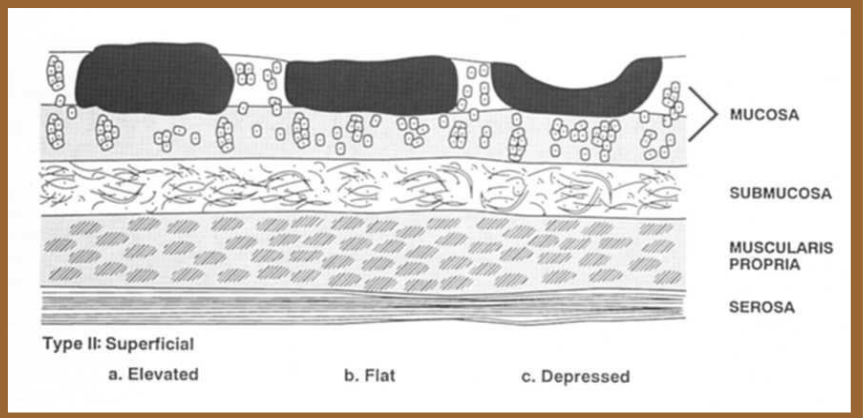
- ✓Kronik atrofik gastrit
- ✓Geçirilmiş mide operasyonu hikayesi
- ✓Pernisyöz anemi
- ✓Menetrier Hastalığı
- ✓Kronik mide ülseri varlığı
- ✓Mide polipleri (adenomatöz polipler)

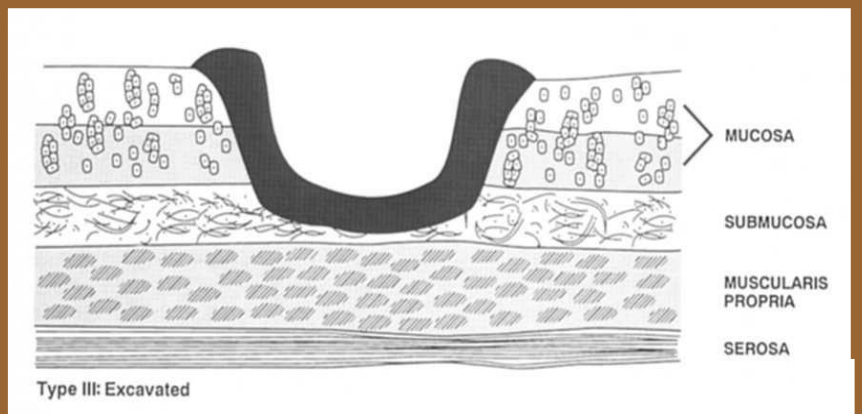
Mide kanseri evresi

- Erken evre
  - Tümör mukoza ve submukozada sınırlı
- İleri evre mide kanseri
  - Muskularis propria ve daha ilerisine yayılmış.

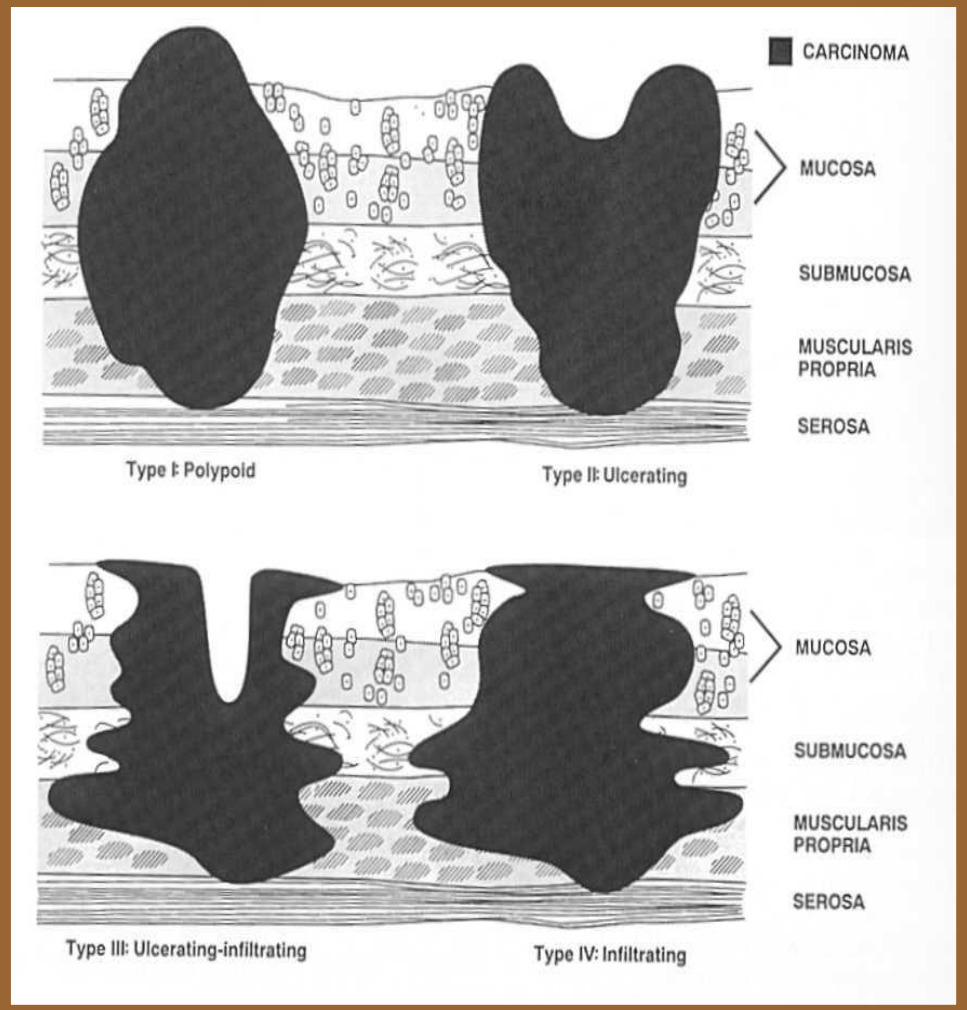
Erken evre mide kanseri







İleri evre mide kanseri



Erken mide kanseri

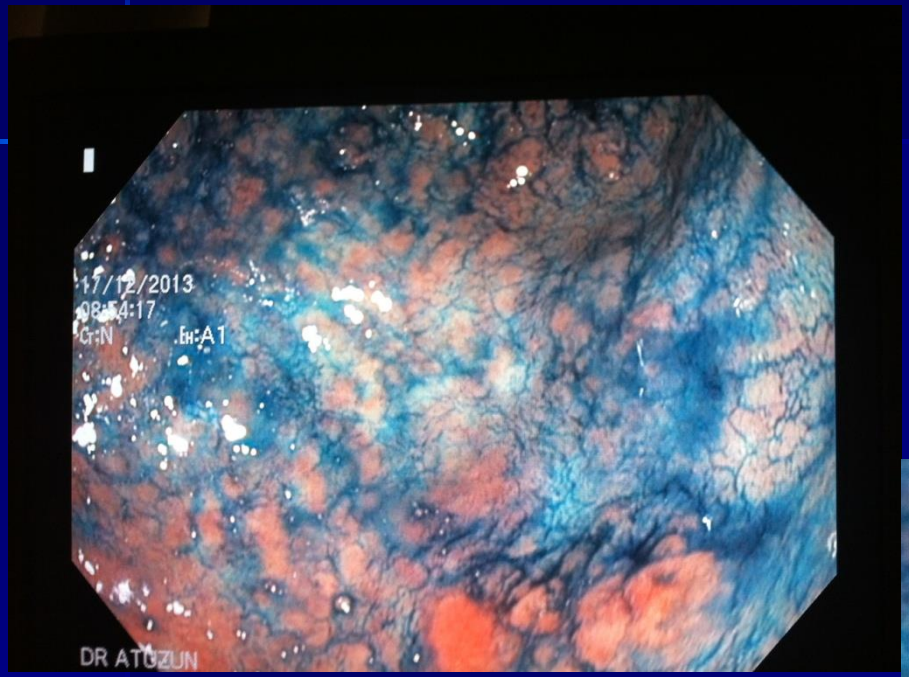
- Mukoza ve submukozada sınırlı ve LAP: (-).
- **Prevalansı:**
  - ABD: %8-25, japonya: %35-60, Türkiye: ? (%1)
- **Endoskopik Tipleri:**
  - • Tip I:Lümene doğru gelişir. 5mm.den daha fazla lümen içine uzanır.
  - • Tip II: Yüzeyel tip : a- Mukozadan kabarık, 5mmden azdır b- Yassı,yüzeysel c-Hafif çökük •
  - Tip III: Çukur tip
- **Patoloji:**
  - %70 iyi diferansiye, %30 az diferansiyedir.

Erken evre mide kanserlerinde klinik

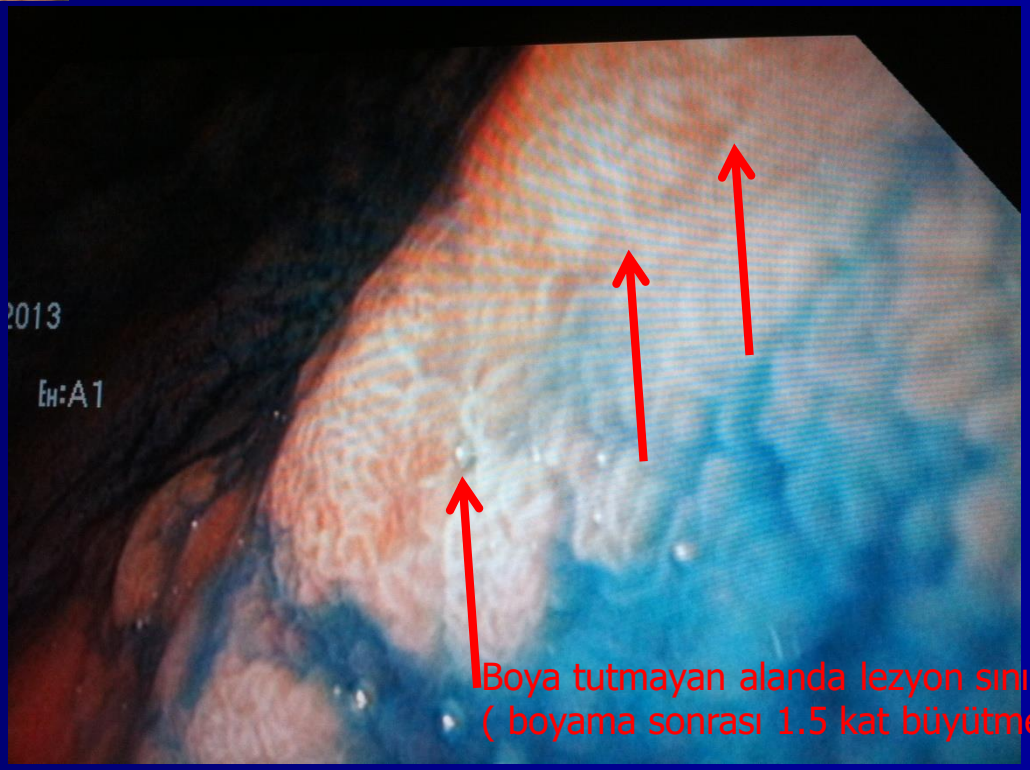
Asemptomatik:	**%80**
Peptik ülser benzeri semptom:	%10
Bulantı kusma	%8
İştahsızlık	%8
Erken doyma	%5
Karın ağrısı	%2
GİS kanaması	<%2
Kilo kaybı	<%2
Disfaji	<%1

Antrum arka duvara yakın yan yana 10 ve 15 mmlik muozadan hafif kabarık düzensiz alan.

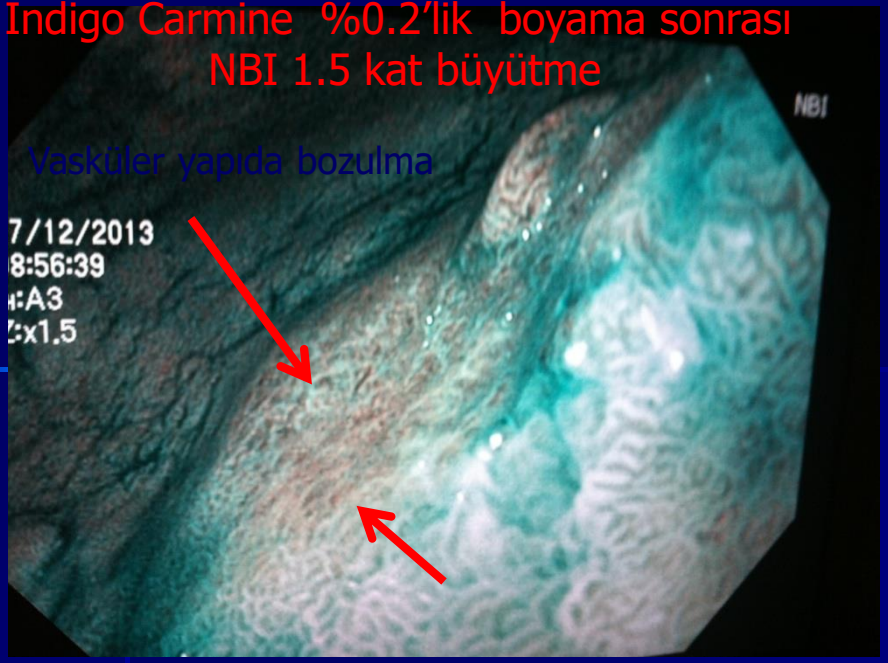
Bu alanların %0.2'lik indigo carmine ile boyama sonrası boya tutmadığı görüldü.

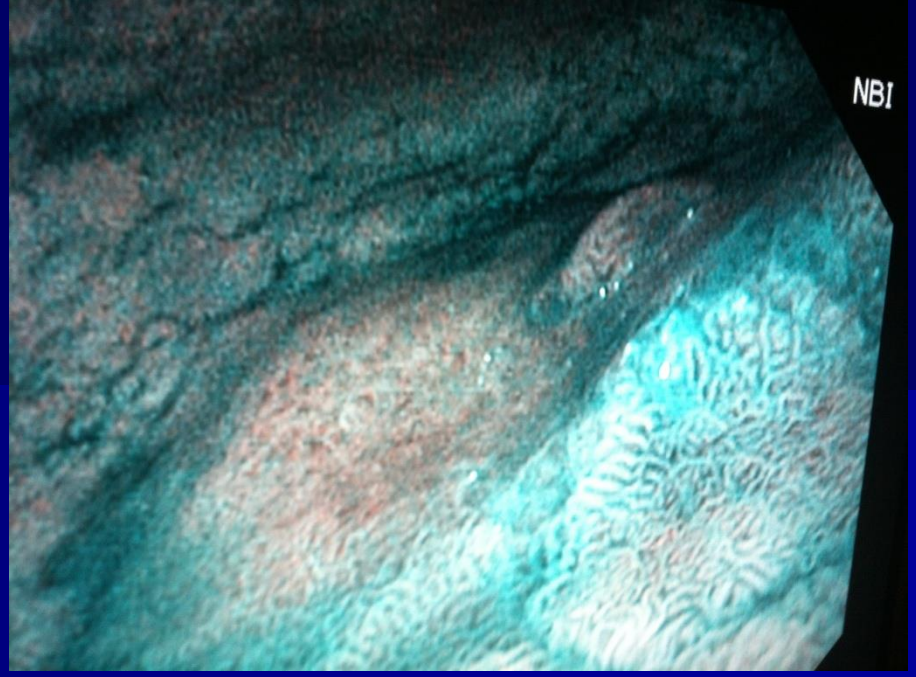


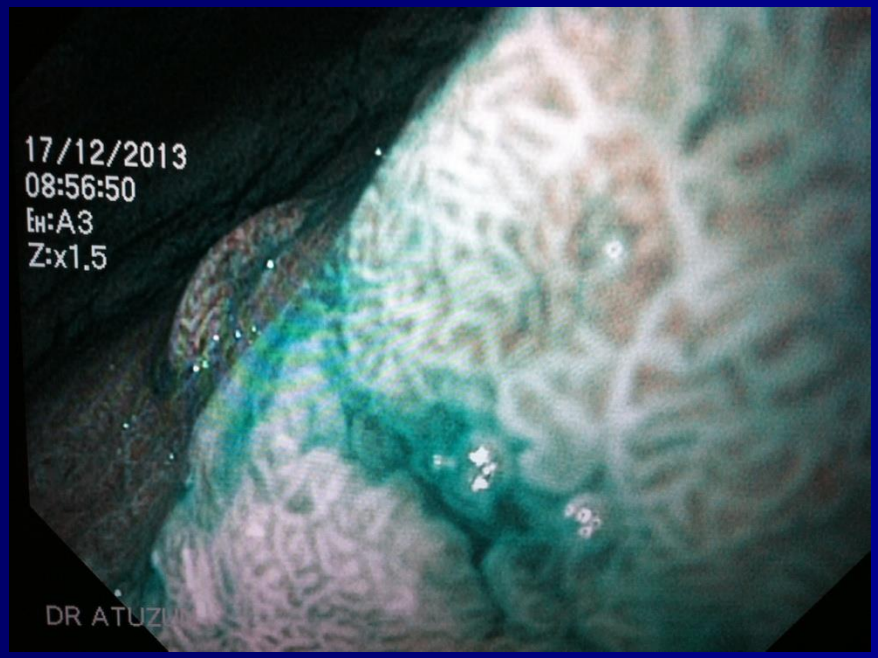
Diğer lokal boya tutmayan alanlar
(IM?)


Boya tutmayan alanda lezyon sınırı
(boyama sonrası 1.5 kat büyütme)

Indigo Carmine %0.2'lik boyama sonrası
NBI 1.5 kat büyütme







İleri evre mide kanserlerinde klinik

Kilo Kaybı:	%60
karın ağrısı:	%50
Bulantı kusma	%30
İştahsızlık	%30
Disfaji	%25
GİS'den kan kaybı	%20
Erken doyma	%20
PÜ benzeri semptom	%20
Abdominal kitle	%5
Asemptomatik	**%5**

Klinik

- Pilor stenozu bulguları (antrum tm)
- Hepatomegali assit (karaciğer metastazı)
- Krukenberg tm (over implantasyonu)
- Blummer rafı (douglasa implant)
- Sol supraklavikuler LAP (Virchow)
- Göbekte metastatik lezyon (Sister Mary Joseph nodulü)

Fizik Muayene

- Kaşeksi
- Kitle
- Hepatomegali
- Assit
- Krukenberg tm (over)
- Virchow nodülü

MİDE KANSERİNDE TANI

- **Üst GİS endoskopsisi+ biyopsi**
- **Baryumlu grafiler** (linitis plastica)
- **Tomografi:**
  - (Tanı kesinleştikten sonra klinik evreleme amacıyla)
- **PET/PET-BT**
- **Endoskopik USG:**
  - Tümör duvar invazyonunu değerlendirmek için kullanılır. %85 T evresi belirlenir
- **Laparaskopi:**
  - (tanı evreleme) Assit , karaciğer metastazı, periton yayılımı , çevre yapılara yayılım

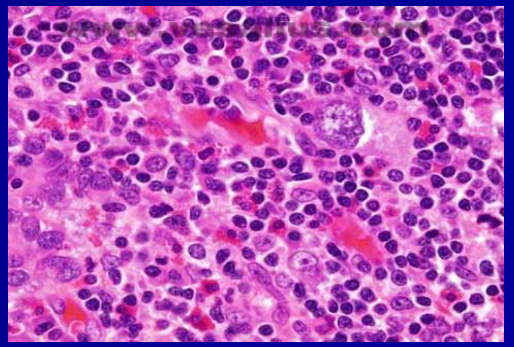
Endoskopik sınıflama (Borrmann sınıflaması : 1926)

- Grup 1: Polipoid
- Grup 2: Ülsere
- Grup 3:Yüzeyel yayılma gösteren
- Grup 4: Diffüz karsinoma (linitis plastica)

Mide kanserinin endoskopik özellikleri

Mikroskopik tipler:

- 1-İntestinal
- 2-Pilorokardial (antral)
- 3-Taşlı yüzük hücreli
- 4-Anaplastik (indiferansiye)



Histopatolojik sınıflama (Lauren Sınıflaması)

İntestinal tip

- IM alanlarından gelişir.
- Distale yerleşir.
- H.Pylori ilişkilidir.
- Endemik tipdir (diet ve çevresel faktörler)
- Prognozu daha iyidir.

Diffüz tip

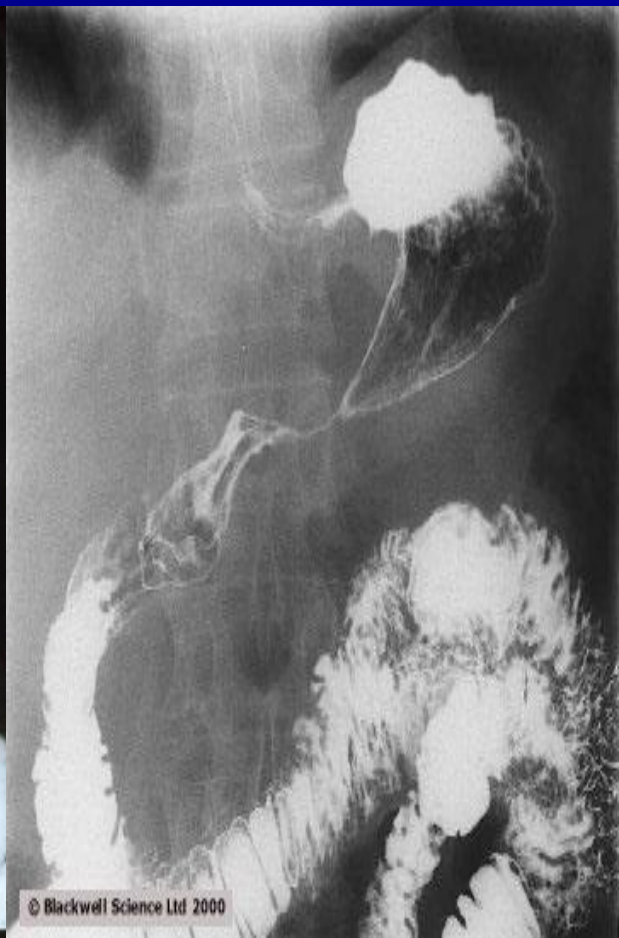
- Metaplazi olmaksızın gelişir
- Daha genç yaşta görülür
- Mide proksimalini tutar
- Normal mide salgı bezlerinde oluşan mutasyonlardan gelişir.
- Prognozu daha kötüdür.

Radyolojik tanı

Distal MK

Proksimal MK

Linitis plastica



Mide Kanserinin Komplikasyonları

- **GİS kanaması** %5
- **Obstruksiyon (pilor/kardiya)**
- **Peroforasyon** Ülsere tipte sık

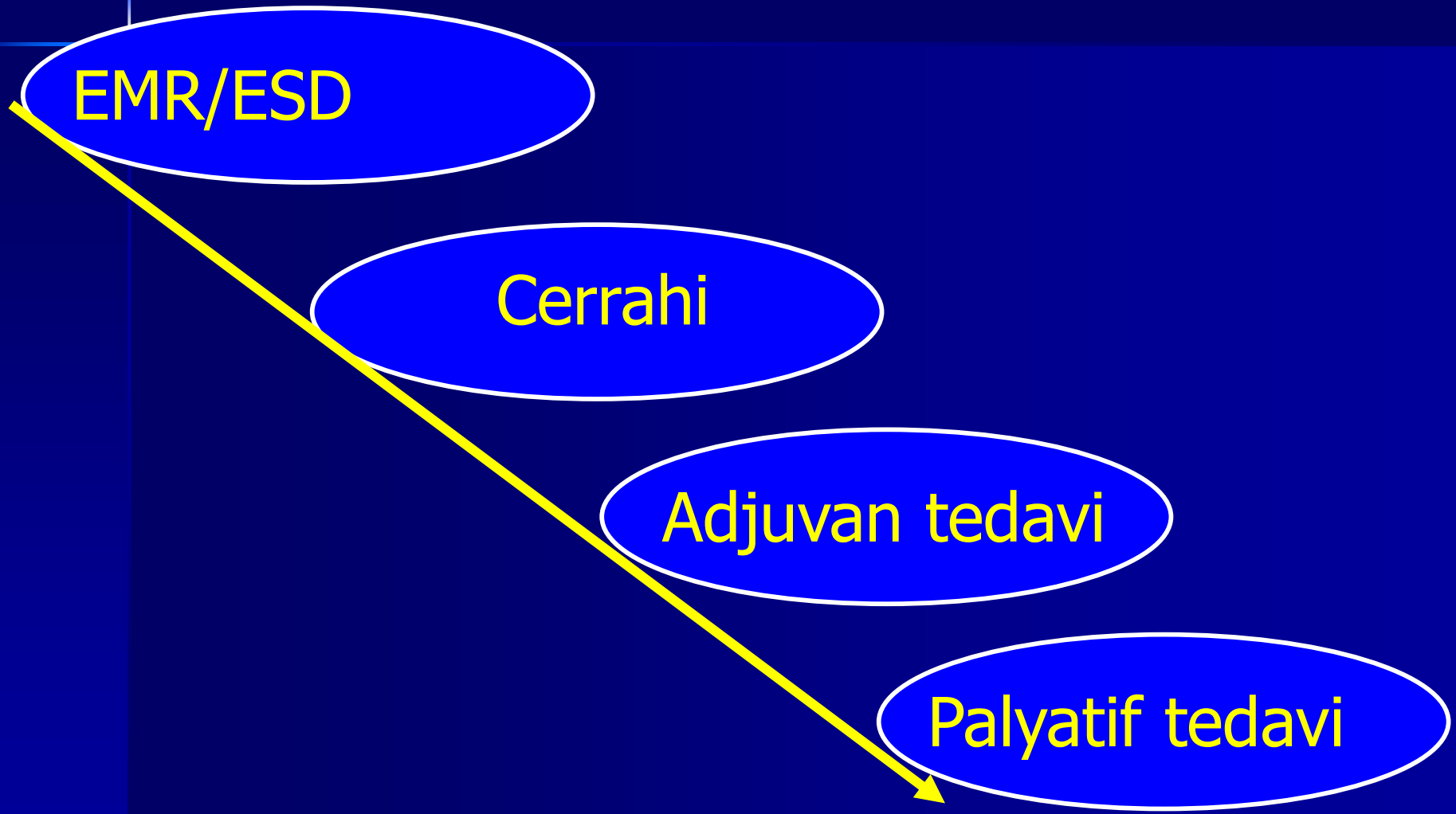
EVRELEME (TNM (Tümör: T)

Tx:Primer tümör değerlendirilemiyor
T0:Primer tümör yok
Tis:İn situ karsinom (Lamina propria invazyonu göstermeyen)
T1:Lamina propria ya da submukozada invazyon
T2:Muskularis propria ya da subseroza invazyonu
T3: Seroza invazyonu var komşu yapılar salim
T4: Tümör çevre yapılara invaze

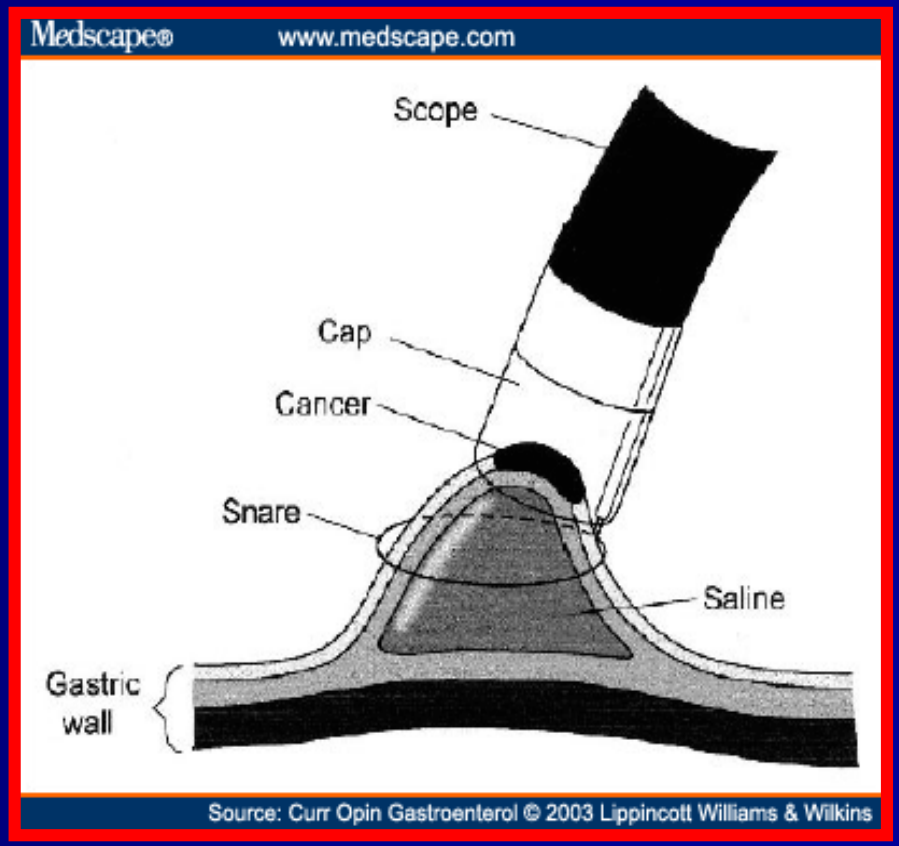
Yayılım

- 1- Komşuluk (en sık)
  - Transvers kolon , mezokolon, pankreas , karaciğer
- 2- Hematojen
  - Başta portal dolaşımla olmak üzere karaciğer , akciğer ve diğer organlara
- 3- Lenfatik
- 4- Periton boşluğuna implantasyonla

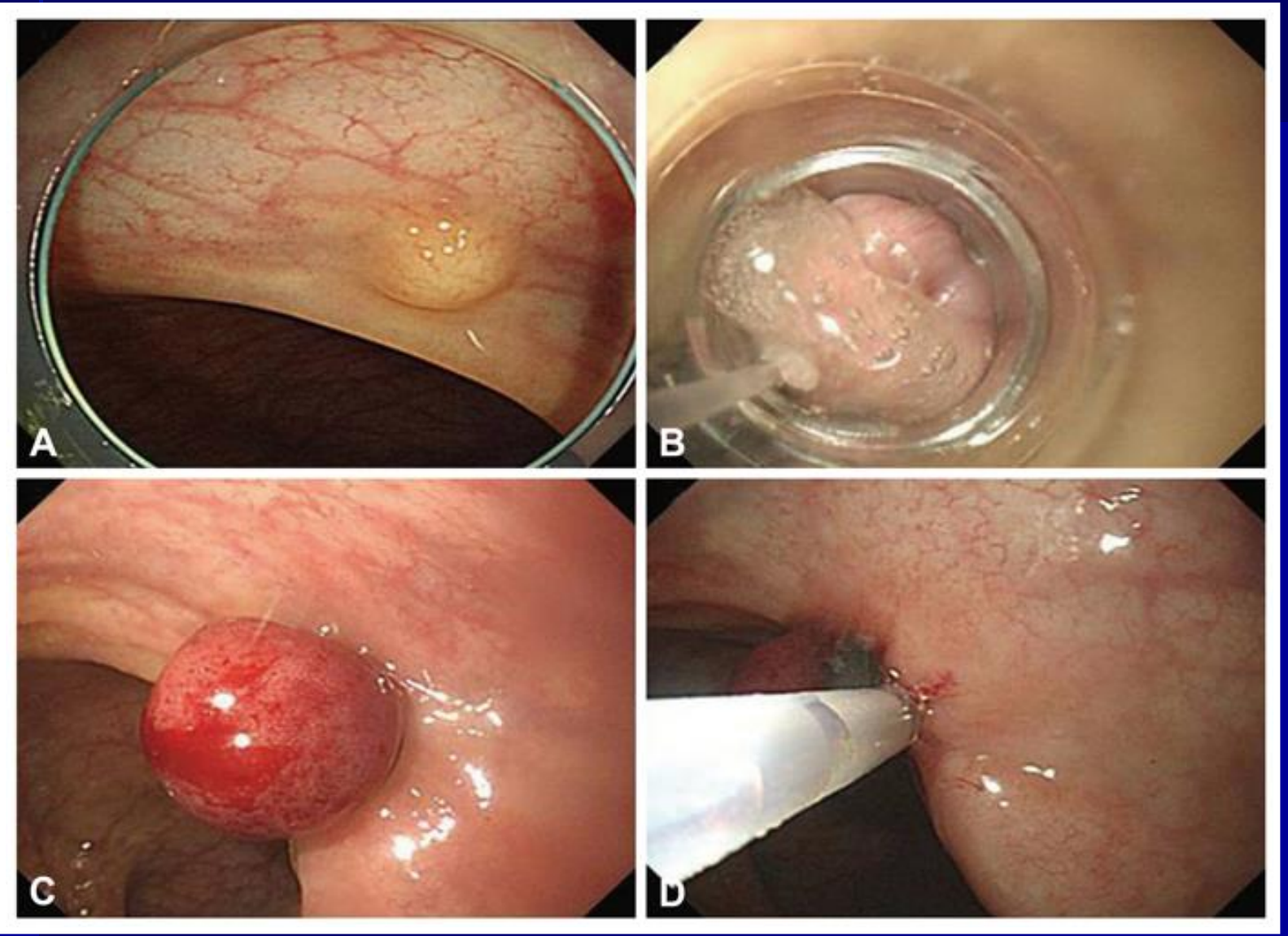
Mide kanserinde Tedavi



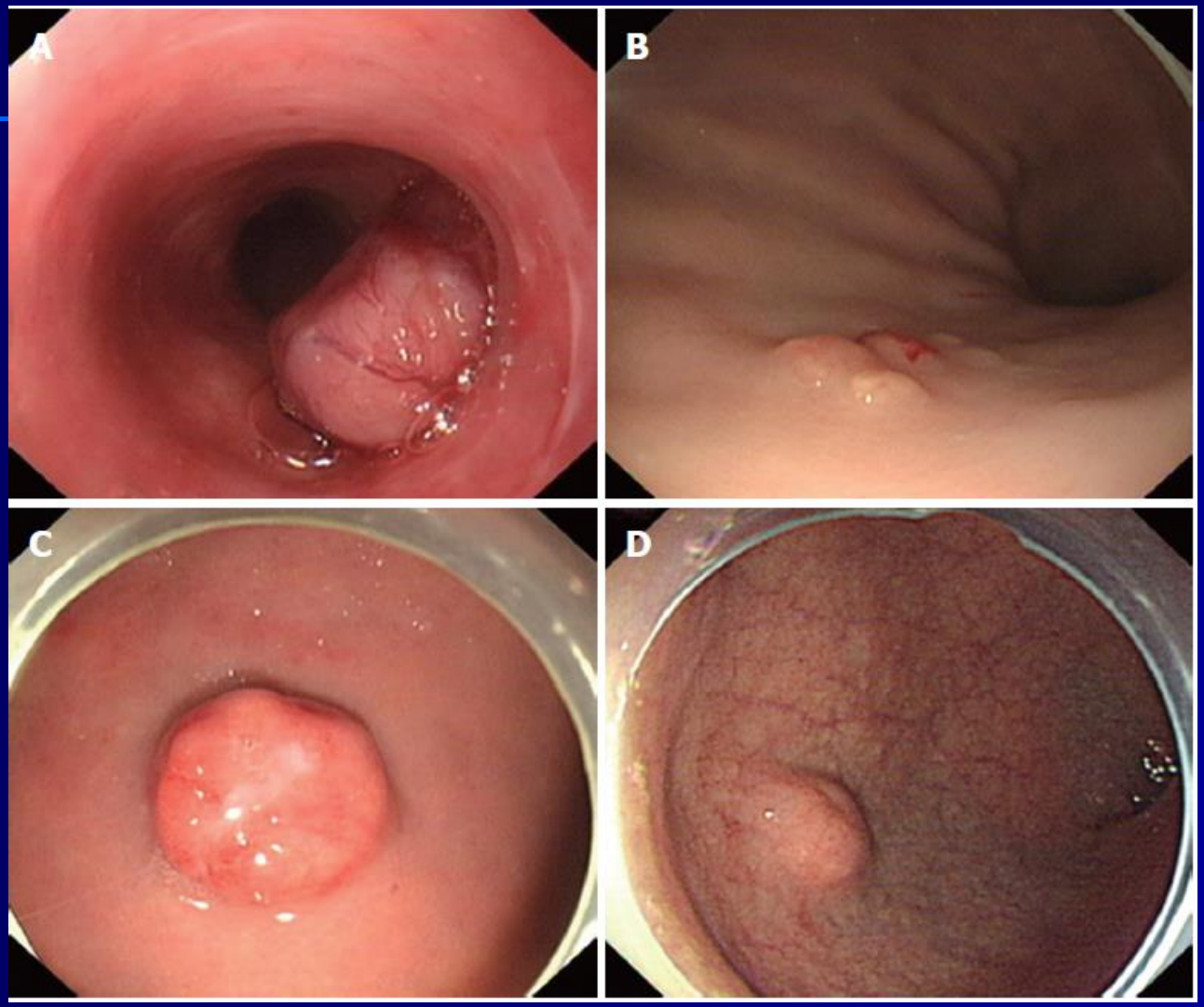
Erken evre mide kanserinin endoskopik tedavisi (Endoskopik mukozal rezeksiyon)

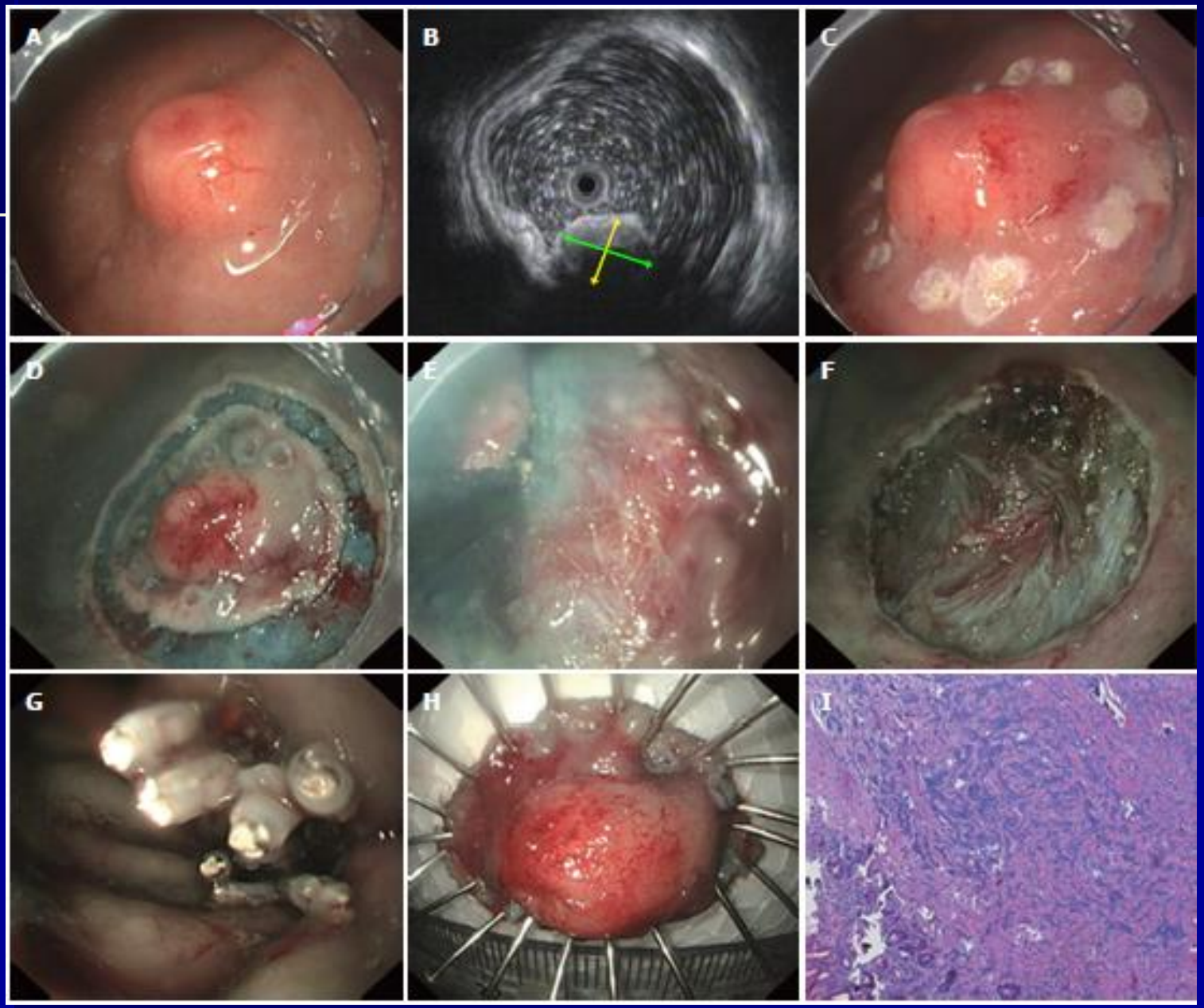


EMR (Band ligasyonu)

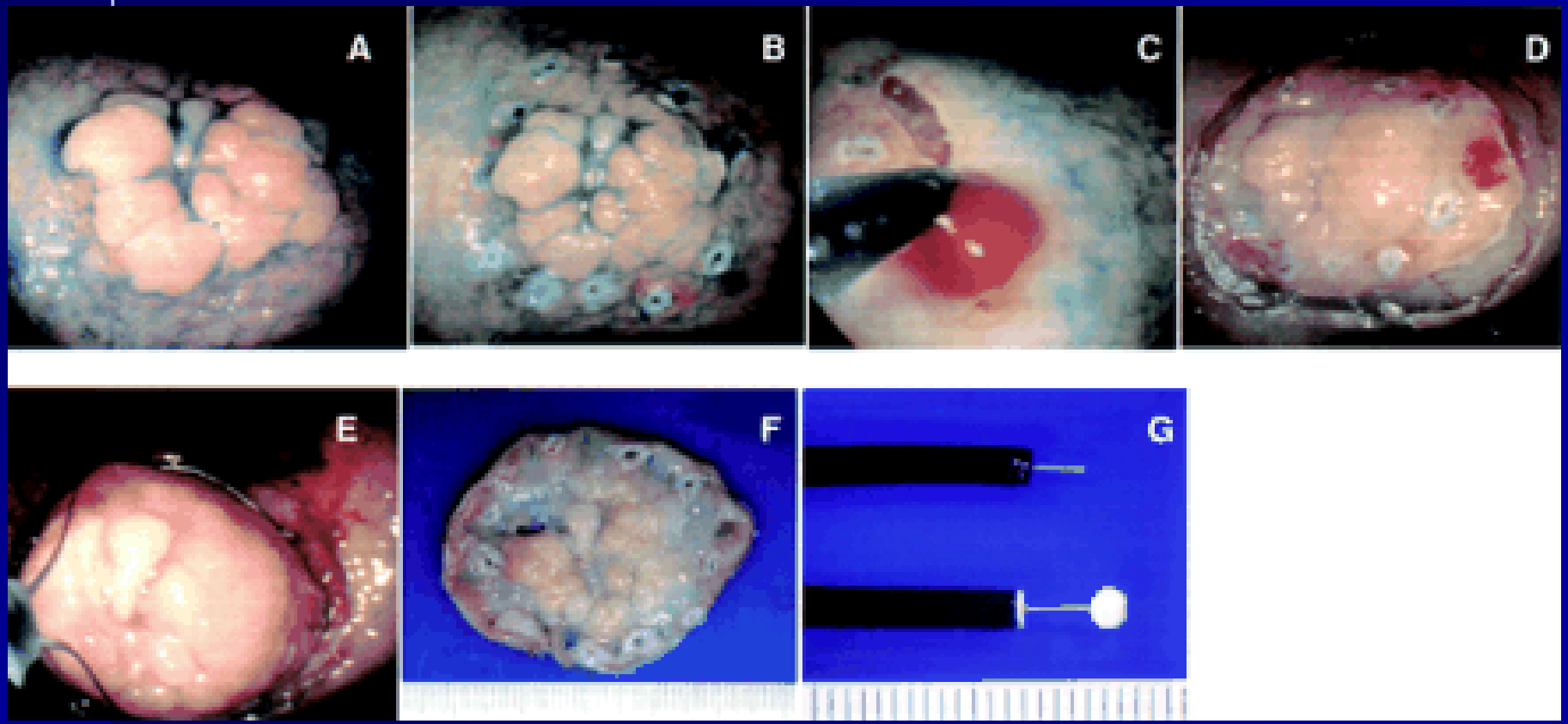


ESD (Endoskopik Submukozal Diseksiyon)




A
B
C
D
E
F
G
H
I

Endoskopik mukozal rezeksiyon



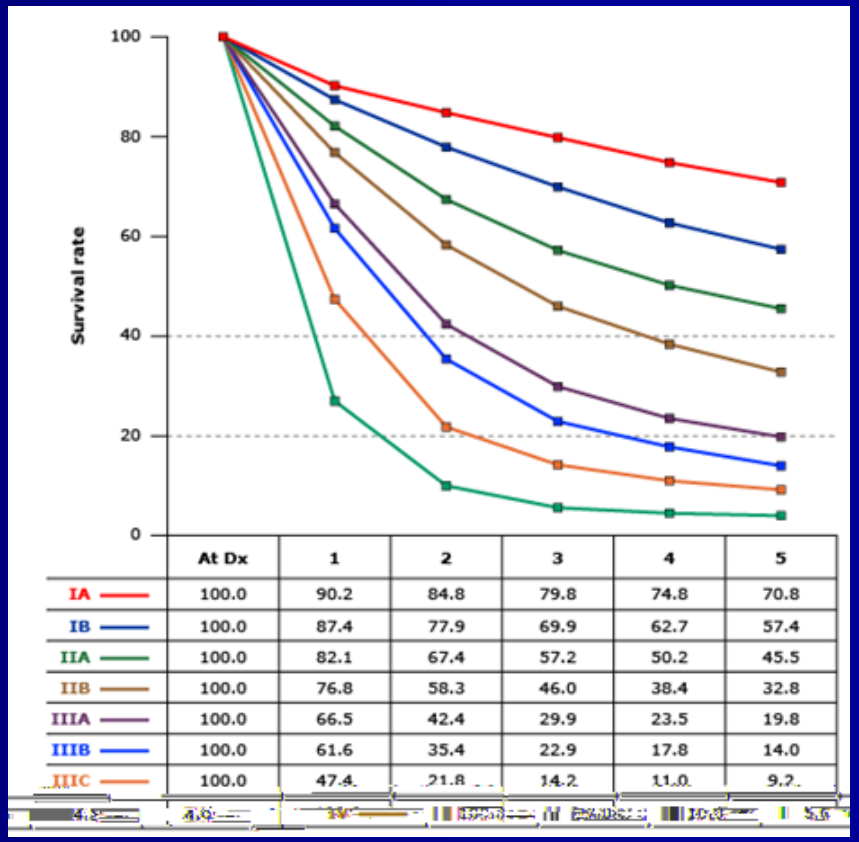
Cerrahi tedavi

- Kür ancak radikal rezeksiyon ile sağlanabilir.
- **Distal tm:** Distal subtotal rezeksiyon
- **Gövde / kardia tm**: Total gastrektomi

Prognoz

- TNM evresi prognozun eniyi göstergesidir.
- 5 yıllık survi kanserin invazyon derinliğine bağlıdır.
- Rezektabıl olan kanserlere prognoz daha iyidir.

Opre edilen hastalarda survi



	At Dx	1	2	3	4	5
IA	100.0	90.2	84.8	79.8	74.8	70.8
IB	100.0	87.4	77.9	69.9	62.7	57.4
IIA	100.0	82.1	67.4	57.2	50.2	45.5
IIB	100.0	76.8	58.3	46.0	38.4	32.8
IIIA	100.0	66.5	42.4	29.9	23.5	19.8
IIIB	100.0	61.6	35.4	22.9	17.8	14.0
IIIC	100.0	47.4	21.8	14.2	11.0	9.2

Mide kanseri gelişimini önlemek için neler yapılmalı

- Yüksek rikli gruplarda *H. Pylori* infeksiyonunun eradikasyonu yapılmalı.
  - Ailesinde/kendisinde mide kanseri hikayesi
  - IM veya atrofi ile seyreden kronik gastrit
  - Mide ülseri
- Diyetteki olumsuz faktörler düzeltilmeli
  - Yeterli sebze ve meyve tüketilmeli
  - Tuzlu/tütsülenmiş gıda alımı azaltılmalı
  - Dondurulmuş/katkılı besin maddeleri azaltılmalı

Mide kanseri taramasında kullanılan yöntemler

- **Görüntüleme yöntemleri**
  - **Endoskopi**
    - Lezyonu direk görme ve biyopsi
    - İnvaziv/ kısmen pahalı
  - **Baryumlu grafi**
    - Yalancı negatiflik fazla (%50)
    - Erken kanserlerde duyarlılık: %14
- **Diğer testler (serolojik)**
  - **Serum pepsinojen:**
    - Serum pepsinojen I/ pepsinojen II: düşük düzey:
  - **Serum trefoil faktör 3 (TFF3)** :IM alanındaki goblet hücrelerinden salgılanır. (Mide ca: duyarlılık: %45-88)
  - **Pepsinojen+ TFF3** : Sensitivitesi yüksek
  - **MicroRNA:** mi RNA 421,mi RNA 18a miRNA-106a

Mide kanserini erken dönemde tanımak için ne yapılmalı

- **Endoskopik tarama**
  - Riskli gruplar
  - Genel populasyon

- Dünyada en yaygın tarama programı uygulayanlar: japonlar

Endoskopi

- Duyarlılığı yüksek: Kore'de : her 1000 endoskopide %2.1-0.68
- **Etkin:** Erken kanserler yakalanır/ölüm oranını azaltır
- **Ekonomik:** Yüksek risk gruplarının taranmasında
- **Kimleri tarayalım:**
  - Mide kanseri insidansı düşük bölgelerde sadece riskli grupları
  - Gastrik adenom
  - Pernisyöz anemi
  - Gastrik intestinal metaplazi
  - FAP
  - Lynch sendromu
  - Peutz-Jeghers sendromu
  - Juvenil polipozis sendromu