

VAN VE ÇEVRESİNDE SAPTANAN MİDE KANSERLERİNİN LOKALİZASYONU VE HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ: 466 OLGUNUN ANALİZİ

İlyas TUNCER*, Nazan TOPÇU*, Serdar UĞRAŞ**, M. Kürşad TÜRKDOĞAN*,
Çetin KOTAN***, İsmail UYGAN**

ÖZET

Geçen 30 yıl içinde, gelişmiş ülkelerde midenin distal yerleşimli adenokanserlerinin azaldığı, proksimal adenokanserlerinin arttığı bildirilmektedir. Distal adenokanserlerin sıklığındaki azalmanın, *Helicobacter pylori* eradikasyonu ile paralellik gösterdiği iddia edilmektedir. Bu çalışmada 1995-2001 yılları arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda endoskopik ve histolojik olarak mide kanseri tanısı almış 459 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Olguların 304'ü (%66) erkek, 155'i (%34) kadın idi. Yaş ortalaması 56.7±12.4 (17-91 yaş arası) olup, erkek/kadın oranı 1.9 olarak tespit edildi. Olguların %74'ü 40-70 yaş arasında olup, en küçük görülme yaşı erkeklerde 25, kadınlarda 17 olarak bulundu. Lokalizasyon olarak; olguların 163'ü (%35.5) mide orta kısım, 159'ü (%34.6) 1/3 mide distal, 132'si (%28.7) 1/3 mide proksimal, 5'i (%1) diffüz tutulum gösteriyordu. Histopatolojik özellikleri; 451'i (%98) adenokanser, 7'si (%1.5) epidermoid, biri küçük hücreli kanser idi. Sonuç olarak; son yıllarda proksimal gastrik kanserlerin sıklığında belirgin artış gözlenmesine rağmen, serimizde korpus lokalizasyonu en yaygın tutulum yeri olarak belirlendi. Olguların ortalama %43'ünde doku düzeyinde (antrum %53, korpus %45, kardias %28) *Helicobacter pylori* pozitif bulundu.

Anahtar kelimeler: Mide kanseri, *Helicobacter pylori*, antrum, korpus, kardias

SUMMARY

The histopathological characteristics and localization of gastric cancer in Van and its around. The past thirty years it is known that the distal localization of adenocarcinomas was in a trend of decrease and proximal adenocarcinomas increased. It has been claimed that the decrease in the incidence of distal adenocarcinomas was associated with the decrease in the incidence of *Helicobacter pylori*. In this study 459 cases who were diagnosed to have gastric cancer within the years of 1995-2001 in the gastroenterology department of the Research Hospital of Yuzuncu Yil University were retrospectively evaluated. As for the localizations, our cases revealed the following manifestations: 163 cases middle stomach; 159 distal stomach; and 132 proximal stomach; 5 cases were detected to have diffused involvement. Mean age of all cases was found to be 56.7 (aged between 17-91). Male/female range was found as 1.9 and seventy-four percent of our cases were aged between 40-70. The youngest age for the condition to be prevailed was 25 in the males and 17 in females. The histopathological characteristics of our cases were conceived as thus: 451 cases adenocarcinoma; 7 cases squamous cell carcinoma and a single one was detected to have small cell carcinoma. In conclusion: in spite of the fact that in the recent years there is a remarkable increase in the prevalence of proximal gastric cancers, the middle localizations of the stomach were found to be the most commonly-observed involvement in our series. Forty-three percent of them were found *Helicobacter pylori* positive in tissue (53% antrum, 45% corpus and 28% cardia).

Key words: Gastric cancer, antrum, corpus, cardia, *helicobacter pylori*

GİRİŞ

Mide kanseri, ülkeler ve bölgeler arasında görülme sıklığı yönünden önemli değişkenlik gösteren kanserlerden biridir. Son yıllar-

da sıklığında belirgin azalma olmasına rağmen, halen dünyanın birçok yöresinde kanserden ölümlerin ikinci en yaygın nedenidir (1,2). Günümüzde erken tanı ve tedavideki

Mecmuaya geldiği tarih: 10.07.2002

* Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Van

** Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Van

*** Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Van

ilerlemeler sayesinde bazı ülkelerde mortalitesi azalmakla birlikte, dünyanın birçok ülkesinde ciddi bir sağlık sorunu olarak önemi korumaktadır (2). Hastalığın sıklığı, coğrafik farklılık göstermekle beraber Japonya, Güney Amerika ile Doğu Avrupa'da yüksektir. Hastalık, görülme sıklığının yüksek olduğu bölgelerden düşük olduğu bölgelere göç edenlerde, birkaç kuşak sonra yavaş bir şekilde azalmaktadır. Japonya'da hastalık epidemik boyutlardadır ve görülme sıklığı 70/100.000'dir (3). Ülkemizde mide kanseri ile ilgili epidemiolojik çalışmalar yeterli değildir. Sağlık Bakanlığı'nın verilerine göre; erkeklerde akciğer, kadınlarda meme kanserinin ardından en sık görülen ikinci kanserdir (4).

Mide kanserinin sıklığı yaş ile artış göstermektedir. Sıklıkla 5. ve 7. dekadlar arasında görülmektedir ve sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda sıklığı daha yüksektir. Sıklığın yüksek olduğu ülkelerde hastalık daha erken yaşlarda görülebilmektedir. Erkek/kadın oranı yüksek riskli bölgelerde 2/1, düşük riskli bölgelerde 3/2 dir (2,5).

Mide kanserinin belirli bölgelerde ve belirli toplumlarda anlamlı bir şekilde farklılık göstermesi, etiyopatogenezinde çevresel faktörlerin ağırlıklı rol oynayabileceğini akla getirmektedir. Epidemiolojik veriler, mide kanserinin patogenezinde dominant rolün çevresel faktörlere (özellikle diyet) ait olduğuna dair güçlü kanıtlar sunmaktadır (6).

Çalışmamızın amacı; yöremizde tüm kanserler içinde en yaygın görülen mide kanserlerinin yaş, cins, anatomik lokalizasyon ve histopatolojik özelliklerini incelemektir.

MATERYAL ve METOD

1995-2001 yılları arasında Gastroenteroloji Kliniği'ne müracaat eden, endoskopik ve histopatolojik olarak mide kanseri tanısı konulan 459 olgu retrospektif olarak değerlendirildi.

Olgular yaş, cinsiyet, kanserin anatomik lokalizasyonu ve histopatolojik tipine göre tasnif edilerek incelendi. Adenokanserin histopatolojik sınıflaması "Lauren sınıflandırması"na (7) göre yapıldı.

BULGULAR

Olguların 304'ü (%66) erkek, 155'i (%34) kadın idi. Yaş ortalaması 56.7±12.4 (17-91 yaş arası) olup, erkek/kadın oranı 1.9 olarak tespit edildi. Mide kanserlerinin cinsiyet ve yaş dağılımı tablo-1'de verilmiştir. Olguların %74'ü 40-70 yaş arasında olup, en küçük görülme yaşı erkeklerde 25, kadınlarda 17 idi. Anatomik lokalizasyon olarak; olguların 163'ü (%35.5) 1/3 mide orta kısım, 159'u (%34.6) 1/3 distal, 132'si (%28.7) 1/3 proksimal, 5'i (%1) diffüz tutulum gösteriyordu (Tablo-2). En yaygın yerleşim yeri korpus olmakla beraber, son yıllarda proksimal gastrik Ca'ların sıklığında belirgin bir artış gözlenmektedir (Şekil-1). Kanselerin histopatolojik özellikleri; 451'i (%98) adenokanser 7'si (%1.5) epidermoid, biri küçük hücreli kanser olarak rapor edildi (Tablo-3). Adenokanserlerin 396'sı (%87) intestinal tip (iyi diferansiye), 55'i (%13) diffüz tip (az diferansiye) idi. Diffüz tip adenokanserlerin 32'si (%58) erkek, 23'ü (%42) kadın idi. Yaş ortalaması erkeklerde 60, kadınlarda 48 olarak tespit edildi. Dokuda *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) tüm olguların %43'ünde pozitif bulundu. Antrum kanserlerinin %53'ünde, korpus kanserlerinin %45'inde, kardial kanserlerinin %28'inde dokuda *H.pylori* pozitif bulundu (Tablo-4).

TARTIŞMA

Mide kanseri, dünyanın birçok ülkesinde kanser ölümleri içinde akciğer kanserinden sonra en yaygın görülen ikinci malign tümördür (1,8,9). Hastalığın sıklığı, coğrafik olarak büyük farklılıklar göstermektedir.

Tablo 1. Mide kanserlerinin cinsiyet ve yaş dağılımı

Yaş aralığı	Erkek n (%)	Kadın n (%)	Toplam n (%)	Erkek / Kadın
<29	4(%08)	5 (%1)	9 (%1.8)	0.8
30-39	21(%4.7)	15 (%3.2)	37 (%7.9)	1.4
40-49	39(%8.7)	26 (%5.7)	68 (%14.4)	1.5
50-59	63(%13.9)	36 (%7.9)	102 (%21.8)	1.7
60-69	119(%25.5)	49 (%10.5)	168 (%36)	2.4
70-79	51(%10.9)	21 (%4.5)	72 (%15.4)	2.4
>80	7(%1.5)	3 (%07)	10 (%2.2)	2.3
Toplam	304 (% 66)	155 (%34)	459 (%100)	

Tablo 2. Mide kanserlerinin anatomik lokalizasyonu

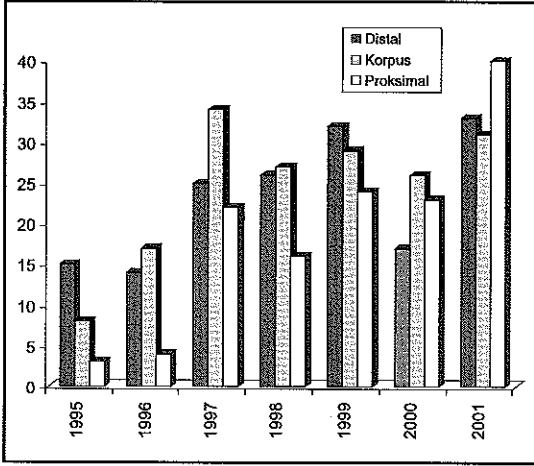
Anatomik lokalizasyon	Kadın n (%)	Erkek n (%)	Toplam n (%)
Mide 1/3 distal	53 (%11.5)	106 (%23)	159 (% 34.5)
Mide 1/3 orta	54 (%11.7)	109 (%23.7)	163(%35.4)
Mide 1/3 proksimal	46 (%10)	86 (%18.7)	132 (%28.7)
Diffüz	2 (%04)	3 (%06)	5 (%1.1)
Toplam	155 (%44)	304 (%66)	459 (%100)

Hastalığın sıklığında aynı ülke içinde bile farklılıklar görülebilmektedir ⁽¹⁾. Görülme sıklığı ve mortalite hızı sosyoekonomik durumu bozuk ülkelerde, gelişmiş ülkelere göre üç kat daha fazladır ⁽⁸⁾. Bu tanıma uymayan tek ülke Japonya'dır. Japonya mide kanserinin en yaygın görüldüğü ülkelerden biridir. Japonya'da görülme sıklığı Nagazaki'de yüz binde 82, Miyagi'de yüz binde 80 olarak tespit edilmiştir ⁽³⁾. Son 30-50 yıl içinde dünyada mide kanserinin sıklığında ve mortalite hızında dramatik bir azalma gözlenmektedir ^(1,8). Ülkemizde mide kanserinin görülme sıklığı hakkında sağlıklı veriler yoktur. Sağlık Bakanlığı'nın verilerine göre; erkeklerde akciğer, kadınlarda meme kanserinin ardından en sık görülen ikinci kanserdir ⁽⁴⁾. Ancak Van Gölü havzasında mide kanseri en yaygın görülen malign tümördür. Van Gölü ve çevresinde, Kösem ve ark. ⁽¹⁰⁾

altı yıllık sürede saptadıkları 2101 kanser olgusu içinde; erkeklerde mide (%18.6) ve deri (%14.4), kadınlarda ise özofagus (%17.9) ve mide (%14.1) kanserini en yaygın görülen kanserler olarak tespit etmişlerdir.

Erkek/kadın oranı yüksek riskli bölgelerde 2/1, düşük riskli bölgelerde 3/2 dir. En sık görüldüğü yaş aralığı 55-65 olup, ortalama yaş 60 dir. Görülme sıklığının yüksek olduğu yörelerde erkek/kadın oranı artmakta, ortalama yaş küçülmektedir ^(1,2,8). Diffüz tip adenokanser daha erken yaşlarda görülmekte ve genç kadınları erkeklerden daha sık etkilemektedir ⁽⁸⁾. Olgularımızda erkek/kadın oranı 1.9/1 olup, yaş ortalaması 56.7 idi. Erkeklerde en küçük yaş 25, en büyük yaş 91; kadınlarda en küçük yaş 17, en büyük yaş 82 olarak tespit edildi. Olguların %74'ü 40-70 yaş dilimi arasında yer almaktaydı.

Şekil 1. Mide kanserlerinin yıllara göre dağılımı



Tablo 3. Mide kanserlerinin histopatolojik dağılımı

Histopatolojik tip	n (%)
Adenokanser	451 (%98)
Epidermoid kanser	7 (%1.5)
Küçük hücreli kanser	1 (%02)

Mide kanserinin oluşumu, etiyolojisinde multifaktoriyel nedenlerin rol aldığı kompleks bir olaydır. Fakat kronik atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve adenokanser arasında kuvvetli bir ilişki vardır (1). Atrofik gastrit, mide kanserli olguların %80-90'ında mevcuttur (8). İntestinal metaplazi, mide kanserlerinin %70'inden fazlasında görülmektedir, ancak neoplastik olmayan hastalıklarda da görülebilmektedir (11). Diyet, çevresel ve genetik faktörler büyük öneme sahip olmalarına rağmen, H.pylori'nin gastric karsinogenezde rolü artık tartışılmazdır (1,8). H.pylori infeksiyonu adenokanser gelişme riskini iki kat artırmaktadır (12,13). Mide kanserinin yüksek olduğu yörelerde, H.pylori infeksiyonunun endemik olduğu ve özellikle erken yaşlarda edinildiği toplum çalışmaları ile gösterilmiştir (14). Özellikle cagA+ H.pylori kolonizasyonu non-kardia mide adenokanseri için bir risk faktörü olmasına rağmen, benzer ilişki kardia adenokanseri için gösterilememiştir (15,16). H.pylori sıklığı kardia tü-

Tablo 4. Kanserlerin anatomik lokalizasyonu ile H.pylori ilişkisi

Kanser lokalizasyonu	H.pylori (+)		Toplam
	Kadın n (%)	Erkek n (%)	
Antrum	30 (%56)	54 (%50)	84 (%53)
Korpus	29 (%53)	44 (%40)	73 (%45)
Kardia	10 (%21)	27 (%31)	37 (%28)
Toplam	69 (%44)	125 (%41)	194 (%42)

mörlerinde en düşük (%27), antrum tümörlerinde en yüksek (%65.5) seviyelerde tespit edilmiştir (17,18). Gastrik kardiadaki inflamasyon, metaplazi ve neoplazilerin gelişiminde H.pylori infeksiyonu, gastroözofajial reflü hastalığı ve diğer faktörlerin katkılarının olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir (19,20). Bazı çalışmalarda H. pylori ile kardia kanseri arasında negatif bir ilişki bulunmuştur (21). Yaygın antibiyotik kullanımı H.pylori eradikasyonuna, dolayısıyla mide kanserinin görülme sıklığında azalmaya neden olmaktadır (22). Serolojik olarak H.pylori olgularımızın tümünde bakılmadığından, kanserlerde H.pylorinin gerçek sıklığını söyleyemiyoruz. Ancak doku düzeyinde, histolojik olarak H.pylori olgularımızın %43'ünde (antrum %53, korpus %45, kardia %28) pozitif bulundu. Kanseri olgularımızda H.pylori pozitifliğine ait kesin veriler olmakla birlikte, yöremizde H.pylori infeksiyonu oldukça yaygındır. Üitemizde peptik ülserli olguların %82'sinde, ülseri olmayan bireylerin %57'sinde H.pylori pozitif bulunmuştur (23).

Genel popülasyonda mide kanserlerinin; %40-45'i midenin 1/3 distal, %33-35'i orta kısım, %15-22'si midenin 1/3 proksimalinde yerleşim göstermektedir. Ancak geçen 30 yıl içinde mide kanserinin dağılımında belirgin bir proksimale kayma rapor edilmektedir (24-28). Son zamanlarda, kardia ve fundustan orijinini alan adenokanserlerin sıklığı %27-44

olarak bildirilmektedir (24,25,29). Batı ülkelerinde özofagus ve gastroözofajial bileşke'nin (GEB) adenokanserlerinde geçen 15 yıl içinde belirgin bir artış saptanmıştır (20). Amerika Birleşik Devletleri (ABD), İngiltere ve Japonya gibi ülkelerde mide kanserinin sıklığında genelde azalma olmasına rağmen, her üç ülkede de GEB'nin adenokanserinde belirgin bir artış bildirilmektedir. Bu artış 40-60 yaş arası beyaz erkeklerde daha belirgindir (30,31). Distalden, proksimale doğru olan bu anatomik yer değişikliğinin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Obezite, yağlı ve yüksek kalorili diyet, ABD'de bu artışa katkıda bulunan faktörlerden bazılarıdır (32). Olgularımızda kanserin en yaygın görüldüğü anatomik lokalizasyon 1/3 mide orta kısım (%35.5) idi. Serimizde proksimal tutulum olguların %28.7'sinde mevcuttu. Son 3 yıl içinde proksimal yerleşimde belirgin bir artış gözlemlendi. Geçen üç yıl içinde saptanan mide kanserlerinin %30.3'ünde proksimal tutulum mevcuttu.

Malign mide tümörlerin %90'dan fazlası adenokanserdir. Primer non-Hodgkin lenfoma, stromal tümörler, karsinoidler, adenoskuamoz/skuamoz tümörler ve metastazlar sırasıyla en yaygın görülen diğer malign tümörlerdir (1). Midenin adenokanseri intestinal-epidemik ve diffüz-endemik olarak iki histolojik ve etiyolojik subtip ayrılmaktadır (1,2). İntestinal tip, mide kanseri sıklığının yüksek olduğu yörelerde hakim olan histopatolojik tiptir. Çevresel etiyoloji ve prekanseröz lezyonlar ile yakın ilişkisi vardır (9). Olgularımızın %98'inde adenokanser en yaygın görülen tümör olup, adenokanserlerin histolojik olarak %87'i intestinal tip, %13'ü diffüz tip idi. Diffüz tip adenokanser erkeklere oranla kadınlarda (60'a karşı 48) daha genç yaşlarda görülmekteydi. Epidermoid kanser ikinci en sık görülen tümördü. Serimizde intestinal tip kanserlerin hakim histolojik tip olması nedeniyle, yöremizde gastrik kanser sıklığının sosyoekonomik ya-

pı ve çevresel faktörler ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak; çalışmamızda iki önemli özellik dikkat çekiyordu. Birincisi mide kanserli olgularımızın çoğunluğu histolojik olarak intestinal tip adenokanser idi. İntestinal tip adenokanser ile prekanseröz lezyonlar (atrofik gastrit, intestinal metaplazi, vs.), çevresel faktörler ve H.pylori infeksiyonu arasında yakın ilişki bildirilmektedir. Bu nedenle çevresel faktörlerin (özellikle beslenme alışkanlığı) düzenlenmesi ve H.pylori eradikasyonu yanında, prekanseröz lezyonların saptanması açısından endoskopik tarama programlarının yapılması, yörede mide kanserine bağlı mortalite ve morbidite oranlarını önemli oranlarda azaltacaktır. İkincisi lokalizasyon olarak, özellikle son yıllarda proksimale kaymanın saptanması idi. Proksimal kanserlerin prognozu distal yerleşimli kanserlere göre daha kötüdür. Lokalizasyon olarak mide kanserinin proksimale kaymasının nedenleri bugün için bilinmemekle beraber, bu yer değişikliğinin H.pylori eradikasyonu, alkol ve sigara kullanımı, obezite, gastroözofajial reflü hastalığı ile ilişkisi araştırılması gereken konulardan bazılarıdır.

KAYNAKLAR

1. Luk GD: Tumors of the stomach. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, (eds). Sleisenger and Fordtrans gastrointestinal and liver disease. Philadelphia: WB Saunders, 733 (1998).
2. Bruckner HW, Morris JC, Mansfield P. Neoplasms of the stomach. In: Bast RC, Kufe DW, Pollock RE, (eds). Holland and Frei cancer medicine 5th edition London: B.C. Decker Hamilton, 1355 (2000).
3. Fuchs CS, Mayer RJ: Gastric carcinoma. N Engl J Med. 6; 333: 32 (1995).
4. Topuz E, Demir C: Sindirim sistemi kanserlerinde epidemiyoloji. Editör: Topuz E, Aykan N F. Sindirim sistemi kanserleri. İstanbul: Argos Yayıncılık, 3 (1998).
5. Lawrence W, Menck HR, Steele GD, et al: The national cancer data base report on gastric cancer. Cancer; 75: 1734 (1995).
6. Howson CP, Hiyama T, Wynder EL: The decline in gastric cancer: Epidemiology of an unplanned triumph. Epidemiol Rev; 8:1 (1986).
7. Lauren P: The two histologic main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal type carcinoma, an

- attempt at a histochemical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand*; 64: 31 (1965).
8. Boland CR, Scheiman JM: Tumors of stomach. In: Yamada T, Alpers DH, Owyang C, (eds). *Textbook of gastroenterology*, 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1494 (1995).
 9. Karpel MS, Kelsen DP, Tepper JE: Cancer of the stomach. In: De Vita VT, (ed). *Cancer, principles and Practice of oncology*, 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1092 (2001).
 10. Kösem M, Uğraş S, Özen S ve ark: Van Gölü Havzasında kanser sıklığı ve dağılımı. *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*; 1: 30 (2001).
 11. Filipe MI, Potet F, Bogomoletz Wv, et al: Incomplete sulphomucin-secreting intestinal metaplasia for gastric cancer: preliminary data from a prospective study from three centers. *Gut*; 26:1319 (1985).
 12. Eslick GD, Lim LL, Byles JE, et al: Association of *Helicobacter pylori* infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*; 94: 2373 (1999).
 13. Graham DY, Yamaoka Y: H. pylori and cagA: relationships with gastric cancer, duodenal ulcer, and reflux esophagitis and its complications. *Helicobacter*; 3: 145 (1998).
 14. Correa P, Fox J, Fonthan E, et al: *Helicobacter pylori* and gastric carcinoma: serum antibody prevalence in populations with contrasting cancer risks. *Cancer*; 66: 2569 (1990).
 15. Chow WH, Blaser MJ, Blot WJ: An inverse relation between cagA+ strains of *Helicobacter pylori* infection and risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Cancer Res*; 58: 588 (1998).
 16. Peek RM Jr, Vaezi MF, Falk GW, et al: Role of *Helicobacter pylori* cagA(+) strains and specific host immune responses on the development of premalignant and malignant lesions in the gastric cardia. *Int J Cancer* 12; 82: 520 (1999).
 17. Erkisi M, Cotakoglu S, Koksall F, et al: Relationship of *Helicobacter pylori* infection to several malignant and non-malignant gastrointestinal diseases *J Exp Clin Cancer Res*; 16: 289 (1997).
 18. Martin-de-Argila C, Boixeda D, Redondo C, et al: Relation between histologic subtypes and location of gastric cancer and *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol*; 32: 303 (1997).
 19. Spechler SJ: The role of gastric carditis in metaplasia and neoplasia at the gastroesophageal junction. *Gastroenterology*; 117: 218 (1999).
 20. Pera M: Epidemiology of esophageal cancer, especially adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *Recent Results Cancer Res*; 155: 1 (2000).
 21. Hansen S, Melby KK, Aase S, Jellum E, Vollset SE: *Helicobacter pylori* infection and risk of cardia cancer and non-cardia gastric cancer. A nested case-control study. *Scand J Gastroenterol*; 34: 353 (1999).
 22. Marshall BJ: *Campylobacter pylori*: its link to gastritis and peptic ulcer disease. *Rev Infect Dis*; 12: 87 (1990).
 23. Türkdöğän MK, Hekim H, Tuncer İ, Aksoy H: The epidemiological and endoscopic aspects of peptic ulcer disease in Van region. *Eastern J Med*; 4: 6 (1999).
 24. Antonioli DA, Goldman H: Changes in location and type of gastric adenocarcinoma. *Cancer*; 50: 775 (1982).
 25. Meyers WC, Damiano RJ, Postlethwait PW, et al: Adenocarcinoma of the stomach changing pattern over the last 4 decades. *Ann Surg*; 205: 1 (1987).
 26. Salvon-Harman JC, Cady B, Nikulasson S, et al: Shifting proportions of gastric adenocarcinoma. *Arch surg*; 129: 381 (1994).
 27. Morales TG: Adenocarcinoma of the gastric cardia. *Dig Dis* 1997;15: 346-56.
 28. Morales TG, Sampliner RE, Bhattacharyya A: Intestinal metaplasia of the gastric cardia. *Am J Gastroenterol*; 92: 414 (1997).
 29. Powell J, McConkey CC: The rising trend in oesophageal adenocarcinoma and gastric cardia. *Eur J Cancer Prev*; 1: 265 (1992).
 30. Blot WJ, Devasa SS, Kneller RW, et al: Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA*; 265: 1287 (1991).
 31. Rios-castellanos E, Sitas F, Shepherd NA, et al: Changing pattern of gastric cancer in Oxfordshire. *Gut*; 33: 1312 (1992).
 32. Zhang ZF, Kurtz RC, Yu GP, et al: Adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia: the role of diet. *Nutr cancer*; 27: 298 (1997).