

# Erken Mide Kanseri

Ebubekir ŞENATES, Ali Tüzün İNCE

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul

**M**ide kanseri (MK) insidansı dünya genelinde büyük coğrafik farklılıklar arz etmektedir. Amerika Birleşik Devletleri ve İngiltere gibi ileri derecede sanayileşmiş batılı ülkelerde en düşük oranlardayken, Japonya, Kore, Çin ve Güney Amerika'da ise göreceli olarak daha yüksek oranlarda görülür (1). MK, akciğer ve meme kanserinden sonra üçüncü en yüksek kanser insidansına sahiptir (1).

MK, Japonya'da eskiden kanserden ölümlerin ana nedeniydi, bu nedenle erken tanı için çok çaba sarf edilmiştir. Çift kontrastlı mide radyografisinin kullanıma girmesi (2) ve endoskopideki gelişmeler (3) erken tanı konulmasına, ulusal tarama sistemi ise erken saptamaya katkıda bulundular (4,5). Erken mide kanseri (EMK) Japonya'daki büyük merkezlerde tedavi edilen MK'lerinin yaklaşık olarak yarısından sorumludur (6).

Erken mide kanseri (EMK), Japon Mide Kanseri Araştırma Cemiyeti tarafından, 1963 yılında, regional lenf nodu tutulumuna bakılmaksızın mukoza veya submukozaya sınırlı mide adenokarsinomu (T1Nx) şeklinde tanımlanmıştır (6). Bugün ise, cerrahi tedavi sonrası, olumlu bir prognozu olan ve batılı araştırmacılar (7) ve Japon cerrahlar (6) tarafından 5 yıllık sağ kalım oranının %90'dan fazla olduğu bildirilen bir hastalık kavramı olarak bilinmektedir.

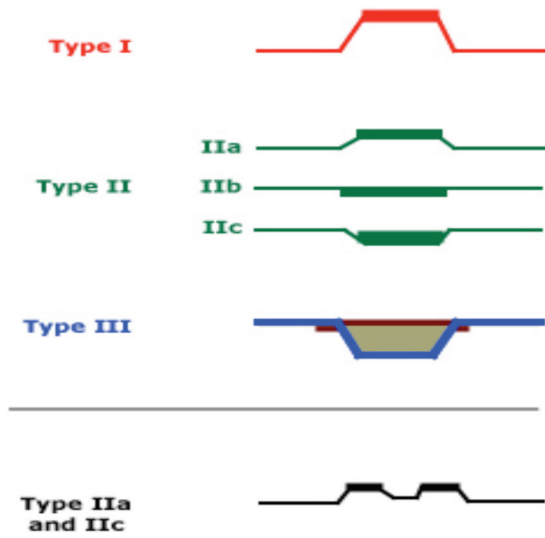
EMK hakkındaki raporların çoğunluğu, mide kanserinin en sık olduğu Japonya'dan bildirilmiştir. Hastalığın kliniko-patolojik özellikleri ve bunların prognostik önemi, Japonya'da ayrıntılı bir şekilde bazen 1000'i geçen büyük sayıda hasta içe-

ren çalışmalarda araştırılmıştır (8). Diğer taraftan, EMK batıda nadir bir hastalık olarak kalmaya devam etmektedir ve her ne kadar bazı Avrupalı çalışmalar 100'den fazla hasta içermesine rağmen (9-11), batılı serilerdeki EMK hasta sayısı genellikle küçüktür (7,12-14). Ne yazık ki, Everett ve Axon'un derlemelerinde (15) belirttiği gibi, hastalığın Japonya'da ve batıdaki kliniko-patolojik özellikleri belirgin şekilde benzerdir.

## MAKROSKOPİK ÖZELLİKLER VE SINIFLANDIRMA

Japon makroskopik sınıflandırması, özellikle ileri MK'de, temel olarak Borrmann'ın tümörün kaba morfolojik özelliklerine göre yaptığı mide kanseri sınıflandırmasına dayanır. Borrmann tümörleri dört ayrı tipe sınıflandırır: Tip 1, polipoid tümörler; Tip 2, sınırlı çöküntülü tümörler; Tip 3, ülser tümörler ve Tip 4, diffüz infiltratif tümörler. EMK, endoskopik görünümüne göre ise Tip I, II-a, II-b, II-c ve Tip III şeklinde de sınıflandırılır (Şekil 1).

EMK, orijinal Borrmann sınıflandırmasında yoktur fakat son yıllarda Japon mide kanseri sınıflandırmasında tip 0 olarak sınıflandırılır (16). Japon sınıflandırması EMK'ni üç tipe ayırır: Tip I (protrüde tip), Tip II (süperfisyal tip) ve Tip III (ekskavate tip). Tip I tümörler sıklıkla papiller projeksiyonlar arasında çatlakları olan düzensiz yüzeyle, uzun, nodüler veya polipoid lezyonlardır. Tip II lezyonlar üç alt tipe ayrılmıştır. Tip II-a lezyonlar (süperfisyal, hafifçe eleve tip), mukoza kalınlığının yaklaşık 2-3 katı kadar, 5 mm'ye kadar hafifçe eleve olmuştur. Tip II-b lezyonlar (süperfisyal, düz tip) yaklaşık olarak



**Şekil 1.** Erken mide kanserlerinin endoskopik görünümüne göre sınıflandırılması.

Bu tümörlerin hepsi T<sub>1</sub> N<sub>0</sub> M<sub>0</sub>'dir. Japon Mide Kanseri Araştırma Cemiyetinden uyarlanmıştır. Jpn J Surg 1973; 3:61.

çevre mukoza ile aynı seviyededir ve Tip II-c lezyonlar (süperfisyal, hafifçe deprese tip), sık bir depresyonla karakterlidir. Tip II-c lezyonlar en sık ve klinik tanı açısından en önemli olan lezyonlardır. Tip III lezyonlar, ülser çevresi boyunca kanser dokusu tarafından dar bir yarık şeklinde çevrelenmiş, derin, ülser benzeri bir çöküntü (excavation) ile karakterlidir. Lezyon benign bir ülseri taklit edebilir. Saf Tip III lezyonlar nadirdir ve EMK'lerinin %2'sinden azından sorumludur.

EMK'nin karışık tipleri iki veya daha fazla temel makroskopik tipin tek lezyonda aynı anda bulunmasıyla meydana gelir. Genel olarak, histolojik tipten bağımsız olarak, ilk önce daha büyük alan kaplayan tip rapor edilir.

### Patolojik özellikler

Lauren (17), MK'nin iki temel histopatolojik varyantlarını tanımlamıştır; intestinal tip ve diffüz tip. Japonya'da ise Nakamura ve ark.(18) da iyi diferansiye ve kötü diferansiye şeklinde iki tip tanımlamıştır. İntestinal veya iyi diferansiye tip glandüler, solid veya intestinal mimari kadar tübüler yapıların komponentlerini sergiler oysa diffüz veya kötü diferansiye tipte, tek hücreler veya zayıf şekilde bağlı hücre kümeleri mide duvarını infiltre eder.

İntestinal tip kronik atrofik gastrit, intestinal metaplaziyle birlikte kronik atrofik gastrit, displazi ve invaziv karsinom gibi bir dizi öncü lezyonlardan gelişebilir (bir atrofi-metaplazi-

displazi-karsinom silsilesi) (19), oysa taşlı yüzük hücreli karsinom gibi diffüz mide karsinomları intestinal metaplaziden bağımsız şekilde gelişir (20).

### Helikobakter pylori

Dünya Sağlık Örgütü, Uluslar Arası Kanser Araştırma Ajansı (World Health Organization International Agency for Research on Cancer) (IARC/WHO), *Helikobakter pylori*'nin (*Hp*) 1994 yılında, mide karsinogenezisi ile nedensel bir bağlantı içinde olduğu ve insanlarda kesin bir karsinojen olduğu sonucuna vardı (21). Mongolian gerbil modeli, düşük doz kimyasal karsinojen maruziyetinden bağımsız olarak, *Hp* enfeksiyonunun mide kanserini uyarabileceğini göstermiştir (22-25). Japonya'da yapılan gözlemsel çalışmalarda *Hp* enfeksiyonunun mide kanseri riskini arttırdığını göstermiştir (26,27). Kolombiya'da yapılan bir randomize çalışmada *Hp* eradike edilen grupta MK'inde anlamlı gerileme göstermiştir (28) ve Çin'de yapılan başka bir randomize çalışmada, gastrik atrofi, intestinal metaplazi veya displazi olmayan bireyler arasında MK riskinde anlamlı bir düşüş göstermiştir (29).

## EMK'NİN SAPTANMASI VE TANINMASI

### EMK'nin tanısı

Toplum taraması, sadece MK'nin prevalansının yüksek olduğu Japonya gibi ülkelerde önerilebilir (4,5). Japonya'da tarama için üst gastrointestinal radyografi kullanılmıştır, fakat endoskopi EMK'ni saptamak için en kullanışlı araçtır. Bu yüzden, her ne kadar etkinliği konusunda hala anlaşmazlıklar olsa da, EMK insidansının düşük olduğu ülkelerde semptomatik hastaların seçici olarak taranması MK'nin erken saptanması ve tedavisini kolaylaştıran bir araç olarak kabul edilmelidir. İngiltere'de yapılan bir prospektif çalışmada dispepsi yakınması olan 40 yaş ve üzeri hastalar özel "dispepsi klinikleri"ne refered edilmişler ve bu hastalara konsültanlar veya deneyimli memurlar tarafından endoskopi yapılmış ve saptama oranı, aynı bölgede daha önceden bildirilen oranlara (%1) göre daha yüksek bulunmuştur (30).

Daha önce hiç EMK tanısı koymamış endoskopistler kolayca atlayabileceği için, her endoskopist sıklıkla çevre mukozadan çok az farklılık gösteren EMK'ni tanımayacağına yeterli olacak becerileri elde etmek için pratik yapmalıdır. Bir boya-sprey metodu (31) kullanmak neoplastik değişikliklerin yol açtığı yapısal farklılıkları göstermeye ve uygun yerden biyopsi almayı kolaylaştırmaya yarayabilir. Biyopsiyi uygun yerden almak da

çok önemlidir. Endoskopi ile şüphelenilen lezyondan alınan biyopsi intramukozal adenokarsinom gelebilir, ama tanı hala erken gastrik kanser değildir; eğer lezyon endosonografi ile değerlendirilirse kanser belki submukozayı aşmış da olabilir. Bu nedenle erken gastrik kanser tanısı için günümüzde endosonografi incelemesi kaçınılmazdır.

### Endoskopik Ultrasonografi

EMK'nin evrelemesinde yararlı bir metod haline gelmiştir. Endoskopik ultrasonografi (EUS), mide duvarı ve katmanlarını gösterebildiği için, invazyon derinliği ve bölgesel lenf nodları, bilgisayarlı tomografi (BT)'den daha iyi şekilde tanımlanabilir. Ancak perigastrik inflamasyon ve nodal metastazın birbirinden ayırt edilmesi yine de zor olabilir. Bu sorun, ince iğne biyopsisi ve aspirasyon sitolojisine imkan tanıyan yüksek frekanslı problara sahip radyal ve sektör tarama gibi yeni metodlarla giderilebilir. EMK'nin EUS kılavuzluğunda mukozektomisine karar vermeden önce, bu yüzeysel lezyonların doğru şekilde evrelemesi çok önemlidir. Her ne kadar EUS, EMK'nin lokoregional evrelemesi için umut vaat eden bir teknoloji olsa da, EMK'nin bazı özellikleri yanlış evrelemeye yol açabilir. Midenin orta kısmında lokalize olan ve 3 cm'den büyük olan tümörler olduğundan ileri evreleme için risk altındayken, kötü diferansiye olanlar olduğundan erken evreleme riskine sahiptir.

### Ülser Semptomları ve EMK

Sıklıkla, birçok EMK'li hastanın benign mide ülseri semptomları ile başvurduğu bildirilmiştir. Sakita ve ark. 1971 yılında, bir EMK alanında bir ülserin iyileşmesini ve tekrarlamasını ayrıntılı şekilde tanımlamışlardır ve deprese-tip EMK'deki ülserlerin, cerrahi öncesi bekleme sürecinde sıklıkla spontan veya ilaç tedavisine cevap olarak iyileştiği gözlenmiştir.

Bu yüzden, peptik ülser semptomları EMK'nin saptanması için önemli bir ipucudur fakat ülser semptomları H<sub>2</sub> reseptör antagonistleri veya bir proton pompası inhibitörü gibi anti-ülser ilaç kullanımıyla kolaylıkla maskelenebilir (32,33). Ülser semptomları olan hastalara, semptomlar ilaç tedavisi sonrası geçtikten sonra en az bir kere endoskopi ve biyopsi yapılması şiddetle önerilmektedir ve hâlihazırda bu öneri Japonya'da uygulanmaktadır. Mide ülseri varlığında biyopsi örneklerinin yeri ve sayısı önemlidir. Mide kanseri saptama duyarlılığı biyopsi sayısı ile orantılı olarak artar ancak optimum biyopsi sayısı tartışmalıdır.

### TEDAVİ

D2 lenfadenektomi EMK dahil MK'nin her evresi için tedavinin temeli olmuştur (34,35) ancak konvansiyonel nodal diseksiyonun kullanımı, özellikle de EMK için zordur. EMK'nin tedavisinde yeni trendler, Japon ve batı arasında farklılık göstermektedir. İngiltere ve İspanyada'ki D1/D2 çalışmalarının (36,37) cesaret kırıcı sonuçlarına rağmen, Avrupalı cerrahlar kürabl MK'ni tedavi etmek için daha agresif cerrahi yapmaktadırlar (13,38,39). Diğer taraftan, Japon cerrahlar EMK için giderek daha çok endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR) veya fonksiyon koruyucu gastrektomiler gibi konservatif yöntemler uygulamaya başladılar. Bu farklı eğilimler, değişik tedavi deneyimleri ve değişik tanısal tekniklerin kullanımından kaynaklanmaktadır.

### Gastrektomi

Dünya genelinde, gastrektomi EMK'nin tedavisi için en yaygın kullanılan yaklaşım kalmaya devam etmektedir, fakat yüksek insidansa sahip ülkelerde endoskopik tedavi popülerlik kazanmaktadır. Tümör lokalizasyonuna göre hem subtotal hem de total gastrektomi kullanılmaktadır (40,41). Total gastrektomi, midenin üst 1/3 kısmında bulunan lezyonlar için uygulanırken, subtotal gastrektomi ise midenin alt 2/3 kısmında bulunan lezyonlarda uygulanmaktadır (40). Midenin orta 1/3'lük kısmında EMK saptanan hastalarda pilor-koruyucu gastrektomi ile olumlu sonuçlar bildirilmiştir (42). Subtotal ve total gastrektominin etkinliği, 1972–1995 yılları arasındaki 251 EMK'li hastayı içeren bir çalışmada incelenmiştir; subtotal gastrektomi hastaların %60'ında, total gastrektomi %34'ünde ve proksimal/atipik rezeksiyon ise %6 hastada uygulanmıştır (43). Değişik cerrahi yaklaşımlar arasında 5 yıllık sağ kalım açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (yaklaşık %83). Toplam hastane mortalitesi %5 bulunmuştur, ancak son dekattaki hastalar değerlendirmeye alındığında bu oran sadece %1,6 bulunmuştur. Midenin orta 1/3 kısmında EMK saptanan 611 hasta içeren başka bir seride pilor koruyucu cerrahi %96 oranında bir 5 yıllık sağ kalım oranıyla ilişkili bulunmuştur (42). Bu seride, en sık komplikasyon %8 ile gastrik staz, diğer komplikasyonlar ise sızıntı ve abselerdir (%3).

Erken mide kanserinde adjuvan tedavinin rolü (sistemik kemoterapi, radyoterapi veya intraperitoneal kemoterapi), özellikle de nod negatif hastalarda, tam olarak belirlenmemiştir.

### Endoskopik mukozal rezeksiyon

Endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR) ilk olarak 1978'de

uygulanmış olup, cerrahiye alternatif bir yöntemdir. Bu prosedürde lezyonu yükseltmek için genellikle intramukozal izotonik enjekte edilir ve rezeksiyon için elektrokoter uygulanır; multipl rezeksiyonlar gerekebilir (44). Gastrektominin ilk başlarda optimal tedavi olarak benimsendiği Japonya ve diğer Asya ülkelerinde, EMR giderek daha çok hastada kullanılmaktadır (45,46). EMR ile küratif rezeksiyon için en elverişli olan EMK'lerinin özellikleri aşağıdaki gibidir: 1) 2 cm'den küçük eleve lezyonlar, 2) ülser olmayan 1 cm'den küçük deprese lezyonlar ve 3) tedavi öncesi evreleme çalışmalarında lenf nofu metastazı olmaması (47,48).

EMK'li 308 hasta içeren bir seride EMR hastaların %85'inde başarılı bir şekilde kanseri eradike etmiştir (44). 2 cm'den büyük Tip II-a lezyonlarda ve 1 cm'den büyük veya diferansiye olmayan adenokarsinom ile ilişkili Tip II-c lezyonlarda komplet endoskopik rezeksiyon oranı düşüktür (yaklaşık %50). Beş yıllık sağ kalım %86 olup, daha agresif cerrahi yaklaşımlar ile benzerdi (44). Daha yeni bildirilmiş 2 seri küçük EMK'lerinde EMR sonrası mükemmel uzun süreli prognozu doğrulamıştır (49,50). Bunlardan ilkinde 5 ve 10 yıllık toplam sağ kalım oranı sırasıyla %84 ve %64 idi ve hastalık-spesifik sağkalım oranı 10 yılda %99 idi (49).

İnkomplet tümör rezeksiyonu ve senkron lezyonların yetersiz rezeksiyonu EMR'nin bilinen eksiklikleridir. İnkomplet bir rezeksiyon hem pozitif lateral kenarlı (rezeksiyon genişliği) hem de vertikal kenarlı (rezeksiyon derinliği) örneklerde meydana gelebilir. Ek olarak, invazyon derinliği ve lenf nodu metastazı, endoskopik ultrason kullanılsa bile, her zaman preoperatif kesin şekilde öngörülemeyebilir. Tümörün submukozal (özellikle derin submukozaya doğru) veya lenfovasküler infiltrasyonu inkomplet rezeksiyon için önemli bir risk olarak kabul edilmektedir, çünkü sınırlı mukozal EMK'li hastalarla karşılaştırıldığında bu hastalar daha yüksek lenf nodu metastazı riskini barındırırlar (51). Bir çalışmaya göre 500 mikrondan daha fazla submukozal invazyon olan örneklerde veya 3 cm'den büyük mukozal kanserlerde cerrahinin kabul edilmesi telkin edilmektedir (52). EMR'den sonra inkomplet rezeksiyonlu hastaların yönetimi için tanımlanmış herhangi bir standart bulunmamaktadır. Genel bir kural olarak, özellikle pozitif vertikal kenarlı, submukozal tutulumlu veya lenfovasküler infiltrasyonlu tümörlerde gastrektomi önerilmektedir. Bununla beraber, belirli şartlarda (ek rezeksiyona bakmaksızın) sıkı endoskopik takip uygun olabilir.

### Endoskopik submukozal disseksiyon

Endoskopik submukozal disseksiyon (ESD) endoskopistin daha büyük tümörleri rezeke etme yeteneğini arttırmak ve daha uygun patolojik örnekler alması amacıyla kullanılmaya başlanmıştır (53,54). Bu teknikte tümörün çevresindeki mukozayı insize etmek için bir needle-knife kullanılır. Akabinde, mukoza alttaki submukoza tabakasından disseke edilir ve tüm tümör bir parça halinde çıkarılır. Her ne kadar bu teknik, EMR ile çıkarılabilen tümörlerden daha büyük tümörlerin çıkarılmasına izin verse de, lenfovasküler veya derin submukozal infiltrasyonlu lezyonlar için, düşük kür şansı nedeniyle ESD yapılmamalıdır, çünkü bu özellikler lenf nodu metastazı için önemli bir riski gösterir (53). EMR ve ESD çok iyi eğitilmiş endoskopistler tarafından yapılmalıdır.

### Diğer modaliteler

EMK tedavisinde kullanılmış olan diğer modaliteler fotodinamik tedavi, Nd: YAG laser tedavi ve argon plazma koagülasyonudur. Bir çalışmada EMK'li 27 hasta fotosensitizer porfirin (Photofrin II) ile tedavi edilmiş ve daha sonra bu hastaların tümörleri bir argon lazere maruz bırakılmış (55). Hastaların %88'inde tedaviye tam cevap gözlenmiştir. Ancak bu tedavilerin önemli bir sorunu; bu tedaviler "doku yıkıcı" tedaviler olarak kabul edilmektedirler, oysa EMR ve ESD ise "doku-koruyucu" tedavilerdir (53). Doku koruyucu tedaviler dokunun bir bütün halinde elde edilmesine ve tümörün detaylı histolojik incelenmesine izin verirken doku yıkıcı tedaviler bunu sağlamazlar. Yukarıda belirtildiği gibi, derin submukozal veya lenfatik invazyon varlığı hastayı cerrahi rezeksiyona refere etmek için bir endikasyondur. EMR ve ESD ile karşılaştırıldığında fotodinamik ve lazer tedavisinin etkinliği ve toksitesi belirsizdir ve bu tekniklerin muhtemel klinik rolünü tanımlamak için daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Anti-Helikobakter tedavi

*Hp* enfeksiyonu hem erken hem de invaziv mide kanseri için iyi tanımlanmış bir risk faktörüdür. Bu nedenle, EMK'li ve *Hp* enfeksiyonlu hastalarda eradikasyon uygundur.

### EMK'li hastaların takibi

Erken mide kanseri mükemmel bir sağ kalım oranına sahip olup, 5 yıllık sağ kalım oranları %90'dan fazladır (6,8). EMK nüksü uygun takip süresinde hastaların %2-13'ünde gözlenmiştir (56,57). Batılı merkezlerden bildirilen nüks oranları genellikle Japon merkezlerinden bildirilenlerden daha yük-



sektir (15) fakat bu fark seçim hatasından (bias) kaynaklanabilir. Göreceli nüks riski nod pozitif hastalarda ve submukozal tümörlerde mukozal tümörlere göre daha yüksektir ve histolojik olarak diferansiye tümörlerde de yüksektir. Karaciğere metastaz ve kan yoluyla meydana gelen metastaz nüksün baskın şeklidir. Beş yıldan sonra geç metastaz nadir değildir fakat diğer malignitelere bağlı meydana gelen ölümler nüks EMK'ne bağlı ölümlerden daha fazladır.

Takip stratejisine yönelik prospektif çalışma yayınlanmamıştır. Bu nedenle takip pragmatik olmalıdır ve nüks riskine bağlıdır. Non negatif EMK hastalarında yılda bir kez hastane ziyeti yeterlidir. Protrüde, histolojik olarak diferansiye ve submukozayı invaze etmiş ve lenf nodu metastazı gösterilmiş tümörlü hastalar gibi yüksek riskli hastalarda karaciğer metastazının takibi için her 6 ayda bir, BT veya ultrasonun uygulan-

dığı bir hastane ziyeti önerilmektedir. Kalan mide mukozasında ikinci primer kanser sürveyansı da endoskopi ile yapılmaktadır.

## SONUÇ

EMK'nin histopatolojik özellikleri ve histogenezis bilgisinin edinilmesi gelecek yıllarda EMK'nin önlenmesi için çok önemlidir. EMK, yüksek oranda tedavi edilebilir bir hastalık olduğundan saptama oranlarını arttırmaya yönelik çabalar her zaman önemlidir. Endoskopistler, endoskopi yaptıkları her zaman özellikle EMK saptamak için endoskopiye dikkatlice yapmalıdırlar ve EMK varlığı olasılığını akılda tutmalıdırlar. Modifiye tedaviler dikkatlice uygulanmalıdır çünkü derin invaze olmuş tümörler yüksek nodal metastaz insidansına sahiptir.

## KAYNAKLAR

1. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer* 2001; 37 (Suppl 8): S4-66.
2. Shirakabe H, Ichikawa H, Kumakura K, et al. Atlas of X-Ray Diagnosis of Early Gastric Cancer. Philadelphia, J.B. Lippincott, 1966.
3. Hirschowitz BI. Endoscopy – 40 years since fiber optics. Any light at the end of the tunnel? *Dig Surg* 2000; 17: 115-7.
4. Hisamichi S, Sugawara N. Mass screening for gastric cancer by X-ray examination. *Jpn J Clin Oncol* 1984; 14: 211-23.
5. Shiratori Y, Nakagawa S, Kikuchi A, et al. Significance of a gastric mass screening survey. *Am J Gastroenterol* 1985; 80: 831-4.
6. Ono H, Kondo H, Gotoda T, et al. Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer. *Gut* 2001; 48: 225-9.
7. Oliveira FJ, Ferrao H, Furtado E, et al. Early gastric cancer: report of 58 cases. *Gastric Cancer* 1988; 1: 51-6.
8. Fukutomi H, Sakita T. Analysis of early gastric cancer cases collected from major hospitals and institutes in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 1984; 14: 169-79.
9. Pinto E, Roviello F, de Stefano A, Vindigni C. Early gastric cancer: report on 142 patients observed over 13 years. *Jpn J Clin Oncol* 1994; 24: 12-9.
10. Jentschura D, Heubner C, Manegold BC, et al. Surgery for early gastric cancer: a European one-center experience. *World J Surg* 1997; 21: 845-59.
11. Pertl A, Jagoditsch M, Jatzko GR, et al. Long-term results of early gastric cancer accomplished in a European institution by Japanese-type radical resection. *Gastric Cancer* 1999; 2: 115-21.
12. Lawrence M, Shiu MH. Early gastric cancer: 28-year experience. *Ann Surg* 1991; 213: 327-34.
13. Sue-Ling HM, Martin I, Griffith J, et al. Early gastric cancer: 46 cases treated in one surgical department. *Gut* 1992; 33: 1318-22.
14. Pacelli F, Doglietto GB, Al'eri S, et al. Survival in early gastric cancer: multivariate analysis on 72 consecutive cases. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 1223-8.
15. Everett SM, Axon AT. Early gastric cancer in Europe. *Gut* 1998; 41: 142-50.
16. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma, 2<sup>nd</sup> English edition. *Gastric Cancer* 1998; 1: 10-24.
17. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol* 1965; 64: 31-49.
18. Nakamura K, Sugano H, Takagi K, Kumakura K. Histogenesis of cancer of the stomach, with special reference to light and electron microscopic and statistical studies of primary microcarcinoma of the stomach. *Gan No Rinsho (Japanese Journal of Cancer Clinics)* 1969; 15: 627-47.
19. Correa P, Haenszel W, Cuello C, et al. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet* 1975; 12: 58-60.
20. Carneiro F, Huntsman DG, Smyrk TC, et al. Model of the early development of diffuse gastric cancer in E-cadherin mutation carriers and its implications for patient screening. *J Pathol* 2004; 203: 681-7.
21. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. Lyon, 7–14 June 1994. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1994; 61: 1-241.
22. Sugiyama A, Maruta F, Ikeno T, et al. *Helicobacter pylori* infection enhances N-methyl-N-nitrosourea-induced stomach carcinogenesis in the Mongolian gerbil. *Cancer Res* 1998; 58: 2067-9.
23. Watanabe T, Tada M, Nagai H, et al. *Helicobacter pylori* infection induces gastric cancer in Mongolian gerbils. *Gastroenterology* 1998; 115: 642-8.
24. Honda S, Fujioka T, Tokieda M, et al. Development of *Helicobacter pylori*-induced gastric carcinoma in Mongolian gerbils. *Cancer Res* 1998; 58: 4255-9.
25. Tatematsu M, Yamamoto M, Shimizu N, et al. Induction of glandular stomach cancers in *Helicobacter pylori*-sensitive Mongolian gerbils treated with N-methyl-N-nitrosourea and N-methyl-N-nitrosourea-guanidine in drinking water. *Jpn J Cancer Res* 1998; 89: 97-104.

26. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 784-9.
27. Yamagata H, Kiyohara Y, Aoyagi K, et al. Impact of *Helicobacter pylori* infection on gastric cancer incidence in a general Japanese population: the Hisayama study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1962-8.
28. Correa P, Fontham ET, Bravo JC, et al. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1881-8.
29. Wong BC, Lam SK, Wong WM, et al. China Gastric Cancer Study Group. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 291: 187-94.
30. Fielding JW, Ellis DJ, Jones BG, et al. Natural history of "early" gastric cancer: results of a 10-year regional survey. *BMJ* 1980; 281: 965-7.
31. Tsuda Y. Endoscopic observation of gastric lesions with dye spraying technique (in Japanese). *Gastroenterol Endosc* 1967; 9: 189-95.
32. Taylor RH, Menzies-Gow N, Lovell D, et al. Misleading response of malignant gastric ulcers to cimetidine. *Lancet* 1978; 978: 686-8.
33. Wayman J, Hayes N, Griffin SM. The response of early gastric cancer to proton-pump inhibitors. *New Engl J Med* 1998; 338: 1924-5.
34. Sawai K, Takahashi T, Suzuki H. New trends in surgery for gastric cancer in Japan. *J Surg Oncol* 1994; 56: 221-6.
35. Maruyama K, Okabayashi K, Kinoshita T. Progress in gastric cancer surgery in Japan and its limits of radicality. *World J Surg* 1987; 11: 418-25.
36. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. Dutch Gastric Cancer Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 908-14.
37. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Cooperative Group. *Br J Cancer* 1999; 79: 1522-30.
38. Hayes N, Karat D, Scott DJ, et al. Radical lymphadenectomy in the management of early gastric cancer. *Br J Surg* 1996; 83: 1421-3.
39. Whiting JL, Fielding WL. Radical surgery for early gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24: 263-6.
40. Folli S, Dente M, Dell'Amore D, et al. Early gastric cancer: prognostic factors in 223 patients. *Br J Surg* 1995; 82: 952-6.
41. Yanai H, Fujimura H, Suzumi M, et al. Delineation of the gastric muscularis mucosae and assessment of depth of invasion of early gastric cancer using a 20-megahertz endoscopic ultrasound probe. *Gastrointest Endosc* 1993; 39: 505-12.
42. Morita S, Katai H, Saka M, et al. Outcome of pylorus-preserving gastrectomy for early gastric cancer. *Br J Surg* 2008; 95: 1131-5.
43. Jentschura D, Heubner C, Manegold BC, et al. Surgery for early gastric cancer: a European one-center experience. *World J Surg* 1997; 21: 845-8.
44. Takekoshi T, Baba Y, Ota H, et al. Endoscopic resection of early gastric carcinoma: results of a retrospective analysis of 308 cases. *Endoscopy* 1994; 26: 352-8.
45. Nishi M, Ishihara S, Nakajima T, et al. Chronological changes of characteristics of early gastric cancer and therapy: experience in the Cancer Institute Hospital of Tokyo, 1950-1994. *J Cancer Res Clin Oncol* 1995; 121: 535-41.
46. Tanabe S, Koizumi W, Mitomi H, et al. Clinical outcome of endoscopic aspiration mucosectomy for early stage gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 708-13.
47. Noda M, Kodama T, Atsumi M, et al. Possibilities and limitations of endoscopic resection for early gastric cancer. *Endoscopy* 1997; 29: 361-5.
48. Hiki Y, Shimao H, Mieno H, et al. Modified treatment of early gastric cancer: evaluation of endoscopic treatment of early gastric cancers with respect to treatment indication groups. *World J Surg* 1995; 19: 517-22.
49. Uedo N, Iishi H, Tatsuta M, et al. Long-term outcomes after endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2006; 9: 88-92.
50. Manner H, Rabenstein T, May A, et al. Long-term results of endoscopic resection in early gastric cancer: the Western experience. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 566-73.
51. Korenaga D, Orita H, Maekawa S, et al. Pathological appearance of the stomach after endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *Br J Surg* 1997; 84: 1563-6.
52. Ryu KW, Choi IJ, Doh YW, et al. Surgical indication for non-curative endoscopic resection in early gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 3428-34.
53. Yamamoto H, Kita H. Endoscopic therapy of early gastric cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 909-26.
54. Gotoda T. A large endoscopic resection by endoscopic submucosal dissection procedure for early gastric cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3(7 Suppl 1): S71-3.
55. Mimura S, Ito Y, Nagayo T, et al. Cooperative clinical trial of photodynamic therapy with photofrin II and excimer dye laser for early gastric cancer. *Lasers Surg Med* 1996; 19: 168-72.
56. Sano T, Sasako M, Kinoshita T, Maruyama K. Recurrence of early gastric cancer: follow-up of 1475 patients and review of the Japanese literature. *Cancer* 1993; 72: 3174-8.
57. Guadagni S, Catarci M, Kinoshita T, et al. Causes of death and recurrence after surgery for early gastric cancer. *World J Surg* 1997; 21: 434-9.



1533-1592

*Bir kapının kapalı olduğunu anlamak için, o kapıyı itmek gerekir.*

**MONTAIGNE**