

MİDE KANSERLİ OLGULARIMIZA PROSPEKTİF BİR BAKIŞ

Dr. Hülya UZUNİSMAİL (x)
Dr. Arif YILMAZ (xx)
Dr. İskender YÜKSEL (xxx)

ÖZET :

Son 2 yılda Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yatan 70 mide kanserli hasta prospektif olarak incelendi.

Hastaların çoğunda (%87,1) taze meyva ve sebze alımı yetersiz bulundu. Ayrıca % 85,7 olguda günde 15 bardaktan fazla çay içilmesi mevcuttu.

Hastalarımızın yaş ortalaması literatürdeki verilere göre çok düşüktü.

Olguların hepsi epigastrik ağrı ile gelmişti, yakınmalarının süresi kısa olmasına rağmen, büyük bir kısmında metastaz vardı.

GİRİŞ :

Son dekadlarda bazı ülkelerde sıklığında belirgin düşme görülmesine rağmen (1,2) mide kanseri, tanı ve tedavi yöntemlerinin geliştiği günümüzde hala kötü prognozunu korumaktadır. Bunda en önemli etken, erken tanı için kendine özgü semptom ve bulgularının olmamasıdır. Submukozal lenfatik yolla metastazların hemen gelişmesi, kemo ve radyoterapiye dirençli olması da diğer etkenler arasındadır (3). Ortalama yaşama süresi bir çalışmada 14 ± 2 ay olarak bildirilmiştir (4). 5 yıllık yaşam raporları % 6 dan (4), % 18,8 e (5) kadar değişmektedir.

Submukozada sınırlanmış erken mide kanserlerinde 5 yıllık yaşam % 64 olarak bildirilmektedir (5). Erken mide kanserinin tanı sıklığı bu konuda büyük çaba sarfedilen Japonya'da % 36 olarak bildirilirken (6), genelde çok düşük olup % 0,8 (4) - % 4,6 (5) arasında değişmektedir. Mide kanserinin erken tesbit edildiği durumlarda bile metastazlar %4-6 arasında görülmektedir (3). Erken mide kanseri

x Atatürk Üniversitesi Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi (Yrd. Doç. Dr).

xx Atatürk Üniversitesi Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanı

xxx Atatürk Üniversitesi Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma görevlisi.

radyolojik olarak erken bulgu vermediğinden 40 yaşın üzerindeki, dispeptik yakınmaları olan bütün hastalardan endoskopik muayene ile çok sayıda biyopsi alınması önerilmektedir(3).

Mide kanseri sıklığı coğrafi bölgelere göre belirgin farklılıklar gösterdiğinden, oluşmasında ilk suçlanan çevre faktörleridir. Diyet üzerinde de durulmuş, beslenme yetersizliği, bazı gıdalar ve gıdaların hazırlanma, saklanma biçimleri ile sigara suçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD :

Bu çalışma 1986-1987 yılları içerisinde Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yatan mide kanserli 70 olguyu içermektedir.

Hastaların bir bölümünü endoskopik muayene ve biyopsi ile tanıları kliniğimize yatırılmadan önce tesbit edilenler oluşturmamıştı. Bir kısım hastaya ise asit, hepatomegali veya anemi yönünden tetkik edilirken veya gastrointestinal sistem kanaması nedeniyle kliniğimizde yatarken tanı konulmuştu.

Mide kanseri tanısı alan olgulara beslenme şekilleri, alışkanlıkları (bu gruba, yöremizde çok yaygın olan sıcak çay ve küflü peynir alma alışkanlığı da eklendi) ve aileleri ile ilgili detaylar soruldu.

Metastazların varlığı abdominal ultrasound, varsa lenfbezi biyopsisi ve asidin sitolojik incelemesi ile araştırıldı. Elimizdeki olasılıklarla uzak lenfbezi ve organ metastazı tesbit edilemeyen olgular operasyona verildi.

BULGULAR :

Çalışmaya toplam 70 hasta kabul edildi. Olguların 17 si (% 24,3) kadın, 53 ü erkek (% 75,7) olup, erkek-kadın oranımız 3,1 idi.

En genç hasta 22, en yaşlısı da 90 yaşında olup yaş ortalaması 56 olarak bulundu. 35 yaş ve altında 4 hasta tesbit edildi (% 5,7). En çok hasta 50-70 yaş gruplarında gözlemlendi. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı tablo-I de gösterilmiştir.

Tablo - I: Hastaların yaş gruplarına dağılımı.

Yaş grubu	Hasta sayısı	Oran
20-30	2	% 2,9
30-40	5	% 7,1
40-50	8	%11,5
50-60	26	%37,1
60-70	24	%34,3
70-80	4	% 5,7
80-90	1	% 1,4

Hastaların 25 inde (%35,7) günde 1-2 paket sigara kullanma alışkanlığı vardı. Alkol kullanma alışkanlığı tesbit edilmedi. 61 olguda (% 87,1) özellikle taze meyva ve sebze ile et alımı çok düşük seviyelerde bulundu. 60 olguda (% 85,7) günde 15 bardağın üzerinde çay içme alışkanlığı vardı. 42 olguda ise (% 60) küflü peynir yeme tesbit edildi. Aile anamnezleri sağlıklı olarak alınamadı.

Epigastrik ağrı olguların hepsinde mevcuttu. Bulantı, kusma 62 olguda (%88,5) ; iştahsızlık 61 (% 87,1) hastada var olup başlıca semptomları oluşturuyorlardı. Yutma güçlüğü 9 olguda saptandı. Hepsinde proksimal lokalizasyonlu kanser mevcuttu. 8 olgu hematemez nedeniyle kliniğimize yatırılmış, 5 olguda da hematemez anamnezi vardı (%18,5). Kilo kaybı konusunda sağlıklı bilgi alınamadı. 2 olgu gastrektomi, 3 olgu da daha önceden gastrojejunostomi ameliyatı geçirmişti.

3 olguda Virchow, 2 olguda Irish (sol aksiller) nodülü tesbit edildi. 13 olguda asit mevcuttu. 31 olguda hepatomegali vardı. Bunlardan 19 unda ultrasound ile, 1'inde de operasyonla karaciğer metastazı tesbit edildi.

22 olguda (% 31,4) hematokrit değeri % 35 in altında saptandı.

Sedimentasyon hızı 47 olguda 1 saatte 25 mm nin üzerindeydi. Yüksek değerlerin ortalaması 58 mm bulundu. 12 ve 14 cm çapında karaciğer metastazı olan 2 olguda sedimentasyon hızı 1 saatte 13 ve 20 mm idi.

41 hastada (% 58,5) gaitada gizli kan pozitif idi. 38 olgunun (% 54,3) kan grubu A olarak tesbit edildi.

3,5 g/dL nin altında albumin 8 olguda saptandı, ortalama değer 3,1 g/dL idi.

Karaciğer metastazları 19 olguda ultrasound ile, 1 olguda da operasyon ile saptanmış olup 9 olguda karaciğer lezyonları soliterdi ve çapları 2 ile 14 cm arasında değişiyordu.

Karaciğer metastazlı olgularda ALT 5 hastada (%25) yüksekti. En yüksek değer 207 U/L, ortalama değer ise 100 U/L olarak bulundu. AST ise 4 hastada (% 20 normal değerlerin üzerindeydi. En yüksek değer 246 U/L olup, ortalama değer 155 U/L olarak bulundu. Alkalen fosfataz 14 olguda (% 70) normal değerlerin üzerindeydi (N: 50 U/L). En yüksek değer 216 U/L, ortalama değer ise 128 U/L olarak tesbit edildi. En yüksek değerli hastadaki metastazın büyüklüğü 4 cm idi. 12 ve 14 cm çapında karaciğer metastazına sahip olgularda ise alkalenfosfataz değerleri 59 ve 200 U/L idi.

Gamaglutamil transpeptidaz 16 olguda normal değerlerin üzerindeydi (Normali: erkek için 38; kadın için 25 U/L nin altında). Gamaglutamil transpeptidaz yüksekliği 2 olgu dışında alkalen fosfataz yüksekliğine eşlik ediyordu. Maksimal

değer 290 U/L, ortalama değer ise 147 U/L olarak tesbit edildi. 4 cm çapında karaciğer metastazına sahip olguda 290 U/L; 14 ve 12 cm çapındaki metastazlı olgularda ise sırasıyla 275 ve 86 U/L olarak bulundu.

5- Nükleotidaz enzimi (Normali 0-5 U/L) 8 olguda yüksek bulundu. Maksimal değer 74; ortalama değer ise 46,5 U/L idi. Bu enzimdeki yükselmeler de karaciğerdeki lezyonun çapıyla ilişkili değildi.

31 olguda (% 44,3) Ca. antrumda, distal lokalizasyonlu idi. 17 olguda ise Ca.nın lokalizasyonu kardiya ve fundustaydı. 22 olguda korpus Ca. vardı, bu olguların bir bölümünde korpusdaki lezyonun antruma uzanıp uzanmadığı değerlendirilemedi.

Endoskopik görünümüne göre lezyonların lokalizasyonu tablo-2 de gösterilmiştir.

Tablo-2: Endoskopik görünümüne göre lezyonların lokalizasyonları.

Lezyonun endoskopik görünümü	Lokalizasyonu	Olgu sayısı
Malign ülser	Korpus	7
	Antrum	5
	Fundus	1
Benign ülser	Korpus	2
Vegetan kitle	Korpus	12
	Antrum	10
	Fundus	4
Lümen çevre çevre daralmış (yeterli inceleme yapılamadı)	Antrum	3
	Kardiya	1
Lümen dar, mukoza düzensiz	Antrum	12
	Kardiya	10
Gastrit görünümü	Korpus	1
	Antrum	1
	Kardiya	1
Korpusdaki toplam lezyon sayısı : 22		
Kardiya ve fundustaki toplam lezyon sayısı : 17		
Antrumdaki toplam lezyon sayısı: 31		

Benign ülser görünümü veren 2 olgudan biri ilk, diğeri ise ancak 3. biyopside histopatolojik olarak teşhis edilebildi. Lümeni daralttığı için yeterli endoskopik incelemeye olanak sağlamayan 4 olgudan 2 sinde kesin tanı körleme biyopsiyle alınan örneklerin incelenmesiyle elde edilirken, 2 olguya da laparotomi yaptırıldı ve kesin tanı bu şekilde konuldu. Endoskopik olarak granüler görünümde gastrite uyan lezyonlardan kardiya ve korpusdakilerde laparotomiyle invazyon ve metastaz bulunmadı. Antrumda lokalizasyonlu olguda ise periton yayılımı vardı.

Histopatolojik olarak 44 olgu iyi diferansiye adenokanser (intestinal tip) olup, 7 si müsinöz tipte idi. 26 olgu ise indiferansiye kanser olup (diffüz tip), bunların 3 ü taşlı yüzük hücreli kanserdi.

34 olguda tesbit edilen metastazlar şöyleydi.

13 olguda asit saptandı. Bunlardan 3 ünde karaciğer metastazı da vardı. 9 unda sitolojik tanı mevcuttu. 1 olguda ise asit eksuda özelliğinde olmasına rağmen sitoloji maliniteyi desteklemedi.

3 olguda Virchow nodülü mevcuttu. Bunlardan birisinde karaciğer metastazı da vardı ve bu hasta lenf düğümü biyopsisini kabul etmedi. Diğer 2 olguda ise histopatolojik tanı kanser metastazı lehineydi.

Irish nodülü 2 olguda vardı ve bunlardan alınan biyopsiler kanser olarak değerlendirilmişti.

Krukenberg tümörü ise 1 olguda mevcuttu.

Karaciğer metastazı 19 olguda ultrasonografik olarak gösterildi.

Elimizdeki olanaklarla metastaz tesbit edilemeyen 36 olgunun 10 u önerilen operasyon teklifini kabul etmediler. 26 olgu operasyona verildi. Bunlardan 2 si T₂, 1 ide T₄ devresinde bulundu. Diğerleri daha ileri devrelerdeydiler.

TARTIŞMA :

Mide kanserinin yöremizdeki sıklığı konusunda yeterli verilere sahip değiliz. Endoskopi laboratuvarı sonuçlarımıza göre mide kanseri 1328 olgunun 144 ünü oluşturmaktadır (% 10,8). Bu değer ülkemizdeki (7) ve yabancı (8) verilere göre oldukça yüksektir. Ancak doğu Anadolu bölgesinde az sayıda endoskopi laboratuvarı olması ve hastaların seçilerek gönderilmesi bu yüksek sonuca neden olmuş olabilir. 5 yıllık taramada hastahanemiz İç Hastalıkları ve Genel Cerrahi kliniklerine yatan olgular değerlendirildiğinde yılda ortalama 41 mide kanserli hasta teşhis edilmektedir. Yayınlarda bu sayı 8 (1) ile 48 (9) arasında değişmektedir. Ancak hastahanelerin yatak sayıları verilmediğinden bu karşılaştırmanın sağlıklı olmadığı kanısındayız.

Erkek/kadın oranı 3,1 olarak bulundu. Klasik bilgilerimize göre bu oran 2/1 dir (10). Son yıllarda erkek/kadın oranında azalma görülmesi toplumda yaşlı kadın popülasyonunun artmasına bağlanmaktadır(1). Proksimal lokalizasyonlu kanserlerde bu oran 6,5 e yükselmektedir (11). Proksimal lokalizasyonlu 17 olgudan 4 ü kadındı.

Yaş ortalaması son dekadlarda yükselmektedir ve erkeklerde 69,5 , kadınlarda 73 olarak bildirilmiştir (1). Olgularımızdaki yaş ortalaması bu değerlere göre çok düşüktü. Proksimal lokalizasyonlu kanserler daha genç yaşlarda gözlenirken, olgularımızın yaş ortalaması 59,1 olarak tesbit edildi.

Ağrı olgularımızın hepsinde mevcuttu. Literatürde, ağrının % 51 (4) ile % 90 (9) arasında mevcut olduğu, antrumda lokalize kanserlerde ağrının daha belirgin bir semptom olarak ortaya çıktığı (4), korpus ve fundus kanserlerinde ise ağrının lezyon derinleştikçe ortaya çıkacağı ileri sürülmektedir(3). Olgularımızın hepsinde ağrı bulunmasını, ilerlemiş evrelerde olmalarına bağlıyabiliriz. Bulantı, kusma, iştahsızlık şikayetleri, bildirilen değerlere göre daha yüksek olarak bulundu. Hastalarımızdaki semptomların ortalama süresi 6,1 ay olarak bulundu, bu değer bildirilen 5,2 ay (11) ve 6,7 ay (9) değerleriyle uyuşuyordu.

% 35 in altındaki hematokrit değeri % 27 olguda tesbit edildi, bu değer % 55(12) ve % 47(4) olarak bildirilmişti. Gaitada gizli kan hastaların % 58,5 inde saptandı. Daha önceki yayınlarda bu oran % 36(4) ve % 63(1/3) olarak bildirilmişti.

Karaciğer metastazlı olguların % 80 inde gamaglutamil transpeptidaz yüksekti. Metastaz varlığında alkalenfosfataz ve 5-nükleotidaz'da da yükselme olduğu bildirilirken (10), 5-nükleotidaz olgularımızın ancak % 40 ında yüksek bulundu.

Mide kanserinin oluşmasında pirinç, lahana yaprakları, baklagiller gibi çeşitli gıdalar, gıdaların hazırlanış şekilleri (ateşte kızartma), saklanış biçimleri (salamura, tuzlama,salça) suçlanmıştır(2,13). Ancak bugün üzerinde ençok durulan taze sebze ve meyva eksikliği başta olmak üzere, beslenme yetersizliğidir (1,10). Amin, amid ve fenol'ün nitritlerle birleşmesiyle oluşan nitrozaminlerin bazılarının deney hayvanlarında kuvvetli karsinojen etkileri saptanmıştır. Aminler çeşitli yiyeceklerde, ilaçlarda; nitrat ve nitritler de yiyeceklerde ve gıda koruyucularında bulunurlar. Nitrozaminler, toprakta, bazı şartlarda saklanmış gıdalarda, suda ve vücutta oluşabilirler. Aklorhidrik mide de nitrozamin oluşması için uygun bir ortamdır. Vitamin C nitrozamin oluşmasını deney tüplerinde inhibe eder. Hatta artmış vitamin C alımıyla, son dekadlarda, mide kanseri insidensindeki azalma açıklanmaya çalışılmaktadır (10-14.).

Olgularımızın çoğunda (%87,1) yetersiz beslenme mevcuttu. Gerek iklim gerekse de ekonomik koşullar nedeniyle taze sebze ve meyva alımı çok düşük bulundu.

Mide kanseri gelişiminde, alkol, sigara, tütün çiğneme, çevresel faktörler ve heredite üzerinde de durulmaktadır (10-14).

Hastalarımızın kültür düzeyi genelde düşük olduğundan aile anamnezi sağlıklı olarak alınamadı. Hastalarımızın % 87,1 inde günde 15 bardağın üzerinde çay içimi tesbit edildi.

Sıcak çayın özofagus kanseri yapabileceği belirtilmiş ancak beklenenin aksine özofagusun 1/3 lük kısmı yerine, orta 1/3 lük kısmında kanserin daha yüksek oranda görülmesinin bu düşünceye ters düştüğü savunulmuştur(15).

Son dekadlarda proksimal lokalizasyonlu mide kanserlerinde artma gözlenmektedir (3,4). Proksimal lokalizasyonlu mide kanserlerinin sıklığı %24 (12) ile % 49(3) arasında bildirilmiştir. Kanserli olgularımızın % 24,3 ünde proksimal lokalizasyon sözkonusuydu. Antrumda yerleşen mide kanserleri için literatürde % 27(3) ve % 60,8(12) gibi farklı değerler verilmektedir. Olgularımızın % 44,3 ünde tümör antrumda yerleşmişti. 22 olguda ise kanser korpusta lokalize olup bu hastalardan 10 unda endoskopiyle antrum incelemesi (kanama, geçilememe veya gıda artıkları nedeniyle) yapılamadı.

Mide kanserleri makroskopik görünümüne göre ülser, özellikle antrum tutulmalarında olduğu gibi lümeni daraltan (skirö veya bütün mide tutulmuşsa linitis plastika), polipoid yada nadiren, tümörün yüzeyel yayılması sonucu granüller görünümde olabilirler(10).

Olgularımızdan 5 inde lezyonun endoskopik görünümü maliniteyi düşündürmüyordu. Bunlardan 2 si iyi huylu ülser görünümünde olup 1 olguda ilk biyopsi sonucu, diğerinde ise ülserin iyileşmemesi üzerine 3. kez alınan biyopsilerle malinite tanısı konulabildi. Diğer 3 olguda ise endoskopik görünüm gastrite uyuyordu. Kardiya ve korpusdaki lezyonlardan, endoskopi esnasında kolayca travmatize oldukları için multipl biyopsiler alındı (Normalde, gastrit durumlarında biyopsiyi rutin olarak almıyoruz). Bu hastalardan 2 sinde laparotomi ile invazyon ve metastaz saptanmazken, 3. hastada eksuda özelliğinde asit vardı. Bu hasta, kliniğe asit yönünden tetkik edilmek üzere yatırılmış ve primer odak araştırılırken, mide antrumundaki gastrite uyan görünümünden multipl biyopsiler alınmış ve tanı bu şekilde konulmuştur. Her 3 olgu da 50 yaşın üzerindeydiler. Olanaksızlıklar nedeniyle her gastrit görünümünden biyopsi alamıyoruz ancak hiç olmazsa belli bir yaşın üzerindeki gastrit olgularından biyopsi alınmasının gereği vardır.

Mide kanserleri, iyi diferansiye (intestinal tip) ve az diferansiye (anaplastik, diffüz tip) olmak üzere iki histolojik tipe ayrılır (2,16). Taşlı yüzük hücreli karsinom da diffüz tipe girer (16).

Son yıllarda taşlı yüzük hücreli kanserlerin % 9 dan % 39 a kadar arttığı saptanmıştır(17). Biz ise 3 olguda (% 4,2) taşlı yüzük hücreli kanser tesbit ettik.

İntestinal tip mide kanseri, yaşlı erkeklerde ve mide kanseri riskinin fazla olduğu bölgelerde sık olmasına karşın, diffüz tipte mide kanseri genç hastalarda ve düşük riskli bölgelerde daha çok görülmektedir (1,2). Diffüz tipin kadınlarda sık görüldüğü de ileri sürülmektedir(16).

Olgularımızın 44 ünde (% 62,85) intestinal tip adenokanser, 26 sında (% 37,15) ise diffüz tipte adenokanser sözkonusuydu. Bu değerler bir çalışmada sırasıyla % 53 ve %30 olarak verilmişti (13). Diffüz tip olgularımızda yaş ortalaması 57,2 idi.

Olgularımızın 36 sında elimizdeki olanaklarla, operasyona verilmeden metastaz saptanamadı. Bunlardan 26 sı operasyonu kabul ettiler. 2 olgu T2, 1 olgu T4 devresinde olup, bunlarda invazyon ve metastaz yoktu. Kalan 23 olguda metastaz vardı. Operasyonu kabul etmiyen 10 hasta çıkarılırsa, 60 hastanın sadece 3 ü (% 4,2) erken devredeydi. 1241 hastayı içeren bir çalışmada T4 devresine kadar ve lenf bezi metastazı olmayan hasta oranı % 22,3 olarak bildirilmiştir(13). Bu da her nekadar şikayetlerin süresi kısa olsada, hastalarımızın doktora geç geldiğini göstermektedir. Aynı çalışmada karaciğer metastazı % 25,4 olarak bildirilmiştir. Aynı oran bizde % 28,5 olarak bulundu.

T2 devresindeki 2 olgumuzun endoskopi bulgusu, mukozadaki granüler görünümündü ve bu gastrite uyuyordu. Kolayca travmatize olduğu için biyopsi alınmıştı. Weed'in (3) belirttiği gibi 40 yaşın üzerindeki tüm olgularda belirgin makroskopik görünüm olma sa da, multipl biyopsilerin alınması en uygunudur kanısındayız.

SUMMARY :

A PROSPECTIVE REVIEW TO PATIENTS WITH GASTRIC CANCER

Seventy patients who have gastric cancer and are admitted Atatürk University Research Hospital Internal Medicine Clinic in recent 2 years were evaluated prospectively.

In most patients (87.1%), fresh vegetable and fruit ingestion was very low. Of patients, 85.7 % had tea drinking with 15 cups or more daily.

Mean age of our patients is very low than in previous studies. All patients had epigastric pain. A great amount of the patients had metastasis, although the duration of complaint of them was short.

YARARLANILAN KAYNAKLAR

1. Sandler RS, Holland KL. Trends in gastric cancer sex ratio in United States. Cancer 59: 1032-35, 1987.
2. Lurdegardh G, Adami HO, Malker B. Gastric cancer survival in Sweden. Ann Surg 204: 546-51, 1986.
3. Weed TE, Nuessle W, Ochsner A. Carcinoma of the stomach. Why are we failing to improve survival? Ann Surg 193: 407-13, 1981.
4. Meyers W, Damiano RJ, Postlethwait RW, Rotolo FS. Adenocarcinoma of the stomach. Ann Surg 205: 1-8, 1987.
5. Bringaze WL, Chappuis CW, Chon I, Correa P. Early gastric cancer. Ann Surg 204: 103-07, 1986.

6. Hirayma I. Epidemiology of cancer of the stomach, with special reference to its recent decrease in Japon. *Cancer Res* 35: 34-63, 1975.
7. Şimşek H, Telatar H, Karacadağ Ş, Kayhan B. Batman F. Upper gastrointestinal endoscopy in Turkey. *Gastrointest Endosc* 34: 68-69, 1988.
8. Al Nakib B, Radhakrishnan S, Al Liddawi H, Jacop GS, Al Ruwaih A. The role of gastrointestinal endoscopy in developing country. *Endoscopy* 18: 37-39, 1986.
9. Tso PL, Bringaze WL, Dauterive AH, Correa P, Cohn I. Gastric carcinoma in young. *Cancer* 59: 1362-65, 1987.
10. Wyngaarden S (Ed.) Cecil Textbook of Medicine. W.B. Saunders company, Philadelphia, Vol I, p: 697-700, 1985.
11. Cady B, Ramsden DA, Stein A, Haggitt R. Gastric Cancer. *Am J Surg* 233: 423-29, 1977.
12. Bizer L. Adenocarcinoma of the stomach. *Cancer* 51: 743-45, 1983.
13. Kennedy BJ. TNM classification for stomach cancer. *Cancer* 26: 971-83, 1970.
14. Thomas, J.M., Misiewicz G. Peptic ulcer disease. *Clinics in Gastroentreology* 13/2: 527-29, 1984.
15. Morton JF. Tannin and oesophageal cancer. *The Lancet* 2/8554: 327-28, 1987.
16. Antonioli DA. Changing aspects of gastric adenocarcinoma. *New England Journal of Medicine* 310/23: 1538, 1984.
17. Antonioli DA, Goldman H. Changes in the location and type of gastric adenocarcinoma. *Cancer* 50: 775-81, 1982,