T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİMDALI DALI

MİDE KANSERLERİNDE METASTATİK LENF NODU SAYISI İLE METASTATİK LENF NODU ORANININ PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

DR. HÜSEYİN GÖBÜT

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. ZİYA ANADOL

ANKARA

ŞUBAT 2015

T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİMDALI DALI

MİDE KANSERLERİNDE METASTATİK LENF NODU SAYISI İLE METASTATİK LENF NODU ORANININ PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

DR. HÜSEYİN GÖBÜT

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. ZİYA ANADOL

ANKARA

ŞUBAT 2015

TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince bana her konuda destek olan, yönlendiren, geliştiren, beceri ve tecrübelerini aktaran, bu günlere gelmemde büyük emekleri olan, tezimin hazırlanmasında bana yol gösteren, değerli tez danışmanım, saygıdeğer hocam sayın Prof. Dr. Ziya Anadol'a,

Genel Cerrahi eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini sabır ve özveri ile benimle paylaşan tüm değerli öğretim üyelerine, tezimin hazırlanmasında önemli katkıları ve destekleri ile her zaman yanımda olan Dr. Asiye Dikmen'e ve Dr. Kürşat Dikmen'e,

Asitanlık eğitimim süresince her konuda paylaşım ve yardımlarını esirgemeyen çok sevdiğim asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin tüm hemşire ve personellerine ve beni her zaman destekleyen sevgili aileme,

Teşekkür ederim.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	HÜSEYİN GÖBÜT
Baba Adı	YAŞAR
Doğum Yeri/Tarihi	ÇORUM / 06/01/1984
Diploma Tarihi/Diploma No	2009-000155
Mezun Olduğu Fakülte	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı	Genel Cerrahi
İhtisas Süresi	**Yıl:** 5 **Ay:** 6
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Mide kanserlerinde metastatik lenf nodu sayısı ile metastatik lenf nodu oranının prongnoz üzerine etkisinin araştırılması **isimli tezi hazırlamış kanuni rotasyonlarını bitirmiştir. Aşağıda belirtilen tarihte uzmanlık sınavına girebilmesi için gereğini bilgilerinize arz ederim.**

JÜRİNİN KARARI: 17.03.2015 tarihinde Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi 7.kat toplantı salonunda Dr.Hüseyin Göbüt tez savunması için Prof.Dr.Bülent Aytaç, Prof.Dr. Mehmet Ali Akkuş ve Prof.Dr. Ziya Anadol tarafından tez savunmasının değerlendirilmesi yapılarak tezi başarılı bulunmuştur.

JÜRİ ÜYELERİ:

BAŞKAN
Prof. Dr.Bülent Aytaç

ÜYE
Prof.Dr. Mehmet Ali Akkuş

ÜYE
Prof.Dr. Ziya Anadol

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....i
İÇİNDEKİLER ii
SİMGELER VE KISALTMALAR..... iii
TABLOLAR VE GRAFİKLER DİZİNİ iv
RESİMLER DİZİNİ.....v
ÖZET vi
ABSTRACT..... vii
1. GİRİŞ.....1
2. GENEL BİLGİLER.....2
2.1 MİDE KANSERİ 2
2.1.1 Tarihçe.....2
2.1.2. Midenin Embriyolojisi.....3
2.1.3. Midenin Histolojisi.....6
2.1.4. Anatomi 9
2.1.4.1.Midenin arterleri.....11
2.1.4.2. Midenin Venleri.....12
2.1.4.3.Midenin Lenfatik Dolaşımı 14
2.1.4.4. Midenin İnnervasyonu.....16
2.1.5. İnsidans.....18
2.1.6. Etyoloji 19
2.1.7. Midenin Prekanseröz Lezyonları:.....20
2.1.8.Histopatoloji 23
2.1.9.Mide Kanserlerinin Yayılım Şekilleri 28
2.1.10.Mide Kanserlerinde Evreleme.....30
2.1.11.Prognostik Faktörler 33
2.1.12.Mide Kanserinde Tedavi 38
3. MATERYAL VE METHOD.....44
3.1.İstatistiksel Yöntemler 46
4.BULGULAR.....47
5. TARTIŞMA 56
6. KAYNAKLAR 60
7. EKLER.....68
7.1. ETİK KURUL.....68

SİMGELER VE KISALTMALAR

GÜTF	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
AJCC	American Joint Commitee on Cancer
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
H&E	Hemotoksilen-Eozin
CK	Sitokeretin
PAS	Periyodik Asitt Schiff
AB	Alsian Blue
ECL	Enterokromafin Benzeri Hücre
HP	Helicobacter Pylori
MEN	Multıpl Endokrin Neoplazi
GIST	Gastrointestinal Stromal Tümör
UICC	Union İnternational Center Cancer
JRSGC	The Japanese Research Society For The Study of Gastric Cancer
MLNO	Metastatik Lenf Nodu Oranı
MLNS	Metastatik Lenf Nodu Sayısı

TABLOLAR VE GRAFİKLER DİZİNİ

Şekil tablosu öğesi bulunamadı.

ŞEKİL TABLOSU ÖĞESİ BULUNAMADI. Grafik 4: Diferansiyasyona Göre Kaplan-Meier Grafiği 52

Grafik 5: MLNS Gruplarına Göre Kaplan-Meier Grafiği 53

Grafik 6: MLNS Gruplarına Göre Kaplan-Meier Grafiği 54

RESİMLER DİZİNİ

Şekil tablosu öğesi bulunamadı.

ÖZET

Mide kanserleri tüm kanserler içerisinde 4. sıklıkla görülmekte ve kansere bağlı ölümler arasında 2. sırada yer almaktadır (1-3). Son yıllarda kemoterapi, radyoterapi ve daha güncel olan immünoterapi yöntemlerinde ciddi gelişmeler olmasına rağmen mide kanserlerinde cerrahi tedavi halen birinci sırada gelmektedir. Hastalığın evrelendirilmesi ve adjuvan tedavi planının belirlenmesi için tümör invazyon derinliği, metastatik lenf nodu durumu, histopatolojik grade ve lenfovasküler invazyon durumu gibi birçok prognostik faktör olmasına rağmen en önemli prognostik faktör metastatik lenf nodu durumudur. Mide kanserleri için en fazla kullanılan sınıflandırma sistemi AJCC (American Joint Committee on Cancer)'nin yaptığı sınıflamadır (4). Bu sınıflama sisteminde lenf nodu sınıflandırılmasının metastatik lenf nodu sayısına göre yapıldığı ve çıkarılan lenf nodu sayısının en az 15 ve üzeri olması gerektiği söylenmektedir (4). Fakat son yıllarda metastatik lenf nodu oranın (metastatik LN / Toplam LN) bağımsız bir prognostik faktör olduğunu gösteren çalışmalar vardır (5-13). Biz de bu çalışmalardan yola çıkarak mide kanseri nedeniyle R0 rezeksiyon + lenf nodu diseksiyonu yaptığımız hastalarda metastatik lenf nodu oranının ve sayısının prognoz üzerine etkisini sağ kalım üzerinden karşılaştırmayı amaçladık. Çalışmamızda mide kanseri tanısı almış, RO rezeksiyon + lenf nodu disseksiyonu yapılan hastalarda literatürle uyumlu olarak metastatik lenf nodu oranının sağkalım üzerine anlamlı etkisi olduğu saptanmıştır.

ABSTRACT

The frequency of occuring stomach cancer is the fourth within all cancer types and stomach cancer is the second type of cancer within the cancer deaths (1-3). Although, in recent years, there are serious developments about chemotherapy, radiotheraphy and more updated immunotherapy methods, surgical treatment in stomach cancer is still primary. Despite, there are prognostic factors in order to phase of disease and specify adjuvant treatment plan, like tumor invasion depth, condition of metastatic lymph node, histopathological grade and lymphovascular invasion, the most impontant prognostic factor is condition of metastatic lymph node. AJCC (American Joint Committee on Cancer) is the most used classification system for stomach cancers (4). In this classification system, it is said that, lymph node classification is done according to metastatic lymph node quantity and extracted lymph node quantity must be minimum 15 (4). But in recent years, there are studies which show metastatic lymph node proportion (metastatic LN / Total LN) is an independent prognostic factor (5-13). Based on these studies, we purposed to compare metastatic lymph node proportion and quantity effect on prognosis via survival with the patients we made R0 resection + lymph node dissection beacause of stomach cancer. In our study, it is determined that, patients, who had been diagnosed with stomach cancer, R0 resection + lymph node dissection made and in agreement with literature, metastatic lymph node proportion has a significant effect over survival.

1. GİRİŞ

Mide kanserleri tüm kanserler içerisinde 4. sıklıkla görülmekte ve kansere bağlı ölümler arasında 2. sırada yer almaktadır (1-3). Son yıllarda kemoterapi, radyoterapi ve daha güncel olan immünoterapi yöntemlerinde ciddi gelişmeler olmasına rağmen mide kanserlerinde cerrahi tedavi halen birinci sırada gelmektedir. Hastalığın evrelendirilmesi ve adjuvan tedavi planının belirlenmesi için tümör invazyon derinliği, metastatik lenf nodu durumu, histopatolojik grade ve lenfovasküler invazyon durumu gibi birçok prognostik faktör olmasına rağmen en önemli prognostik faktör metastatik lenf nodu durumudur. Buna rağmen lenf nodu sınıflandırılmasında halen tam bir fikir birliği oluşmamıştır. Mide kanserleri için en fazla kullanılan sınıflandırma sistemi AJCC (American Joint Committee on Cancer)'nin yaptığı sınıflamadır (4). Bu sınıflama sisteminde lenf nodu sınıflandırılmasının metastatik lenf nodu sayısına göre yapıldığı ve çıkarılan lenf nodu sayısının en az 15 ve üzeri olması gerektiği söylenmektedir (4). Fakat son yıllarda metastatik lenf nodu oranın (metastatik LN / Toplam LN) bağımsız bir prognostik faktör olduğunu gösteren çalışmalar vardır (5-13). Bu nedenle mide kanserlerinde adjuvan tedavinin doğru belirlenebilmesi için daha güvenilir prognostik kriterlerin olmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Biz de bu çalışmalardan yola çıkarak mide kanseri nedeniyle R0 rezeksiyon + lenf nodu diseksiyonu yaptığımız hastalarda metastatik lenf nodu oranının ve sayısının prognoz üzerine etkisini sağ kalım üzerinden karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 MİDE KANSERİ

Mide önemli sindirim, nutrisyonel ve endokrin fonksiyonları ile olağanüstü bir organdır. Alınan besini depolar, sindirim ve absorbsiyonunu kolaylaştırır ve iştah regülasyonuna yardımcı olur. Midenin tedavı edilebilir hastalıkları çoğunluktadır. Akılcı tanı ve tedavi için, hekim ve cerrah mide anatomisi, fizyolojisi ve patofizyolojisini anlamalıdır. Bu midenin başarıyla gerçekleştirdiği önemli fonksiyonları aracılığıyla mekanik, sekretuar ve endokrin işlemlerin anlaşılması anlamına gelmektedir. Aynı zamanda klinik önemi olan yaygın bening ve maling hastalıklar, özellikle peptik ülser ve mide kanserinin iyi kavranması anlamını içerir (14).

2.1.1 Tarihçe

İnsanlarda mide rezeksiyonu, piloroplasti ve gastrojejunostomiden önce denenmiştir. Paen , kanser için ilk (başarısız) distal gastrektomi ve gastrojejunostomiyi 1879 da uygulamış, hasta 5 gün sonra ölmüştür. Rydygier 1880 de bir distal mide kanserini rezeke etmiş ve hasta 12 saat sonra ölmüştür. Billroth distal mideyi başarıyla rezeke eden ilk cerrahtır. Hasta Therese Heller'de distal mide kanseri mevcuttu, ve (intestinal) devamlılık aralıklı ipek suturler kullanılarak yapılan gastroduodenostomi (Billroth I) ile sağlanmıştı. Hasta iyileşmişti ancak 4 ay sonra abdominal karsinomatozis nedeniyle kaybedilmiştir. Billroth başlangıçta duodenumu mide güdüğünün küçük kurvatur tarafına anastomoz etmiş, daha sonra gastroduodenostomi için büyük kurvatur tarafını tercih etmeye başlamıştır. Anton Wolfler 1881'de obstrüktif bir distal mide kanserinde palyasyon amaçlı loop gastrojejenostomi

gerçekleştirmiştir. 1885'de Billroth mide kanseri için başarılı bir distal gastrektomi ve gastrojejenostomi (Billroth II) ameliyatı uygulamıştır (14).

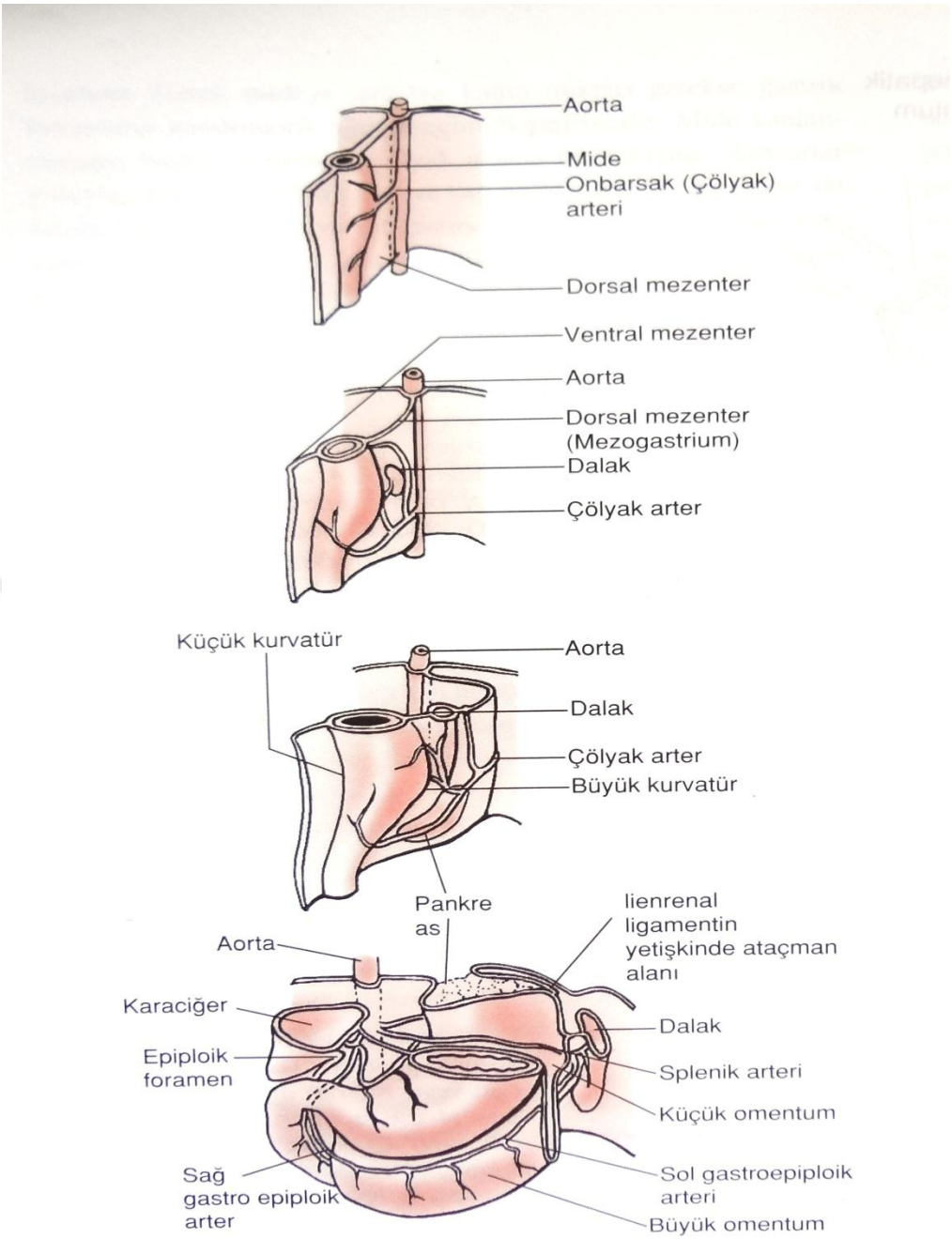
Heineke 1886'da ilk piloroplastiyi uygulamıştır. Johann Von Mikulicz-Radecki de aynı operasyonu 2 yıl sonra yapmıştır. Onların teknikleri Heinike-Mikulicz piloroplasti adıyla halen varlığını sürdürmektedir. 1882'de Jabulay bugün Jabulay Piloroplasti adıyla yaygınlanmış olan gastroduodenostomiyi tarif etmiştir. Kısa süre sonra Kocher, kendi adıyla anılan duodenumun mobilizasyonunu tanımlamıştır. Finney, 1902'de duodenuma uzanan distal gastrektomi, pilorun transeksiyonu ve gastroduodenostomi ile kapatılmasından oluşan bir Jabulay modifikasyonu şeklindeki piloroplastisini tarif etmiştir (14).

Vagatomi ve antrektomi Nashville'den Edwards ve Herrington tarafından 1953'te tarif edilmiştir. Griffith ve Harkins, 1957'de peptik ülser hastasının elektif tedavisi için paryetal hücre vagatomisini (yüksek selektif vagatomi) tanımlamışlardır. Son olarak 1980 ile 2000 yılları arasında, mide kanserli hastalarda iyi yapılan anatomik bir lenfadenektomi ile sağ kalımın artırılabileceğinin giderek tüm dünyada farkına varılmıştır (14).

2.1.2. Midenin Embriyolojisi

Mide, embriyonik dönemde ön bağırsağın distal kısmından gelişen bir gastrointestinal sistem organıdır. Önceleri basit tübüler bir yapı şeklinde görülürken, ön bağırsakta 4. hafta sonlarında orta kesimde bir dilatasyon göze çarpar. Bu dilatasyon alanı giderek büyüyüp genişlemeye başlar; ancak bu gelişim sırasında dorsal kısmın ventral kısımdan daha hızlı gelişir. 7-8. haftalar civarında, mide ekseninde kraniokaudal ekseni boyunca dönme hareketi görülür ve midenin ventral kısmı sağa doğru yer değiştirirken, dorsal kısmı sol tarafa doğru kranial ve kaudal uçları da yer değiştirir ve kranial kısım sola ve hafifçe aşağıya doğru hareket ederken kaudal kısmı sağa ve yukarı doğru yön değiştirir. Rotasyon sonrasında midenin ekseni vücudun uzun eksenine hemen hemen transvers olacak şekilde bir yerleşim gösterir.

Bu rotasyon sonunda aynı zamanda sol nervus vagus midenin ön duvarını inerve ederken sağ nervus vagus midenin arka duvarını innerve etmeye başlar (15). Mukozal ve submukozal gelişim ise 8. ve 9. haftalar civarında görülür. Diğer gstrointestinal sistem organlarının aksine herhangi bir villus oluşumu görülmez ancak gastrik girinti adı verilen yapılar göze çarpar. 10. hafta civarında pariyetal hücreler pilor ve kardiada ortaya çıkar. Asit salgısı 32. hafta civarında başlar. Bununla birlikte, intrensek faktörün 11. haftadan sonra ortaya çıktığı ve giderek pariyetal hücrelerin sayısına paralel olarak arttığı bilinmektedir. Esas hücreler ise 12-13. haftalar civarında ortaya çıkar ama pepsinojen içermeye başladığı dönem olan doğum anına kadar görüntülenemez (15).



Şekil 25-1. Midenin embriyolojisi. (Moore KL. The Developing Human. Philadelphia: Saunders, 1974.) İzin alınarak kopyalanmıştır.

Resim 1. Midenin embriyolojisi

2.1.3. Midenin Histolojisi

Mide duvarı 4 tabakadan oluşmaktadır: Mukoza, submukoza, muskularis propria veya eksterna, serozadır.

Mukoza: Mide mukozası üç tabaka içerir: Yüzey epiteli, lamina propria, muskularis mukoza.

Yüzey epiteli; tüm mide mukozası mukus ve bikarbonat sekrete eden yüksek kolumnar bir epitel ile döşelidir (16). Salgılanan bu mukus kalın bir jel tabakası oluşturarak hücreleri mide tarafından salgılanan kuvvetli asidin etkisinden korur. Yüzey ve foveolar hücrelerin etrafındaki sıkı bağlantılar da aside karşı engelin bir parçasını oluşturur (16). Bu mukus PAS boyası ile pozitif boyanma gösteren nötral müsindir, alcian –blue negatiftir (17). Yüzey epiteli lamina propria içine uzanarak foveolaları oluşturur. Histolojik olarak mide mukozası kardiak, fundik ve pilorik olmak üzere 3 tiptir:

Kardiak ve pilorik zonda foveolalar mukozal kalınlığın yaklaşık olarak yarısını tutar (17). Kardiak ve pilorik glandlar mukus sekrete eden kolumnar hücrelerdir. Az sayıda endokrin hücre de içermektedirler. Nadiren özellikle geçiş bölgelerinde oksintik ve esas hücreler bulunabilir. Kardiak ve pilorik glandlar genellikle kıvrımlıdır, kardiak glandlar tek tük mukus sekrete eden kistik yapılar oluşturabilir. Pilorik glandlar sadece nötral müsin salgılar. Kardiak glandlar nötral müsine ek olarak küçük bir miktar sialomüsin de salgılar (17).

Fundus ve korpus mukozası, mukozal kalınlığın dörtte birinden daha azını kaplayan foveolalara sahiptir (17). Fundus ve korpusta glandlar kardiak ve pilorik bölgeden farklı olarak kıvrımlı değil, düzdür. Oksintik mukoza 6 farklı hücre tipi içerir: yüzey foveolar hücreler, istmik muköz hücreler, paryetal hücreler, müköz boyun hücreleri, esas hücreler, endokrin hücreler (16,18). Esas hücreler (zimojen hücreler): Glandların bazal bölgesinde

bulunur. Bir veya daha fazla küçük nükleol içeren, bazale uzanmış bir nükleusa sahip, soluk mavi-gri sitoplazmalı küboidal hücrelerdir. Pepsinojen içeren zimojen granülleri bulunur. Paryetal hücreler: İstmik bölgede bulunur. Bu hücreler düzgünce dağılmış kromatinli, santrale lokalize nükleusa sahip, H&E kesitlerde koyu pembe sitoplazmalı, bazal membran boyunca aralıklı olarak dizilen üçgen şekilli hücrelerdir. Asit (HCl) ve B12 vitamininin intestinal absorpsiyonu için gerekli intrinsik faktör salgılarlar. Müköz boyun hücreleri: İstmik bölgede paryetal hücrelerin arasında tek tek ya da küçük gruplar halinde bulunur. Bunların H&E ile ayırd edilmesi zordur. Bu hücreler nötral ve asidik müsin, özellikle sialomüsin üretir. Müköz boyun hücreleri istmik bölgede de bulunur (17). Müköz boyun hücreleri boyun bölgesindeki mitotik aktif kök hücrelerden gelişirler, mukozal proliferasyon ve rejenerasyon gibi major fonksiyonlara sahiptirler (16,18). Endokrin hücreler: Mide, hormon üreten hücrelerin geniş bir çeşidini içerir. Antrum bölgesinde bütün endokrin hücre populasyonunun %50'si G (Gastrin üreten) hücreleridir. %30'u, serotonin üreten enterokromaffin hücreler ve %15'i, somatostatin üreten D hücreleridir. Bununla birlikte, fundik mukozada endokrin hücrelerin büyük bir kısmı enterokromaffin benzeri hücrelerdir. Bunlar histamin sekrete eder. Fundik mukozada bu hormonları sekrete eden hücreler glandlarda özellikle tabana doğru lokalize olmuştur. Pilorik mukozada hemen foveolaların altında boyun bölgesinde en yaygındırlar.

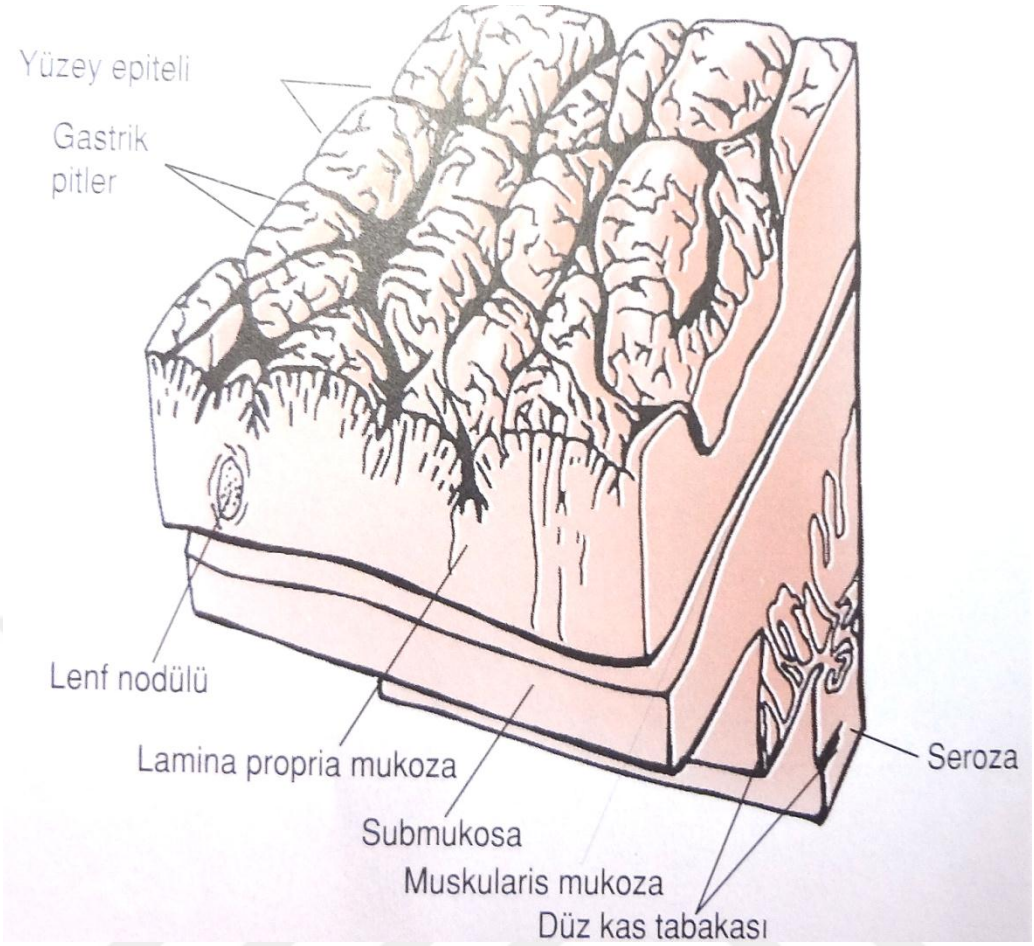
Lamina Propria, mukoza içerisinde bazal membran altına kondanse olmuş olan kollajen ve elastik lifler ile iyi organize olmuş bir retikülin şebekesi ile yapısal destek sağlayan alandır (18). Fibroblastlar, histiositler, plazma hücreleri ve lenfositleri içeren çok sayıda hücre tipleri içerir. Lenfositler baskın olarak IgA üreten B hücreleridir. Ayrıca lamina propria kapillerler, arterioller ve nonmyelinize sinir lifleri de içerir (16). Lenfatikler muskularis mukozaya bitişik derin lamina propriada bulunur. Üst ve orta lamina propriada lenfatik yoktur (16).

Muskularis Mukoza, mukozanın alt sınırını sirküler bir iç tabaka ve longutidunal bir dış tabaka içeren düz kasların ince bandlarının oluşturduğu muskularis mukoza oluşturur (17,18).

Submukoza: Muskularis mukoza ve muskularis propria arasında lokalize olmuş, gastrik rugaların merkezleri formundadır. Çoğu elastik lifler bulunduran gevşek konnektif doku içerir. Venler, arterler, lenfatikler ve Meissner'in otonomik sinir pleksusu burada bulunur (17,18).

Muskularis Eksterna: Her biri farklı planlarda yerleşmiş, düz kasın 3 tabakasını içerir. En iç oblik tabaka kesintili bir tabakadır ve her kesitte görülmeyebilir. Ortada sirküler ve en dışta da longutidunal düz kas tabakası vardır. Sirküler ve longitidunal tabaka arasında myenterik (auerbach's) sinir pleksusu mevcuttur (17,18).

Seroza: Mide duvarının en dışında bulunan bağ dokusunun ince bir tabakasıdır (16). Peritonla devam eden bir mezotel ile döşelidir (16).

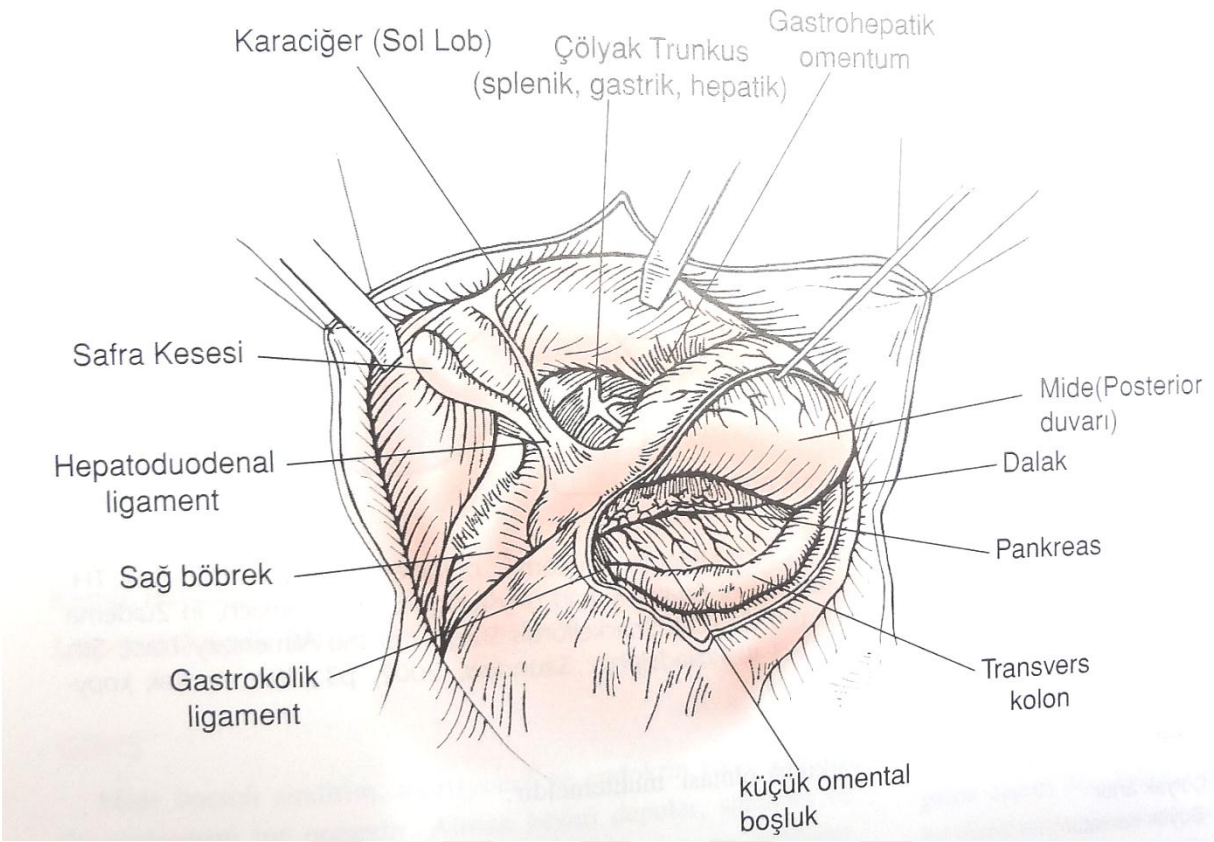


Resim 2. Mide duvarının histolojik görünümü (14)

2.1.4. Anatomi

Özofagus ile duodenum arasında yer alan mide; kardiya, fundus, korpus, antrum ve pilor olmak üzere beş bölgeye ayrılır. Kardiya; özofagus ile midenin birleşme yeridir. Fundus; kardiyanın solu ve üst kısmında kalan midenin en üst kısmıdır. Korpus; fundus ile incisura angularisden (midenin 1/3 alt ve orta kısmının birleştiği çentik) geçen yatay hat arasında kalan bölgedir. Bu yatay hat ile pilor arasında kalan bölüm antrumdur. Mideden duodenuma geçiş bölgesi ise pilordur. Mide, yukarıda alt özofagiyal sfinkter, aşağıda ise pilor sfinkteri olmak üzere iki sfinkter ile kontrol altına alınmıştır. Alt özofagiyal sfinkter, kardiyanın hemen üzerindeki yüksek basınç bölgesinden oluşan gerçek bir sfinkter mekanizmasına sahiptir. Dinlenme halinde iken kapalıdır. Yukarıdan peristaltik dalga geldiği zaman açılarak, yutulan

gıda veya salgının mideye girmesine izin verir. Yüksek basınç bölgesi, hem yutma hem dinlenme esnasında mide içeriğinin özofagusa kaçışını önler. Pilorik sfinkter, gerçek bir sfinkter olmadığı halde tam bir sfinkter gibi çalışır. Pilor bölgesindeki düz kas adalesinin yoğunlaşması ile oluşmuştur. Mide içeriği kimus haline gelmeden duodenuma geçemez. Pilor hem midenin boşalmasını düzenler hem de duodenumdaki içeriğin mideye kaçışını önler. Midenin etrafındaki organlarla komşuluğu klinik açıdan önemlidir. Diyafragma midenin fundusu ile yakın komşudur. Karaciğer midenin sağında olup karaciğerin sol lobu midenin üst-ön yüzü ile temas halinde olacak kadar yakın komşudur. Dalak midenin solunda ve yukarısındadır. Bursa omentalis vasıtasıyla mide arka yüzü pankreasla yakın komşuluk halindedir. Transvers kolon midenin büyük kurvaturu ile komşuluk halindedir. Midenin ön yüzü özellikle alt kısmı, mide dolu iken pariyetal periton ve batın ön duvarı ile komşudur. Mideyi yerinde asılı tutan en önemli yapı özofagustur. Bunun dışında mideyi yerinde tutan gastrohepatik, hepatoduodenal, gastrofrenik, gastrosplenik ve gastrokolik bağlar periton tarafından oluşturulur. Visseral periton karaciğeri ön ve arka yüzden örttükten sonra karaciğerin alt kenarı hizasında birleşerek mideye (hepatogastrik ligament, küçük omentum) ve duodenum birinci kıtasına (hepatoduodenal ligament) kadar uzanır. Karaciğerin arka yüzünde peritonsuz bir alan vardır. Mideye ulaşan periton iki yaprağa ayrılır. Ön yaprak mide ön yüzünü, kardiyayı ve abdominal özofagusu, arka yaprak ise midenin sadece arka yüzünü örter. Kardiyanın ve abdominal özofagusun arka kısmı ise peritonsuzdur. Kardiya bölgesini ve abdominal özofagusu ön yüzden örten periton buradan diyafragmaya atlar (gastrofrenik ligament). Mide ön ve arka yüzünü örten periton yaprakları büyük kurvaturda birbirine yaklaşır. Büyük kurvaturun üst kısmındaki yapraklar dalağa giderek dalağı sarar (gastrosplenik ligament). Büyük kurvaturun aşağı kısmındaki periton yaprakları ise transvers kolona uzanır (gastrokolik ligament). Transvers kolonu saran periton yaprakları aşağı doğru serbestçe uzanarak büyük omentumu oluşturur.



Resim 3. Midenin Komşu Yapıları (14)

2.1.4.1.Midenin arterleri

Sol gastrik arter, olguların % 90'ında çölyak turunkusdan çıkar. Çapı ortalama 3-5 mm olup midenin en kalın arteridir. Sol gastrik arter çıkışından sonra öne, yukarı ve sola doğru giderek kardiya hizasında mideye ulaşır. Burada kardiyoözofagiyal dalını verir ve küçük kurvatura paralel giderek sağ gastrik arterle anastomoz yapar. Sol gastrik arter; alt özofagus, kardiya, midenin ön ve arka yüzünü besler**.** Sol gastrik arterin anatomik değişkenliği sıktır. Doğrudan aortadan (%2.5) çıkabileceği gibi, splenik arterden (%4.5) veya hepatik arterden (% 1.5) de çıkabilir. Nadiren aksesuar bir sol gastrik arter bulunabilir. Önemli bir değişkenlik de sol hepatik arterin olguların %25'inde sol gastrik arterden çıkma ihtimalidir ki, bu hastalarda sol gastrik arter dikkatsizce kökünden bağlanırsa, karaciğer sol lob perfüzyonu bozulur ve nekroza uğrar. Çünkü bu vakalarda karaciğer sol lobunu bu arter tek başına beslemektedir (19).

Sağ gastrik arter, hepatika propriadan bazen de gastroduodenal arterden çıkar. Ortalama 2 mm çapındadır. Başlangıçta pilora doğru seyreder. Daha sonra küçük kurvatur boyunca sola ve yukarı doğru devam ederek sol gastrik arterle anastomoz yapar. Seyri boyunca ön ve arka dallara ayrılarak duodenum birinci bölümünü, midenin alt kısmının ön ve arka tarafını besler (19).

Sağ gastroepiploik arter, gastroduodenal arterin dalıdır. Çıkış yerinden hemen sonra yukarı çıkan pilorik dalını verir ve büyük kurvatur boyunca sağdan sola doğru ilerler. Seyri boyunca midenin ön ve arka yüzüne giden dallar verir. Genellikle sol gastroepiploik arterle anastomoz yapar. Olguların %10 'unda bu anastomoz görülmez. Duodenumun birinci bölümü ile büyük kurvaturun ön ve arka yüzünü besler (19).

Sol gastroepiploik arter, splenik arterden çıkar. Büyük kurvaturda soldan sağa doğru seyreder ve sağ gastroepiploik arter ile anastomoz yapar. Mide korpusunun ön ve arka yüzünü besler (19).

Kısa gastrik arterler, splenik arterin son kısmından çıkan dallardır. Gastrosplenik ligament içinden mideye girerler. Sol gastrik arter, inferiyor frenik arter ve sol gastroepiploik arterin dalları ile anastomoz yapar. Fundusun büyük kurvatur tarafını ve midenin kardiya bölgesini besler (19).

Posterior gastrik arter, olguların % 10 'unda görülebilir. Splenik arterden ayrılan ve midenin arka tarafından fundusa giden bir daldır. Midenin arterleri submukozada çok yaygın anastomozlar yaparlar. Bu nedenle midenin üç veya dört ana arteri bağlansa bile beslenmesi bozulmaz ve nekroz gelişmez (19).

2.1.4.2. Midenin Venleri

Venler genellikle arterlere eşlik eder ve midede arterlere benzer dağılım gösterirler.

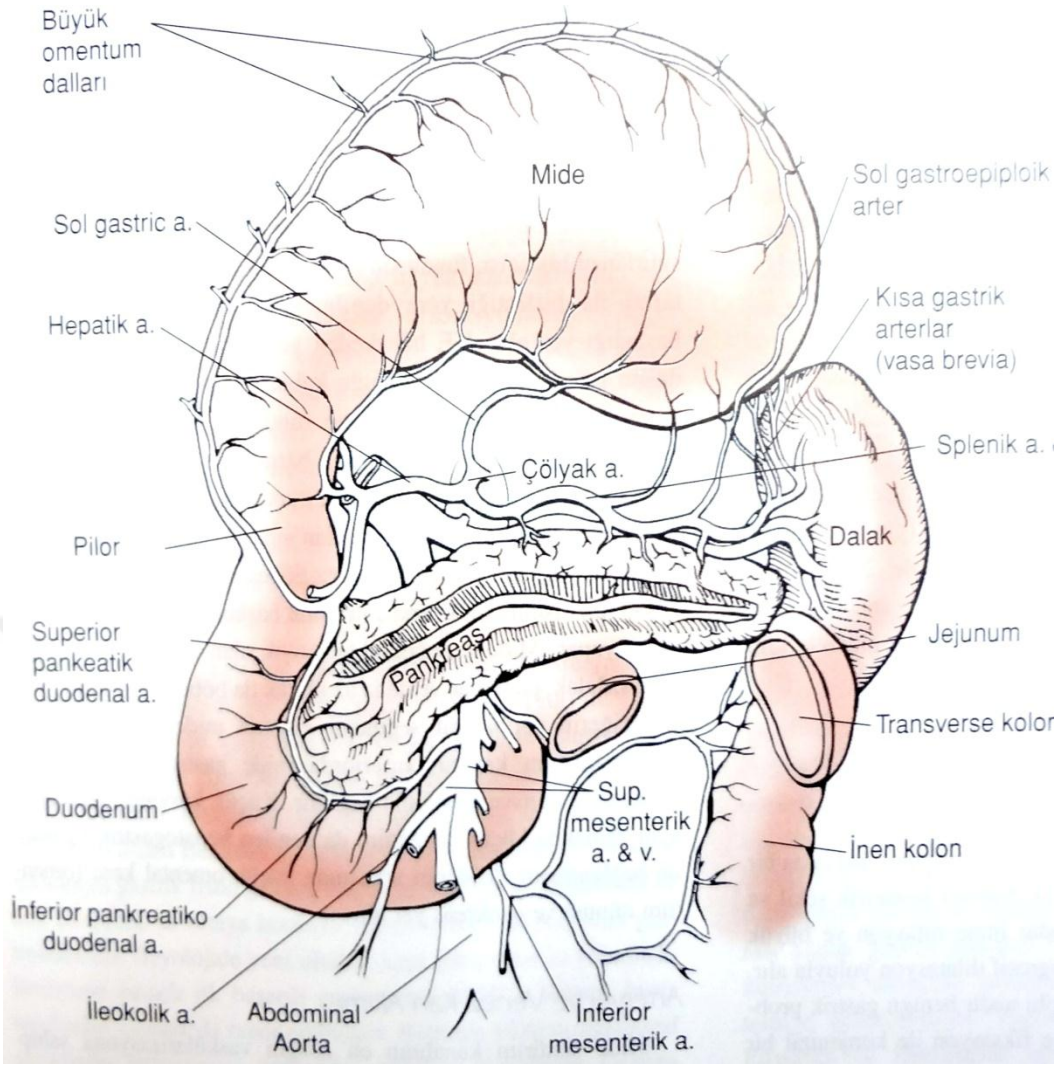
Sol gastrik ven (koroner ven), sol gastrik artere eşlik eder. Kardiyoözofagiyal bölgenin dallarını aldıktan sonra küçük kurvatur boyunca sağa doğru seyreder ve genellikle portal vene, bazen de superior mezenterik vene dökülür (19).

Sağ gastrik ven, sağ gastrik artere eşlik eder. Midenin ön ve arka yüzünden gelen dalları aldıktan sonra küçük kurvatur boyunca soldan sağa doğru ilerler. Genellikle vena portaya, bazen de superior mezenterik vene dökülür.

Sağ gastroepiploik ven, büyük kurvatur boyunca seyrederken midenin ön ve arka yüzünden ve büyük omentumdan dallar alır. Genellikle superior mezenterik vene (%85) dökülür. Nadiren splenik venin proksimal bölümüne dökülebilir (19)**.**

Sol gastroepiploik ven, midenin ön ve arka yüzünden, büyük omentum ve pankreas dan dan dallar aldıktan sonra genellikle splenik venin distaline dökülür.

Kısa gastrik venler, fundus ve midenin kardiyoözofagiyal bölgesinden çıkar ve splenik ven veya sol gastroepiployik venin splenik dalları ile birleşirler. Bazen de doğrudan doğruya dalağa girerler (19).



Resim 4. Midenin arterleri (14)

2.1.4.3.Midenin Lenfatik Dolaşımı

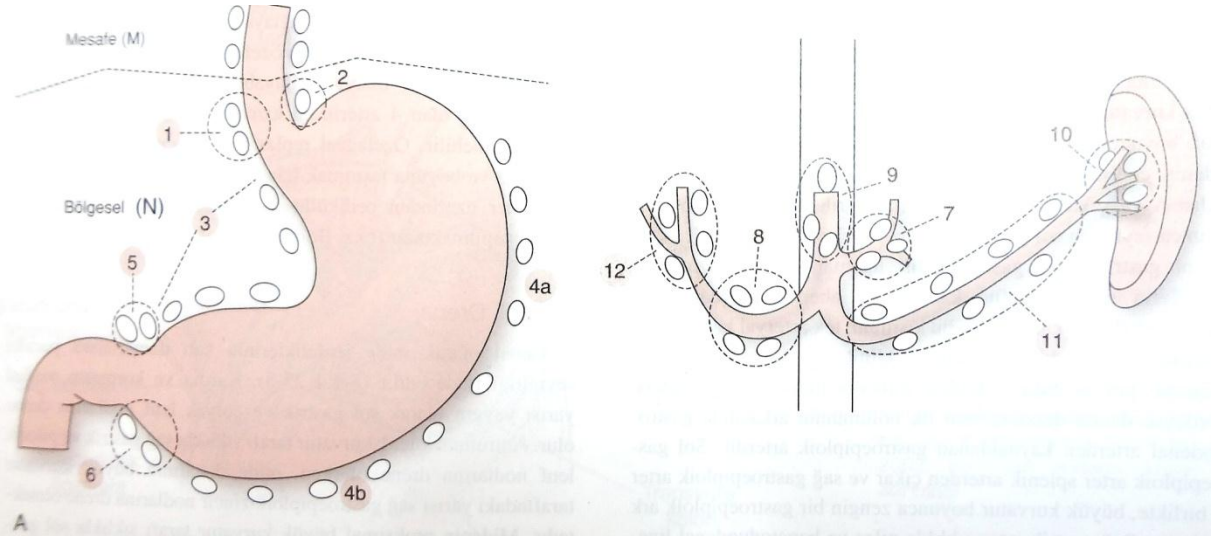
Midenin lenfatik akımının bölgesel dağılımını anlamak amacıyla mide 4 bölgeye ayrılmaktadır. Kardiya ve korpusun mediyal yarısının lenfatikleri sol gastrik arter çevresindeki lenf bezlerine, antrum ve pilorun küçük kurvatur tarafının lenfatikleri sağ gastrik arter çevresindeki lenf bezlerine, korpusun alt dış yarısının lenfatikleri sağ gastroepiploik lenf bezlerine, korpusun üst kısmı ve fundusun lenf bezleri sol gastroepiploik lenf bezlerine akar. Bu dört grup lenf bezlerinin akımı çölyak lenf bezlerinde toplanır. Ancak midenin yaygın submukozal lenf ağı nedeniyle midenin herhangi bir yerindeki kanser, hem mide duvarında tümörün uzağına direkt yayılabilir hem de midenin herhangi bir bölgesindeki lenf bezine

metastaz yapabilir. Keza submukozaya boya verilerek yapılan çalışmalar boyanın midenin her iki kurvaturuna doğru düzensiz dağıldığını göstermiştir. Bu nedenle; mide kanserinin küratif lenf bezi disseksiyonunu anlamak için, lenf bezlerinin yeri bölgelerine göre tek tek tarif edilmiştir (19).

Perigastrik Lenf Bezleri; N1 grubu olarak adlandırılmaktadır. Bunlar Japon literatürüne göre 1 'den 6'ya kadar olan lenf bezleridir. Bu grupta sağ ve sol parakardiyal lenf bezleri (1,2), küçük kurvatur (3) ve büyük kurvatur (4) lenf bezleri, suprapilorik (5) ve infrapilorik lenf bezleri (6) bulunmaktadır.

Perivasküler Lenf Bezleri; N2 grubu lenf bezleri olarak adlandırılmaktadır. Bunlar 7'den 11 'e kadar olan lenf bezleridir. Bu grupta sol gastrik arter (7), hepatik arter 8), çölyak (9), splenik hilus (10), splenik arter lenf bezleri (11) bulunmaktadır.

Diğer Lenf Bezleri; Perivasküler lenf bezlerinden daha ilerdeki lenf bezleridir. 12, 13, 14, 15 ve 16 no'lu lenf bezlerini kapsar. Bu grupta; hepatoduodenal ligament (12), retropankreatik (13), mezenterik kök (14), orta kolik arter (15) ve paraaortik lenf bezleri (16) bulunmaktadır.



Resim 5. Midenin Lenfatikleri (14)

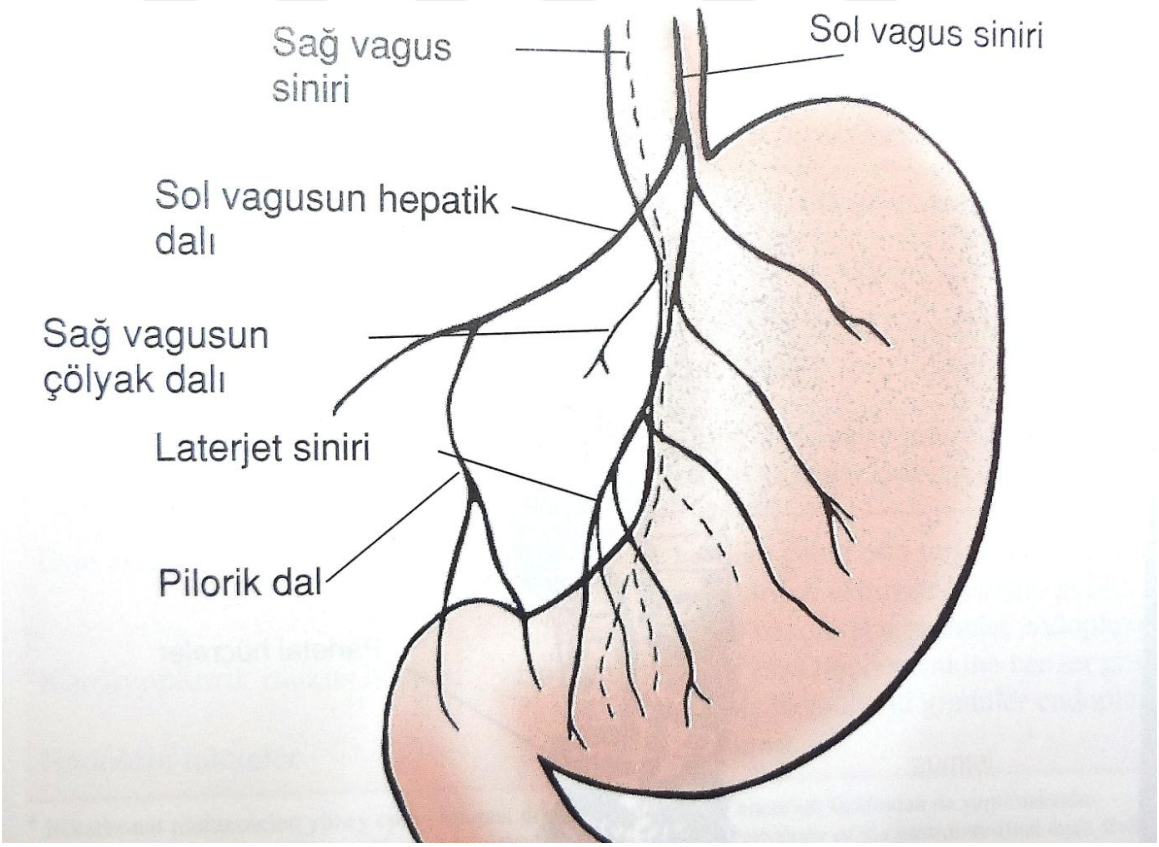
2.1.4.4. Midenin İnnervasyonu

Midenin innervasyonu sempatik ve parasempatik sinirler aracılığıyla olur. Parasempatik lifleri vagal sinirden, sempatik sinir lifleri çölyak pleksusdan gelir. Sol vagusun dalları torakal özofagusun ön yüzünde, sağ vagus dalları ise arka yüzünde dağılarak ön ve arka özofagiyal pleksusları oluştururlar. Bu pleksustan yeniden doğan ön ve arka vaguslar özofagusa komşu olarak seyreder ve özofagial hiatustan karına girerler.

Ön vagus kardiyaya birkaç dal verdikten sonra hepatik dalını verir ve küçük kurvaturu takip ederek incisura angularise ulaşır. Seyri boyunca mideye dallar verir. Bazen ön vagustan tek bir dal ayrılarak fundusa gider (Grassi'nin kriminal siniri). Ön vagusun hepatik dalı, küçük omentum içinde seyrederek porta hepatise gider ve orada dallara ayrılarak karaciğere, safra kesesine ve duodenumun birinci bölümüne giden dallar verir.

Arka vagus, midenin arka yüzünde seyreder. Mide arka yüzüne dağılan gastrik dallar ve daha kalın olan çölyak dalı verir. Çölyak dal çölyak pleksusun dalları arasında seyrederek pankreas, duodenum, ince bağırsaklar ve kolonun sağ tarafına giden lifler verir.

Sempatik sinirler mideye esas itibariyle çölyak pleksusdan, daha az oranda da hepatik pleksus ve frenik pleksusdan gelir. Çölyak pleksus otonom sinir sisteminin en büyük pleksusudur. Çölyak pleksus mide ve bursa omentalisin arkasında, diyafragma kruslarının ve abdominal aortun başladığı yerin önünde ve adrenal bezlerin arasında bulunur. Çölyak pleksusdan mideye gidecek olan lifler; sol gastrik arter, hepatik arter ve splenik arter etrafında ikincil pleksuslar oluşturarak mide arterlerini takip eder ve mideye ulaşırlar. Mideye ulaşan sinir lifleri serozayı arterlerle birlikte delerek önce midenin adalesi içinde miyenterik (Auerbach) sinir ağını ve bu pleksusdan çıkan sinir lifleri ise midenin submukoza tabakasında submukoz (Meissner) sinir ağını yaparlar. Bu pleksuslar arasında ufak sinir gangliyonları veya gangliyon hücreleri bulunur. Vaguslar midenin hareketlerini ve mide bezlerinin çalışmasını arttırırlar. Sempatik sinirler ise mide hareketlerini inhibe eder fakat pilor sfinkterini aktive ederler (19).



Resim 6. Midenin İnnervasypnu (14)

2.1.5. İnsidans

Dünyada erkeklerde 2., kadınlarda 4. en sık görülen kanserdir. Türkiye'de tüm kanserler içinde erkeklerde ve kadınlarda 2. en sık görülen kanserdir. Türkiye'de saptanan kanserlerin erkeklerde % 7.4, kadınlarda % 6'sı mide kanseridir. Türkiye'de mide kanserinden ölüm oranı erkeklerde 4.3/100.000, kadınlarda 2.5/100.000 dir (20,21). Mide kanseri insidansı coğrafi farklılıklar gösterir ve dağılım uniform değildir. Özellikle Japonya ve Kolombiya gibi bazı ülkelerde mide kanseri sıklığı diğer ülkelere göre daha fazladır. İnsidans Japonya'da, Afrika'nın pek çok bölgesinden, Kuzey Amerika'dan 65 kez daha fazladır. İnsidansın yüksek olduğu yerler Finlandiya, Polonya, İzlanda, Rusya, Şili, Çin ve Japonya'dır. İnsidansın düşük olduğu ülkeler; Uganda ve Hindistan'dır. İnsidans; ABD 'de yaklaşık 9.6/100.000, Japonya'da erkeklerde 78.8/100.000, kadınlarda 46.3/1000.000 dir (22,23). İlginç olarak yüksek riskli bölgelerden, düşük risk bölgelerine göç eden topluluklarda, ikinci jenerasyondan itibaren göç eden toplumdaki mide kanseri riskinin yerel toplumun risk düzeyine düşmektedir. Bunun aksine düşük bölgelerden yüksek insidansa sahip yörelere göç edenlerde ise insidans artarak oraya benzemektedir. Bazı ülkelerde kırsal alanda mide kanseri riski daha yüksek iken kentleşmeyle birlikte bu risk azalmaktadır. Coğrafi farklılığın yanı sıra, sosyoekonomik durum ile mide karsinomu sıklığı arasında belirgin bir ilişki vardır. İnsidans ve mortalite düşük sosyoekonomik sınıfta üst sınıftan 3 kez daha yüksektir. Mide kanseri endüstrileşmiş ülkelerden çok gelişmekte olan ülkelerin problemidir. Sigaranın, beslenme alışkanlıklarının, gıdaları saklama ve pişirme yöntemlerinin de mide kanseri üzerinde etkili olduğu gözlenmiştir. Örneğin, protein malnütrisyonu, aşırı miktarda tuz alınması, tütsülenmiş yiyecekler, nitratlar ve safra asitleri gibi kimyasal irritanların mide kanser riskini artırdığı ifade edilmektedir. Son 15 yıl içinde proksimal mide kanserlerinin (Kardia tümörü) insidansında artış mevcuttur (24). Irk ve cins mide kanserlerinde sağ kalımı ve tanı sırasındaki tümörün yaygınlığını etkilememektedir.

2.1.6. Etyoloji

Çevresel faktörler ve beslenmenin mide kanseri üzerine olan etkisi uzun yıllar araştırılmıştır. Japonya, Kore, Kolombiya, İrlanda gibi ülkelerde mide kanseri diğer ülkelere göre daha sık görülmektedir. Yüksek risk bölgelerinden düşük risk bölgelerine göç eden ırkların sonraki jenerasyonlarında mide kanseri insidansının belirgin biçimde azaldığı saptanmıştır. Bu da genç yaşlardan itibaren etiyolojik faktörlere maruz kalmanın kanser oluşma riskini arttırdığını göstermektedir. Bu etiyolojik ajanın ne olduğu bilinmemekle birlikte diyetin önemi üzerinde durulmuştur (25,26).

Çalışmalarda karbonhidrat, turşular, tuzlanmış et ve balık mide kanseri riskini arttırdığı, öte yandan süt, taze sebzeler, vitamin C tüketiminin artışının ise riski azalttığı gösterilmiştir (27,28). Besinlerde yağ oranının aşırı düşük ya da yüksek olması da kanser riskini yükseltmektedir. Yüksek miktarda tuz alımının kanser insidansını artırıcı etkisi vardır. Mide kanseri yüksek olan Kolombia'da yüksek tuz tüketimi olduğu bildirilmiştir. Tuzun kanser yapıcı etkisi, tuzun kronik gastrit yapması daha sonra da atrofik gastrite neden olabileceği şeklindedir. Atrofik gastritte oluşacak hipoklorhidri ile mide lümeninde nitrozamin artışı olması neticesinde mide kanserinin görülmesinin artabileceği düşünülmüştür (29). Mide kanserinin oluşmasında neden olduğu düşünülen diğer iki madde nitrit ve nitratlardır. Nitratlar kurutulmuş tahıllarda ve gıda koruyucularında bulunmaktadır. Nitritler gıdalar ile alınmakla birlikte genellikle nitratlardan oluşmaktadır. Nitritler amin ve amidler ile birleşerek nitrozamin ve nitrozamidleri meydana getirirler. Bu maddelerin artışının hipoklorhidri ile birlikte olduğu bildirilmiştir (30). Bu maddelerin hayvanlarda kanserojen olduğu gösterilmiştir. Midenin hipo veya aklorhidri durumunda nitrit yapan bakterilerde artış olduğu gözlenmiştir Kömür madeni işçileri, kauçuk ve asbest ile yakın temas çalışanlarında mide kanseri insidansı normal popülasyona göre çok küçük bir artış olduğu bildirilmiştir (31). Soyalı gıdalar ile beslenmenin mide kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir (32). C vitamini,

reaktif oksijen metabolitlerini süpürücü etkisi gösterir ve böylece oksitatif DNA hasarını azaltır. Taze meyve ile sağlanandan daha az olmakla birlikte C vitamini mide gelişme riskini % 30-60 oranında azalttığı gösterilmiştir (33). Düşük sosyoekonomik düzeyde çalışan ve yaşayanlarda, kötü hijyenik koşullar, çevre kirliliği artmış midekanseri oranıyla ilişkilendirilmiştir (34). Genetik faktörlerin de mide kanserindeki rolü araştırılmıştır. Mide kanseri kan grubu A olanlarda sık olduğu gözlenmiştir (35). Lynch sendromu II'de mide kanseri sık görülür. Ailesinde mide kanseri olanlarda 2-3 misli daha sık görülmesi ve ikizlerde de kanserin gözlenmesi genetik bir geçiş olabileceğini düşündürmektedir. Aynı çevre koşullarında yaşamalarının da rol oynaması büyük olasılıktır. Ancak genel yargı, çevresel faktörlerin genetik yatkınlık üzerine superpoze olmasıdır.

2.1.7. Midenin Prekanseröz Lezyonları:

1.Kronik Atrofik Gastrit ve İntestinal Metaplazi: Atrofik gastritte mukazal atrofi ve sellüler hiperproliferasyon birliktedir. Kronik gastritte uzun süren iltihabi olay sonucu bezlerin tek tek hasarlanması ve bunun yerini bağ dokusunun alması ile atrofi gelişir. Atrofi sonucu mukaza incelir. Mide kanserli olguların % 80-90'ında atrofik gastrit söz konusudur. Atrofik gastritli olguların % 10'unda 10-20 yıllık süreçte mide kanseri gelişmektedir. İntestinal metaplazi ile mide karsinomu arasındaki ilişki yapılan çalışmalar ile desteklenmektedir. Mide karsinomu sıklığı gibi intestinal metaplazi sıklığı yaşla doğru orantılı olarak artmaktadır. İntestinal tip karsinomlu midelerde, diffüz tip karsinomlulara göre intestinal metaplazi daha sıktır (36).

2.Pernisiyöz Anemi: Pernisiyöz anemide görülen kronik otoimmün atrofik gastrit mide karsinomu için belirgin bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bu grupda mide kanseri prevalansı % 1-3'tür. Son araştırmalar karsinom riskinin otoimmün gastrit gastrit varlığında değil eşlik eden diyet faktörlerinden kaynaklandığını düşündürmektedir. Atrofik gastrit aklorhidriye sebep olur. Bu da lümende anaerobik bakterilerin çoğalmasına yol açar ve

bunlarda gıdalardaki nitritlerikarsinojenik nitrozo bileşikleri oluşturmak üzere metabolize ederler. İntestinal metaplazi, aklorhidri ve n-nitroza bileşiklerin oluşumu kanser gelişiminde sorumlu tutulmaktadır. Yapılan çalışmalarda mide kansinomlu olguların % 2'sinde pernisiyöz anemi olduğu gözlenmiştir. Pernisiyöz anemi zeminde intestinal tipte kanser riski 3-5 kat artmıştır (37).

3.Hipertrofik Gastrit: Hipertrofik gastriti (Menetrier hastalığı) olan kişilerde mide kanseri riski yaklaşık %10 olduğu bildirilmektedir (38). Bu hastalarda hem intestinal hem de diffüz tipte mide karsinomu görülebilmektedir.

4.Mide Polipleri: Mide polipleri genel olarak hiperplastik ve adenomatöz polip olarak ikiye ayrılır. Genel olarak hiperplastik poliplerden kanser gelişmeyeceği kabul edilse de hiperplastik poliplerden de karsinom gelişebileceği gösterilmiştir. 1,5 cm'den büyük hiperplastik poliplerde karsinom riski artmaktadır (39). Mide adenomları da kolon adenomları gibi adenom çapının 2 cm'den büyük olması durumda karsinom riski taşır. Gastrik adenomlardaki malignite riski çeşitli çalışmalarda farklı olarak bildirilmiştir. Bildirilen en yüksek risk % 11'dir (40).

5.Postgastrektomi: Selim lezyonlardan dolayı yapılan gastrektomilerden sonra mide kanseri insidansı artmaktadır (41). Daha çok Billroth II operasyonundan sonra görülen remnant mide kanseri süreyle doğrudan ilgilidir (42). İlk ameliyatın yapıldığı yaşın ve ameliyattan sonra geçen sürenin kanser oluşumunda önemli olduğu, özellikle postoperatif 20 yıldan sonra risk arttığı vurgulanmıştır. Gastrektomi sonrası atrofik gastrit ve intestinal metaplazi daha sık görüldüğü bildirilmiştir.

6.Gastrik Displazi: Displazi hafif, orta ve ağır olmak üzere üç aşamada değerlendirilmektedir. Fakat bu üç aşama şeklindeki sınıflama yeterli olmamaktadır. Bunun için yeni sınıflamalar önerilmektedir. Displazi terimi prekanseröz lezyonu tanımlar. Ağır

displazi erken mide karsinomlarında % 40-100, ilerlemiş mide karsinomlarında % 5-80, peptik ülserli vakalarda %1 oranında görülmüştür (43). Prospektif çalışmalarda hafif derecedeki displazinin % 60-70 oranında gerilediği; orta derecede displazisi olanlarda % 10-15, ağır derecede displazisi olanlarda ise % 20-80 oranında karsinom geliştiği saptanmıştır. Bu değerler eşliğinde displazinin takip ve tedavisi tartışmalar yaratmaktadır. Ağır displazi için sık aralıklar ile kontrol önerildiği gibi doğrudan cerrahi girişim de önerilmektedir (44).

7.Kronik Peptik Ülser: Geçmiş yıllarda gastrik ülserlerin % 10 oranında kansere dönüştüğü inanılırdı. Endoskopik ve radyolojik tetkiklerdeki gelişmeler bu olgulann çoğunun ülserle beraber görülen gastrik kanserler olduğunu göstermiştir (45). Kronik benign ülserler pratik olarak kanserleşmezler, ancak kansere bağlı ülserler benign görünümde olabilir ve bazen medikal tedavi ile geçici olarak iyileşebilirler. Mide ülserlerinde endoskopik biyopsi alınarak histolojik ayırım mutlaka yapılmalıdır. İlk biyopsi negatif olsa bile tedavi sonrasında ülserin durumu yeniden endoskopik olarak değerlendirilerek biyopsiler tekrarlanmalıdır. Son yıllarda geniş olgu katılımlı (cohort) çalışmalarda, gastrik ülser tanısı konulanlarda 9 yıl izlemde gastrik kanser gelişme risk oranı, (ratio) 1.8 olarak saptanmıştır (45).

8.Helikobakter Pilori: Helicobacter Pylori (HP), gram (-) bir basildir. Epidemiyolojik olarak basilin infeksiyonunun yüksek olduğu bölgelerde kanser prevalansının da yüksek olduğu saptamıştır. HP, içerdiği üreaz enzimi ile üreden amonyak üretmektedir. Amonyak mide de hücre çoğalmasını uyarmaktadır ve mutajen etki artmaktadır. HP infeksiyonunda bir

antioksidan olan askorbik asit konsantrasyonu midede düşmektedir. Bu olay da, mide üzerine mitojen etkili bileşiklerin oluşmasının engellenmesini önler. HP oluşturduğu inflamasyon neticesinde mide mukozasına gelen nötrofillerin salgıladıkları serbest oksijen radikalleri de mutasyona neden olabilmektedirler. Bu bilgiler HP eradikasyonunun, mide kanserinden korunmada önemli bir yer tutacağını göstermektedir (46).

2.1.8.Histopatoloji

Gastrik karsinomlar, klinik ve patolojik özellikleri dikkate alınarak, yıllar içerisinde değişik biçimlerde sınıflandırılmışlardır. Geçmişten günümüze gelen bu sınıflamalar;

- Borrmann sınıflaması 1926, (makroskopik görünümüne göre): Tip I (polipoid), Tip II (fungiform-ülserovejetan),Tip III (ülsere),Tip IV (İnfiltratif).

- Stout (Tümör Patolojisi Atlası) sınıflaması 1953, (makroskopik görünümüne göre): Ülsero-vejetan, Penetran yayılan, Yüzeyel yayılan, Linitis plastika, Özgü olmayan tip.

- Lauren sınıflaması 1965, (histolojik özelliklerine göre): İntestinal ve Diffüz tip.

- Ming sınıflaması 1977, (büyüme patternine göre): Ekspansif ve infiltratif.

- Gastrik Kanser için Japon topluluğu 1981: Papiller, Tubuler, Az Differansiye, Müsinöz, Taşlı Yüzük Hücreli.

- Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflaması 2000: Adenokarsinom (İntestinal, Difiliz), Papiller, Tübüler, Müsinöz, Taşlı Yüzük Hücreli, Adenoskuamöz karsinom, Skuamöz Hücreli Karsinom, İndifferansiye karsinom,

- İnvazyon derinliğine göre: Erken Gastrik Karsinom, İlerlemiş (Geç) Gastrik Karsinom.

- Differansiasyon derecesine göre: İyi, orta ve az Differansiye.

- Tümör lokalizasyonuna göre: Proksimal ve Distal

WHO Sınıflaması

Tübüler adenokarsinom; Tümör dilate, dallanan tübüler, asiniler ve solid yapılar şeklindedir. Papiller yapılar eşlik edebilir. Tümör hücreleri kolumnar, küboidal veya lümen içindeki müsine bağlı yassılaşmış olabilir. Berrak hücreler görülebilir. Tümör stromasında belirgin lenfositik infiltrasyon olan az diferansiye ve poligonal tümör hücrelerinin bulunduğu durumlarda medüller karsinom (Lenfoepitelyoma benzeri karsinom) olarak adlandırılırlar. Bazen lenfoid stroma oldukça belirgin olur ve lenfoma ile ayırıcı tanı yapılması gerekir. Bu durumda immünhistokimyasal incelemede sitokeratin (CK) immünreaktivitesi önem kazanır.

Papiller adenokarsinom; Tümör fibrovasküler bağ doku çevresinde dizilim gösteren silendirik küboidal hücrelerden oluşan parmaksı çıkıntılar şeklindedir. Bazı tümörlerde tübüler yapılar eşlik eder ve bunlar papillotubuler tümör olarak adlandırılır. Nadiren mikropapillller yapı bulunur.

Müsinöz adenokarsinom; Tümör içeren alanın yarısından fazlasında ekstrasellüler müsin gölleri bulunur. Tümör hücreleri müsin üreten kolumnar hücrelerle döşeli bez yapıları oluşturabilir ya da müsin gölleri içinde yüzer tarzda birkaç hücreli gruplar şeklinde karşımıza çıkar. Dağınık taşlı yüzük hücreleri bulunabilir, fakat bunlar hiçbir zaman baskın olmazlar.

Taşlı yüzük hücreli karsinom; Tümör dokusunun yarısından fazlası intrasitoplazmik müsin içeren, izole ya da gruplar oluşturan tümör hücrelerinden meydana gelir. Taşlı yüzük hücreli karsinom terminolojisine karşın intrasitoplazmik müsin içermeyen tümör hücreleri de görülebilmektedir. Stromada desmoplazi genellikle belirgindir. Tümör hücreleri lamina propriayı genişleterek yayılım gösterir. Bazı olgularda tümör hücreleri oldukça seyrektir ve tek tek dağılım gösterirler. Rutin hematoksilen eozin (H&E) boyalı kesitlerde hücreler rahatlıkla gözden kaçabilir. Bu durum, endoskopik biyopsilerin ve radikal materyallerde cerrahi sınırların sağlıklı değerlendirilmesini güçleştirir. Bu tip olgularda periyodik asittSchiff

(PAS), alsian blue (AB), müsikarmen gibi konvansiyonel histokimyasal yöntemler yanı sıra CK antikoru ile immünhistokimyasal boyama gerektirebilir. Beş farklı tip tümör hücresi karşımıza çıkabilir. Bunlar arasında en tipik olanı sitoplazma içindeki müsin nedeniyle nükleusları bir kenara itilmiş olan, yuvarlak şekilli taşlı yüzük hücreleridir. Sitoplazmalarında AB ile boyanan asit müsin bulunur. Bu hücrelerin dışında nükleusları ortada, mitoz içermeyen ya da seyrek mitotik aktivite gösteren histiosit benzeri hücreler, koyu eozinofilik sitoplazmalı, bir miktar sitoplazmik granül içeren, sitoplazmalarında PAS pozitif nötral müsin bulunan ufak hücreler, çok az miktarda müsin içeren ya da müsin içermeyen ufak hücreler ya da müsin içermeyen, iri anaplastik hücreler görülebilmektedir. Taşlı yüzük hücreli lenfoma, lamina propriada müsifaj varlığı, ksantom, dökülmüş ve ölü yüzey epitel hücrelerinin eşlik ettiği gastritler taşlı yüzük hücreli karsinomun ayırıcı tanısında akılda tutulması gereken lezyonlardır.

Nadir Görülen Tipler:

Bu tümörler % 1 sıklıkta görülürler. Lauren ve WHO sınıflamalarının temel parçalarını oluşturmazlar. Bunlar arasında; adenoskuamöz karsinom, skuamöz hücreli karsinom, pariyetal hücreli karsinom, medüller karsinom, indifferansiye karsinom, hepatoid karsinom, koryokarsinom ve karsinosarkom şeklinde sınıflandrılabilirler.

Midenin Nöroendokrin Tümörleri: Selim mukoza ve submukoza içinde sınırlı, damar invazyonu yapmayan, fonksiyon yapmayan küçük tümörlerdir (1 cm 'den küçük). Genellikle fundus mukozasında kronik atrofik gastrit zemininde ve hipergastrinemi ile birlikte enterokromafin benzeri (ECL) hücreli tümörler. Midenin nöroendokrin tümörleri 4 grupta incelenir.

Benign veya düşük grade'li malign: Mukoza ve submukoza içinde sınırlı, damar invazyonu yapmayan, fonksiyon yapmayan orta çapta (1 cm 'den büyük, 2 cm'den küçük tümörler) veya damar invazyonu yapan küçük ya da orta çapta (2 cm 'den küçük) tümörler;

1. Genellikle fundus mukozasında kronik atrofik gastrit zemininde ve hipergastrinemi ile birlikte ECL hücreli tümörler.

2. Nadiren MEN-1 ilişkili veya sporadik ECL hücreli tümörler.

Düşük grade'li malign:

1. Büyük çaplı (2 cm'den büyük) veya submukoza altına invazyon yapan iyi diferansiye, fonksiyon yapmayan tümörler.

a) Genellikle sporadik ECL hücreli tümörler, nadiren serotonin veya diğer hormon/peptitleri üreten tümörler.

b) Nadiren MEN-1 veya kronik atrofik gastrit ilişkili ECL hücreli tümörler.

2. Herhangi bir çapta veya herhangi bir invazyon derinliğinde olabilen, fonksiyon yapan, iyi diferansiye tümörler. Sporadik gastrinoma, serotonin veya diğer hormon/peptitleri üreten tümörler.

Yüksek grade'li malign: Fonksiyon yapan veya fonksiyon yapmayan az diferansiye, orta boy veya küçük hücreli karsinomlar. Midenin nöroendokrin tümörleri genellikle yavaş gelişen, selim lezyonlar olmakla birlikte, yaygın metastatik tutulumlarla giden habis tümörler de görülebilmektedir. Otoimmün kronik atrofik gastrit ve pek çok MEN-1/ZES'e eşlik eden tümörlerde görüldüğü gibi, mukoza-submukozada sınırlı, damar invazyonu göstermeyen, 1 cm'den küçük boyutlu ve fonksiyon görmeyen tümörler iyi prognozludur. Muskularis propria veya daha ileri seviyelere invaze, 1 cm'den büyük, damar invazyonu gösteren, mitotik

aktivitesi yüksek ve sporadik tümörler agresif davranış gösterirler. Lenf bezi metastazı, otoimmün kronik atrofik gastrit zemininde gelişen tümörlerde %5, MEN1/ZES zemininde gelişenlerde % 3, soliter tümörlerde ise % 71 oranında görülür, uzak metastaz ise sırasıyla % 2.5, % 10 ve % 69 sıklıktadır.

Mide Lenfoması

Mide lenfomaları mide kanserlerinin sadece %5'ini oluştururlar. Ancak adenokarsinomadan sonra midenin en çok görülen kanser türüdür. Mideyi diffüz olarak infiltre eder. Bazen üzeri ülserleşmiş polipoid lezyonları da andırır görünümde olabilir. Gastrointestinal traktüs, lenfomaların en sık tuttuğu ekstranodüler bölgedir. Primer Gastrointestinal lenfomaların % 41-46'sı mideyi tutar, geri kalan da ince bağırsaklara yerleşir. Primer gastrik (non Hodgkin) lenfomalar B hücre tümörleri olup mucosa associated lymphoid tissue'den (MALT) kaynaklanır, adenokarsinoma göre prognozu daha iyidir. Adenokarsinomda olduğu gibi atrofik gastritis ve intestinal metaplazi üzerinde gelişir. HP ile ilişkilidir. Eradikasyon tedavisi ile tümörün gerilemesi bu ilişkiyi göstermektedir. Semptomları non spesifiktir ve adenokarsinomun kliniğine benzer. Bulantı halsizlik, kilo kaybı, epigastrik ağrı, kusma olabilir. Fizik muayenede karında hassasiyet veya kitle palpe edilir. Kesin tanısı endoskopik olarak yapılır. Endoskopide mide mukozası kalın ve hipertrofik kıvrımlar şeklinde görülür. Bilgisayarlı tomografi ile perigastrik adenopati tespit edilir. Tedavisinde hastalığın yaygınlık derecesine göre subtotal veya total rezeksiyon yapılır. MALT lenfomalarının çoğu evre I'dir (mide ile sınırlı) ve hastalar sadece HP eradikasyonu ile iyileşebilirler. Başka tedavilere başlamadan eradikasyon tedavisinin yapılması tavsiye edilmektedir. (GE-40) Fakat bunun yanında karın içi ve diyafragma üstü lenf nodüllerinin tutulduğu evre II, III ve yaygın hastalık (evre IV) taşıyan büyük rezeksiyonlara ve post operatif kemoterapiye gerek gösteren vakalar da vardır. Prognoz genellikle iyidir. Mide ile sınırlı evre I tümörlerde % 80 şifa oranı vardır.

Midenin Mezenkimal Tümörleri

Sindirim kanalı mezenkimal tümörlerinin çoğunda immünfenotipik olarak düz kas diferansiyasyonunun bulunmaması ve bazı tümörlerin S-100, Nöron Spesifik Enolaz (NSE) gibi nöral krest antijenlerini taşımaları, elektron mikroskobik çalışmalarda bu tümörlerde nöroaksonal diferansiyasyonun gösterilmesi yanı sıra kökeni belirsiz mezenkimal tümörleri tanımlayabilmek için Gastrointestinal Stromal Tümör (GİST) terimi kullanılması önerilmiştir (48). Sonuçta topluca bağ dokusu hücre preküsörlerinden yani interstisyel Cajal hücrelerinden (Interstitial Cell of Cajal-ICC) kaynaklandığı kabul edilen sindirim kanalı mezenkimal tümörleri tüm sindirim kanalı tümörlerinin yaklaşık % 0.1-3'ünü oluşturmaktadır (49). Bu tümörler, özofagustan anüse kadar tüm sindirim kanalı boyunca görülebilir ve bazen de omentum ya da mezenterden köken alabilirler (50). Sindirim kanalında en sık görüldüğü lokalizasyon mide (% 60-70) olup, bunu ince barsak (% 20-25), kolo-rektum (% 5) ve özofagus (% 5'in altında) takip eder [46]. Tüm sindirim kanalı mezenkimal tümörleri sıklıkla 6-8. dekatlarda ortaya çıkar, kadın ve erkekte eşit sıklıkta görülür (51). Günümüzde mezenkimal sindirim kanalı tümörlerinin büyük çoğunluğunu, CD117 (c-kit) pozitif olan ICC'den kaynaklanarak hem düz kas, hem de nöronal yönde diferansiyasyon gösteren tümörlerin oluşturduğu düşünülmektedir. Gerçek düz kas ve Schwann hücresi kökenli tümörler c- kit eksprese etmezler.

2.1.9.Mide Kanserlerinin Yayılım Şekilleri

Direkt yayılım: Tümörler vertikal olarak mide duvarı boyunca, horizontal olarak ise proksimalde özofagusa, distalde duodenuma doğru yayılım gösterebilirler. Özofagusa yayılım gösteren olguların Barret özofagusundan gelişen adenokarsinomlardan ayırımı zor olabilir. Genellikle diffüz tip tümörler duodenuma invazyon gösterirler. Özofagus ve duodenuma invazyon direkt submukozal ve/veya subserozal yolla ya da submukozal lenfatikler yoluyla olduğunda yüzey mukoza normal görünümde izlenebilir. Bu nedenle cerrahi sınırların

belirlenmesinde frozen section kullanımı zorunludur. Mide kanserleri direkt olarak pankreas, dalak hilusu, transvers kolon, karaciğer hilusu, omentum, diyafram ve karın duvarına yayılım gösterebilir (52).

Peritoneal yayılım: Tüm mide duvarı boyunca yayılıp serozaya ulaşan tümörler peritoneal yayılım gösterebilirler. Diffüz tip kanserlerde periton yayılımı, intestinal tip'e oranla daha sıktır (52). Genç hastalarda, hem intestinal hem diffüz tip kanserlerde peritoneal yayılım daha sıktır. Peritoneal yayılım; asit, omental implant, pelvik cul de sac ve bilateralover tutulumu (Krukenberg tümörü) şeklinde karşımıza çıkabilir. Peritona yayılım gösteren tümörlerde, asit sıvısının sitolojik incelemesinde sıklıkla malign hücreler saptanır.

Hematojen yayılım: Hematojen yolla en sık karaciğere yayılım olur. intestinal tip karsinomlar diffüz tipe oranla daha sık hematojen yolla karaciğere yayılma eğilimindedirler. Hematojen yol ile de akciğer, kemik, adrenal bez, deri, over ve uterusa metastaz yapabilirler.

Lenfatik yayılım: Diffüz ve intestinal tümörlerde lenf yoluyla metastaz oranları benzerdir. Özellikle submukozal invazyonun olduğu, 4 cm 'den büyük ve az diferansiye tümörlerde lenfatik yayılım riski daha fazladır. Lenfatik haritalama ile midenin üst 1/3'ünde yerleşimli tümörler ilk basamak olarak sağ parakardiak ve küçük kurvaturdaki lenf bezlerine metastaz yaparken, orta 1/3 yerleşim gösteren tümörler sağ parakardiak, küçük kurvatur ve infrapilorik lenf bezlerine, alt 1/3 yerleşimli tümörler ise küçük kurvatur ve infrapilorik lenf bezlerine metastaz yapmaktadırlar (52).

2.1.10.Mide Kanserlerinde Evreleme

TNM KLASİFİKASYONU (2010 AJCC) (14)

Tablo 1. Gastrik Kanserler İçin T Kategori Tanımlaması

Tx	Primer tümör değerlendirilemedi
T0	Primer tümör mevcut değildir
Tis	Carsinoma is situ: Lamina propriaya invazyon göstermeyen intraepitelyal tümör
T1	Tümör lamina propria, muskularis mukoza veya submukozada sınırlı
T1a	Tümör lamina propria veya muskularis mukozada sınırlı
T1b	Tümör submukozada sınırlı
T2	Tümör muskularis propria sınırlı
T3	Tümör viseral peritona veya komşu dokulara invazyon yapmaksızın subseroza invazyonu yapmıştır
T4	Tümör serozada veya komşu yapılara invazyon yapmıştır
T4a	Tümör viseral peritona invaze
T4b	Tümör komşu dokulara (dalak, transvers kolon, diafragma, pankreas, abdominal duvar, adrenal bez, böbrek, ince barsak, retroperitoneum) invazyon göstermeden serozayı geçmiştir

Tablo 2. Gastrik Kanserler İçin N Kategori Tanımlaması

Nx	Regionallenf nodu tutulumu değerlendirilemedi.
N0	Regional lenfnodu metastazı mevcut değildir.
N1	Metastazlı regional lenf nodu sayısı 1-2 arasıdır.
N2	Metastazlı regional lenf nodu sayısı 3-6 arasıdır.
N3A	Metastazlı regional lenf nodu sayısı ≥7-15 arası
N3B	Metastazlı regional lenf nodu sayısı ≥16

Tablo 3. Gastrik Kanserler İçin M Kategori Tanımlaması

Mx	Uzak metastaz değerlendirilemedi.
M0	Uzak metastaz mevcut değildir.
M1	Uzak metastaz mevcuttur.

Tablo 4. Gastrik Kanserlerde Evre Grupları

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre Ia	T1	N0	M0
Evre Ib	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
Evre IIa	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
Evre IIb	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
Evre IIIa	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
Evre IIIb	T4b	N0 / N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
Evre IIIc	T4b	N2 / N3	M0
	T4a	N3	M0
Evre IV	Her hangi T	Her hangi T	M1

2.1.11.Prognostik Faktörler

Mide kanseri, yirminci yüzyılın ikinci yarısından itibaren batı toplumlarında rezektabilite oranlarının artmasına ve insidansının azalmasına rağmen, halen kansere bağlı ölümlerin önemli nedenlerindendir. Postoperatif mortalite oranlarının % 14'ten % 6'ya düşmesine rağmen özellikle batı ülkelerinde prognoz kötüdür. Kötü yaşam süreleri, teşhiste gecikme, lokal ve bölgesel nüksle ilişkilidir. Erken mide kanserleri ve Japonya'dan gelen sonuçlar hariç tutulursa 5 yıllık yaşam süresi %25-40'dır (53). Yaşam süresi kötü olmakla birlikte mide kanserli olgularda tedavi sonrası yaşam süresi ile ilişkili çok sayıda faktör vardır. Yaşam süresinde belirgin bir düzelmenin olmamasının nedeni ise hastaların büyük çoğunluğunun geç dönemde (evre III ve evre IV) teşhis edilmesidir (54).

Hastaya Ait Faktörler

Cinsiyet: Mide kanseri erkeklerde kadınlara oranla 2 kat fazla görülür. Mide kanseri için insidansın erkeklerde daha yüksek olduğu bilinmektedir (55), ama cinsiyetin prognoza etkisi nadirdir (56). Mide kanseri sağ kalım çalışmalarının bir kısmının incelenmesinde; bazılarında sağ kalımda cinsiyet ile oluşan bir farklılık saptanmamışken, bazılarında ise kadınlarda daha iyi bir prognozun olduğu gösterilmiştir (55). Kadın cinsiyetin küratif rezeksiyon uygulanan hastalarda daha iyi prognoza sahip olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (57).

Yaş: Mide kanseri daha çok ileri yaş grubunda meydana gelmektedir ve genellikle 60 yaşın üzerinde pik yapmaktadır (58). Mide kanserinin 40 yaşından daha genç hastalardaki insidans oranı %2.4 ile %7.9 arasındadır (58). Genç hasta grubundaki kötü prognozun asıl nedeni olarak tanı gecikmesi, histolojik indiferansiye tip lezyonların yüksek oranda olması ve

hızlı progresyon olarak gösterilmektedir (59). Yapılan çalışmalarda mide kanserli hastaların genç ve ileri yaş gruplarında makroskopik tip, evre, rezektabilite ve kürabilite yönünden anlamlı bir farklılık tespit edilmemiş, prognostik faktör olarak da yaşın önemli olmadığı sonucuna varılmıştır (60).

Obezite

Obezitenin bazı adenokarsinomlarda riski artırdığı bildirilmektedir (61). Fakat bu ilişki daha önce yapılan epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmemiştir (48). Obezite ile distal midenin adenokarsinomu veya skuamoz hücreli karsinoma arasında ilişkiyi gösteren deliller yoktur. Son yapılan çalışmalardan birinde vücut kitle indeksi (VKİ) ile ösefagus adenokarsinomu arasında güçlü bir ilişki, mide adenokarsinomu arasında da zayıf bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Semptomatik gastroözofagial reflu özofagus adenokarsinomu için bilinen en güçlü risk faktörüdür (49). Obezite ile de ilişkisi sıklıkla kabul edilmektedir. Obez kişilerdeki karsinojenik etkinin mekanizması açık değildir.

Kan grubu

Kan grubu bireylerde O grubuna göre mide kanserinin daha sık görüldüğü bilinmektedir. Beş yıllık yaşam süresi sırasıyla % 19'a karşı % 9 olarak A kan grubu olan kimselerde O grubuna göre daha iyidir. Hyung ve ark. 1710 hastayı içeren retrospektif çalışmalarında, fazla sayıda kan transfüzyonu yapılan hastalarda multivaryant analizde transfüzyonun kötü prognoz ve rekurrenste bağımsız risk faktörü olduğunu rapor edilmiştir (50). Perioperatif kan transfüzyonunu mide kanseri ve diğer kanserlerde olumsuz etkisi olduğu bildirilmekle birlikte; henüz kesin bir fikir birliği mevcut değildir (62).

Tümör lokalizasyonu

Son yirmi yılda, mide 1/3 üst ve kardiya kanserlerinin insidansının arttığı gösterilmekle birlikte, antrum (% 50) halen en sık yerleşim bölgesidir. Proksimal bölgeye yerleşen tümörlerin çoğu ileri evre tümörleri olup, distal bölge tümörlerine göre prognozu daha kötüdür. Proksimal bölge tümörlerinin daha kötü diferansiye olması ve mediastinal ve periözofagiyal lenfatik yayılım yapma eğilimleri, tanının daha ileri evrede konulmasına bağlanmıştır. Proksimal mide kanserli hastaların rezeke edilmesi de anatomisinden dolayı aşırı derecede zor, tehlikeli ve standart cerrahi yöntemlerine sıklıkla uymamaktadır. Gerçekten yapılan çalışmalarda proksimal mide kanserli hastalardaki postoperatif morbidite ve mortalite oranı distal mide kanserleri ile kıyaslandığında önemli derecede yüksektir (63). Antral bölge tümörlerinde ise, pilorik obstruksiyona bağlı erken teşhis edilmesi iyi prognozda etkilidir (64).

Tümörün büyüklüğü

Küçük olan tümörler daha iyi prognoza sahiptir. Bu daha çok invazyon derinliği ile ilişkilidir (52). Yokuta ve arkadaşları 697 hastayı içeren retrospektif çalışmada prognoz ile ilişkisini değerlendirmiş. Univaryat analiz sonuçlarında tümör çapı prognostik bir faktör olmakla beraber, multivaryant analizde tümör çapı prognostik faktör olarak bulunmamıştır (65).

Makroskopik Tip

Ülseratif kanserlerin prognozunun daha iyi, infiltratif tip kanserlerin prognozunun daha kötü olduğu bildirilmektedir. Ülsere lezyonların ağrı ve kanamaya sebep olması nedeniyle erken teşhis edilmesi prognozun iyi olmasında etkili bir faktördür. Otsuji ve ark. infiltratif tipte yaşam sürelerinin belirgin şekilde kötü olduğunu ve en sık rekürrensin peritoneal yayılım şeklinde olduğunu belirtmişlerdir (66).

Histolojik tip ve diferansiyasyon derecesi

Kullanılan sınıflamaların farklılığına bağlı olarak histolojik tip ile prognoz arasındaki ilişki değişiklik gösterebilmektedir. Lauren sınıflamasına göre intestinal tip tümörler diffüz tipe oranla daha iyi prognozludurlar iyi diferansiye tümörlerin az diferansiye tümörlere nazaran prognozları daha iyidir. Son yayınlarda ise UICC (Union International Centre Cancer) histopatolojik gradelemenin yaşam süresini etkilemekten ziyade rezektabiliteyi etkilediği bildirilmektedir (67,68).

Evre

Mide kanserinin erken tanısı prognoza etkisinin iyi olması açısından son derece önemlidir (69). En önemli prognostik kriterdir. İnvazyon derinliği artıkça metastaz oranı artmaktadır. Bazı çalışmalarda invazyon derinliğinin lenf nodu tutulumundan bağımsız olarak sağ kalımı etkilediği bildirilmektedir. Tümörün invazyon yeteneği direk olarak gros görünümü ile ilişkilidir. Polipoid tümörler lümene doğru expansiv büyüme paterni gösterir, infiltratif tümörlere göre metastaz oranları daha düşüktür, daha iyi prognoza sahiplerdir (70). Bununla beraber günümüzdeki hastaların çoğunun tanı konulduğunda III. ve IV. evrelerde olması prognozu kötü yönde etkilemektedir. Evre IV mide kanserinde 5 yıllık sağ kalım oranı ortalama % 20'nin altındadır. Fakat evre IV tümörlü hastalarda gastrektomiden sonra sağ kalım 5 yıldan fazla olabilmektedir. İleri evre mide kanserli hastalar içinde bile sağ kalım oranları arasında farklılık olabilmektedir (71).

Perinöral invazyon

Mide karsinomlarında tümör muskuler tabakada sınırlı olduğu zaman, perinöral invazyon varlığının prognozu olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir (72). Tanaka ve ark. tarafından yapılan çalışmada seroza invazyonu olmayan vakalarda perinöral invazyon negatif

olguların pozitif olgulara göre anlamlı derecede daha iyi prognoz gösterdiklerini bildirmişlerdir (72).

Lenf nodu tutulumu

Tutulan lenf bezinin bölgesi ve tutulan lenf bezi sayısı önemlidir Lenf nodu (LN) tutulumu sağ kalım çok belirgin etkilemektedir. 5 yıllık sağ kalım LN (-) olgularda % 50 iken LN (+) olgularda % 10' a düşer, tümör invazyonunu gösteren lenf nodu sayısı nodal stage den daha önemlidir (73). Birçok araştırmada lenf nodu metastazının yanı sıra metastatik lenf nodu sayısının önemi vurgulanmaya başlanmıştır. Lenf nodu tutulumuyla sağ kalım arasında uyumlu bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (74).

Tedavi İle İlişkili Faktörler

Cerrahi

Geride makroskopik ve mikroskobik tümör bırakmayan (RO) rezeksiyonun, yaşam süresini belirlemedeki etkinliğinde şüphe yoktur. Nonküratif rezeksiyonlarda (R1-R2) ortalama yaşam süresi 7-11 ay arasıdır. Palyatif gastroenterostomi veya laparotomi yapılan hastalarda ise 3-5 aydır. Bunun aksine küratif rezeksiyon yapılan vakalarda ortalama yaşam süresi 35 ile 75 ay arasında değişmektedir. Küratif rezeksiyon, en etkili prognostik faktörlerden biri olarak düşünülmektedir (75). Bozetti, invaze olan organ ile birlikte rezeksiyon sınırının tümörden 6 cm uzaklıkta ve uygun evreleme için lenf bezi sayısının yaklaşık 25 olması gerektiğini ifade etmektedir (76).

Lenfadenoktomi

Lenf bezi tutulumu, mide kanserinde önemli prognostik faktörlerden biridir (77). Lokal kontrolu sağlamadaki yetersizlik, yetersiz lenf bezi diseksiyonu ile ilişkili görülmektedir. Japonya'da radikal lenf bezi diseksiyonu tedavinin önemli bölümüdür. Yapılan retrospektif çalışmalarda sağ kalım ile D2 radikal lenfadenektomi arasında korelasyon olduğu ve sağ kalımda bağımsız faktör olduğu bildirilmiştir. D2 lenfadenektomi, küratif rezeksiyonlarda morbidite ve mortalitede belirgin artış olmaksızın, sağ kalımı olumlu şekilde arttırmaktadır. D2 lenfadenektomili gastrektomilerde, morbidite Japon çalışmalarında % 2-3 olarak bildirilmiştir. Batı kaynaklı çalışmalarda ise D2 lenf bezi diseksiyonunun yararlı etkileri, Japon çalışmaları ile çelişkiler göstermektedir. Daha yüksek morbidite ve mortalite (% 10) oranları bildirilmektedir. Bununla birlikte son yıllarda batı kaynaklı uzman merkezlerde yapılan çalışmalarda da, Japon çalışmalarına benzer sonuçlar elde edilmiştir. Günümüzde yapılan Japonya ve diğer ülkelere ait nonrandomize çalışmalarda, D2 rezeksiyonların sağ kalımda etkili olduğu kuvvetle desteklenmektedir (78).

2.1.12.Mide Kanserinde Tedavi

Kemoterapi

Mide kanserinde tek potansiyel küratif tedavi yöntemi cerrahidir. Bunun yanında cerrahi sonrasında rekürrens sık olarak gelişmektedir, küratif oranlarının yükseltilebilmesi için effektif adjuvan ve ya preoperatif tedavi yöntemlerinin geliştirilebilmesi için büyük çaba harcanmaktadır. İleri evre mide kanserlerinin tedavisinde prognozun iyileştirilmesinde, operasyondan sonra ise mikro metastazları önlemek için kemoterapiye ihtiyaç duyulmaktadır. Yapılan tedavilerde kemoterapi rejimine bakılmaksızın, kemoterapinin sağ kalım üzerine olumlu etkileri olduğu tespit edilmiştir (79). Mide kanseri evresi arttıkça adjuvan kemoterapi, radyoterapi veya kemoradyoterapiye başvurma sıklığı da paralel olarak artmaktadır. Adjuvan

tedavi yöntemlerine başvurma oranlarının düşük olmasının bir nedeni, mide kanseri tanısı konmuş ve opere edilmiş hataların büyük kısmının 60 yaş üzerinde olmasıdır. Lokal rekürens sıklıkla mide yatağında ya da yakın lenf nodlarında olmaktadır. Bunun yanında anastomoz hattında, kalan mide dokusunda ya da duedonal güdükte de lokal rekürens görülebilmektedir (80). Mide kanseri tedavisinde standart kemoterapi rejimi bulunmamaktadır. Kemoterapi rejimleri içinde en sık kullanılan ajan fluorourasil olmaktadır. Tek ajan olarak da uygulanabildiği gibi, FAM (fluorourasil, doksorubisin, metotraksat), ELF (etoposit, lökoverin, fluorourasil) ve ECF (epirubisin, sisplatin ve sürekli infüzyon fluorourasil) kombine rejimlerinin önemli bir parçası olarak da kullanılabilmektedir. Mide kanserinde efektif adjuvan tedavi rejimlerinin bulunması için çok sayıda faz II ve faz III çalışması düzenlenmiştir. Metastatik mide kanseri tedavisinde ilk olarak 70'li yılların sonunda 5-fluorourasil (5-FU), doksorubisin ve mitomisin kombinasyonu kullanılmıştır. 5-fluorourasil (5-FU), doksorubisin ve mitomisin(FAM) rejimi dışında birçok kombinasyon da değişik meta-analizlerle değerlendirilmiş ve kemoterapinin tek başına adjuvan tedavide etkili olmadığı sonucuna varılmıştır. Rezeke edilmiş mide kanserinin adjuvan kemoterapi ile tedavisinde başarısızlığın temel nedenlerinden biri etkili kemoterapötik rejimlerin olmamasıdır. FAM ve benzeri kombinasyonlar genellikle % 35 dolayında yanıt oranı sağlamakta, tam yanıt oranı sadece % 2 civarında gerçekleşmekte ve maalesef kısa süreli olmaktadır.

Kemoradyoterapi uygulaması, cerrahiyle radyoterapinin lokal-rejionel kontrolü daha iyi sağlanması, sistemik kemoterapi ile mikroskobik hastalığın baskılanması ve kemoterapinin radyasyonun etkilerini potansiyalize edeceği fikriyle geliştirilmiştir. Kemoterapi bir kaç mekanizma ile radyasyonun etkisini arttırabilmektedir. Radyasyonun hücredeki hedefi DNA yapısıdır. DNA hasarını çift sarmallı yapısını kırarak meydana getirmektedir. Tümör hücresi bu etkiyi DNA tamiri yaparak dengelemeye çalışmaktadır. DNA tamirini inhibe eden ilaçlar

bu nedenle radyasyon etkisini potansiyalize edebilmektedirler. Hidroksiüre, fluorourasil, sisplatin ve irinotekan gibi kemoteropötikler DNA tamirini inhibe etmektedirler. Bunun yanında hücrelerin bazı hücre siklusu dönemlerinde radyasyona yanıtları daha fazla olmaktadır.

Radyoterapi ile en sık kombine edilen sitotoksik ajan fluorourasildir. Radyoterapi sırasında sürekli infüzyon şeklinde ya da aralıklı boluslarla verilmektedir. Yakın zamanda paklitakselin de radyoterapiyle kombinasyonunun efektif olduğu gösterilmiştir (81). Kemoradyoterapinin rezekabl mide kanserlerinde etkinliğini araştıran iki randomize çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda Ro ve küratif veya palyatif rezeksiyon yapılan hastalara kemoradyaterapinin etkinliği araştırılmış. Dent ve ark.'ın (82), Bleiberg ve ark. (83) kontrol ve çalışma grupları arasında sağ kalım açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Kemoradyoterapinin etkinliğini inceleyen belki de en geniş çalışma Mc Donald ve ark. (84) tarafından planlanmıştır. Evre Ib- evre IV arası 556 Mo hasta randomize edilmiş, bir gruba adjuvan kemoradyoterapi uygulanmış, diğer gruba ise tedavi verilmemiştir. Kemoradyoterapide ajan olarak fluorourasil kullanılmış, radyoterapiden beş gün önce, radyoterapi sırasında, 1.gün, 4.gün, son üç gün ve radyoterapi sonrasında bir siklus daha verilmiştir. Radyoterapi olarak 45 Gy, 5 hafta sürede 25 fraksiyonda uygulanmıştır. 3 yıllık sağ kalım oranları tedavi grubunda % 50, almayan grupta % 42,3 3 yıllık hastalıksız sağ kalım oranları tedavi grubunda % 48 ve tedavi almayan grupta % 31 olarak bulunmuştur. Tedavi grubu lehine sonuç bildiren tek çalışıma olmasının yanında ciddi eleştirilere hedef olmuştur. En büyük itiraz operasyonlarda hastaların % 52'sine Do rezeksiyon ve yalnızca % 10'una D2 disseksiyon uygulanmış olmasından kaynaklanmaktadır. Bunun sonucunda yetersiz cerrahi uygulanmış grupta kemoradyoterapinin sağ kalıma katkısının olabileceği şeklinde yorumlanabilir.

Preoperatif Kemoterapi

Potansiyel olarak rezekabl mide kanseri hastalarında preoperatif kemoterapi etkinliğinin araştırıldığı yayınlanmış üç faz II çalışma mevcuttur (85). Tüm bu çalışmaların özetinde preoperatif kemoterapiye yanıtı prognostik bir faktör olduğu ve yanıt veren hastalarda 5 yıllık sağ kalımın vermeyenlere oranla iki kat daha fazla olduğu belirtilmiştir.

Preoperatif kemoradyoterapinin amacı tümör dokusunun küçültülerek Ro rezeksiyon yapılmasının kolaylaştırılması ve cerrahi manuplasyonlarla tümör hücrelerinin ekimi ve diğer alanlara implante olma ve büyüme yetilerini etkilemektir. Preoperatif kemoradyoterapi henüz deneysel aşamadadır. Preoperatif kemoradyoterapinin etkinliğinin değerlendirilmesi için faz I-faz II klinik çalışmalar vardır. Faz II klinik bir çalışmada preoperatif kemoradyoterapinin potansiyel rezekabl mide kanserindeki sonuçları yayınlanmıştır. Çalışmada hastalar fluorourasil ve 45 Gy radyoterapi uygulanmıştır. Postoperatif ek sistemik kemoterapi verilmemiştir. Hastaların % 11 'inde tam, % 41 'inde kısmi yanıt alınmış, ancak % 20'sinde ise uzak metastaz geliştiği için rezeksiyon için şanslarını kaybetmişlerdir (86). Fluorourasil ile kombine edilen preoperatif radyoterapinin etkinliğini değerlendirilmesi için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Cerrahi Tedavi

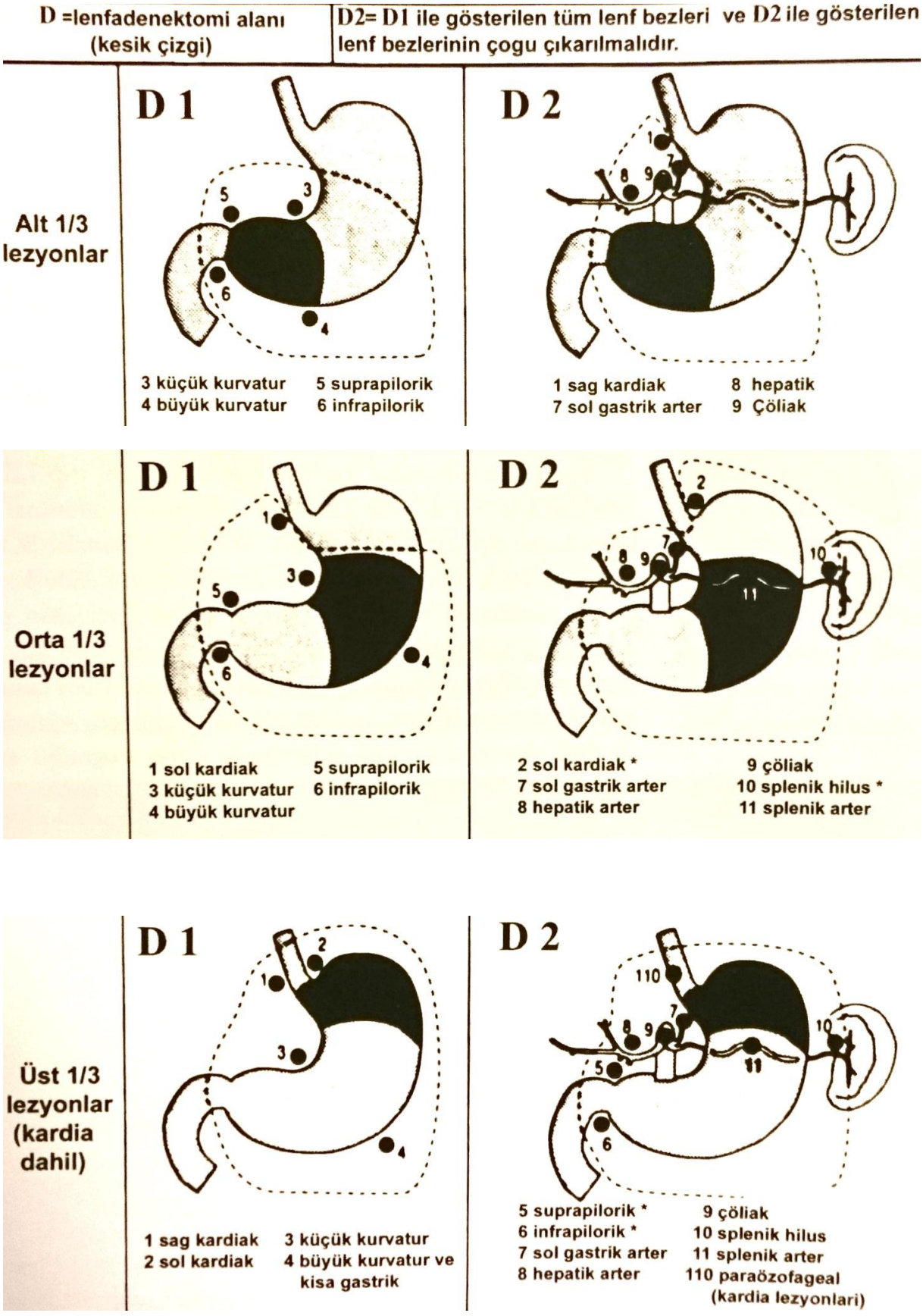
Mide kanserinde şifa bulma şansı ancak küratif cerrahi rezeksiyon ile mümkündür. Küratif rezeksiyon, peritoneal ve uzak organ metastazı olmayan hastalarda patolojik metastaz yapmış lenf bezlerinin tamamının, mide piyesi ile birlikte ve temiz cerrahi sınırlarla çıkarılmasıdır.

RO Hastalığın makroskopik ve mikroskopik olarak komplet rezeksiyonu

R1 İnkomplet rezeksiyon (mikroskopik olarak reziduel hastalık kalması)

R2 İnkomplet rezeksiyon (makroskopik olarak reziduel hastalık kalması)

Japon Mide Kanseri Araştırma Cemiyeti (The Japanese Research Society for the Study of Gastric Cancer, JRSGC) tarafından, mide kanserinin patolojik değerlendirilmesinde bazı temel kurallar belirlendi (87). Bu kurallar Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (The American Joint Committe on Cancer) ve Kansere Karşı Uluslararası Birlik (The International Union Against Cancer) tarafından da kabul edildi (88). Böylece mide kanserinin evrelemesinde ve takibinde ortak bir dil oluştu. JRSGC'ye göre midenin lenf bezleri 16 grupta toplanmakta ve istasyonlarına göre N1 'den N3'e kadar sınıflandırılmaktadır. Lenf bezlerinin bu sıralamasına paralel olarak, lenf bezi diseksiyonlarıda D0'dan D3'e kadar ayrılmaktadır. D0 diseksiyon N1 grubu lenf bezlerinin tamamını diseke edilmediğini, D1 diseksiyon N1 grubunun tamamının diseke edildiğini, D2 diseksiyon N1 ve N2 grubu lenf bezlerinin tamamının diseke edildiğini, D3 diseksiyon N1, N2 ve N3 grubu lenf bezlerinin tamamının diseke edildiğini ifade etmektedir. Mide kanseri cerrahisinde bir başka önemli nokta, midenin ne kadarının alınacağıdır. Rutin olarak total gastrektomi yapılmasını önerenler olmakla birlikte (89) tüm mide kanserlerine total gastrektomi yapmanın morbiditeyi arttırdığı fakat sağ kalımı arttırmadığı belirtilmektedir. Bu nedenle temiz cerrahi sınır elde etmek koşuluyla total veya subtotal gastrektomi yapmaya karar verilmelidir (90).



Resim 7. Tümörün lokalizasyonuna göre lenfatik istasyon bölgeleri (91).

3. MATERYAL VE METHOD

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (GÜTF) Etik Kurul Komitesinin 09.02.2015 tarih ve 86 sayılı etik kurul onayı alındıktan sonra Ocak 2009 ile Ocak 2015 tarihleri arasında GÜTF Genel Cerrahi Kliniğinde mide kanseri tanısı ile opere edilen 124 hastaya ait arşiv verileri retrospektif olarak incelendi. Çalışma verileri GÜTF Hastanesi arşiv verileri kullanılarak hazırlandı. Hastaların tamamında mikroskopik ve makroskopik olarak rezidü tümör kalmayacak şekilde (R0), D2 veya D3 lenf nodu diseksiyonu yapıldı. Lenf nodu sınıflaması 2009 UICC/AJCC TNM sınıflamasına göre yapıldı.

Tablo 5. TNM KLASİFİKASYONU (2010 AJCC) (14)

Tx	Primer tümör değerlendirilemedi
T0	Primer tümör mevcut değildir
Tis	Carsinoma is situ: Lamina propriaya invazyon göstermeyen intraepitelyal tümör
T1	Tümör lamina propria, muskularis mukoza veya submukozada sınırlı
T1a	Tümör lamina propria veya muskularis mukozada sınırlı
T1b	Tümör submukozada sınırlı
T2	Tümör muskularis propria sınırlı
T3	Tümör viseral peritona veya komşu dokulara invazyon yapmaksızın subseroza invazyonu yapmıştır
T4	Tümör serozada veya komşu yapılara invazyon yapmıştır
T4a	Tümör viseral peritona invaze
T4b	Tümör komşu dokulara (dalak, transvers kolon, diafragma, pankreas, abdominal duvar, adrenal bez, böbrek, ince barsak, retroperitoneum) invazyon göstermeden serozayı geçmiştir

Nx	Regionallenf nodu tutulumu değerlendirilemedi.
N0	Regional lenfnodu metastazı mevcut değildir.
N1	Metastazlı regional lenf nodu sayısı 1-2 arasıdır.
N2	Metastazlı regional lenf nodu sayısı 3-6 arasıdır.
N3A	Metastazlı regional lenf nodu sayısı ≥7-15 arası
N3B	Metastazlı regional lenf nodu sayısı ≥16
Mx	Uzak metastaz değerlendirilemedi.
M0	Uzak metastaz mevcut değildir.
M1	Uzak metastaz mevcuttur.

Hastaların tamamının doku tanısı patolojik olarak adenokarsinom olduğu doğrulandı. Hastaların hiçbirine neoadjuvan kemoterapi ya da radyoterapi verilmez iken tamamına adjuvant kemoterapi uygulandı. Çalışmamızda metastatik lenf nodu sayısının ve metastatik lenf nodu oranının sağ kalımda doğruluğunu değerlendirebilmek için; cinsiyet, tanı anındaki yaş, tümör lokalizasyonu (kardia, korpus, antrum ve diffüz), tümör çapı (<4 cm ve >4 cm), histolojik grade (iyi, orta ve az diferansiye), lenfovasküler invazyon durumu, primer tümörün invazyon derinliği, metastatik lenf nodu sayısı (N0: metastatik LN yok, N1: 1-2 metastatik LN, N2: 2-6 metastatik LN, N3a: 7-15 metastatik LN ve N3b: >15 metastatik LN), tümör evresi (I, II ve III) ve metastatik lenf nodu oranı (MLNOo: %0, MNLO1: %1-25, MNLO2: %26-50, MNLO3: %>50) kullanıldı. TNM sınıflaması AJCC evrelemesi sistemine göre ve histopatolojik sınıflama WHO sınıflaması sistemine göre yapıldı. Hastalar 1. yılında 3 ayda bir kez, 2. yılında 6 ayda bir kez ve sonrasında yılda bir kez olmak üzere 5 yıl boyunca takip edildi.

3.1.İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel analiz olarak tanımlayıcı istatistikler (frekans, yüzde dağılımı) kullanılmıştır. Sağ kalım analizi için, Kaplan-Meier analizi yapılmıştır. Ortalamalar, standart sapma ile, ortancalar min-max değeri ile verilmiştir. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Tablo 6: Hastaların Demografik ve Tümör Özellikleri Ortalama ve Ortancası

	Ortalama±SS	**Ortanca (min-max)**
Yaş	59,7±13,5	62 (25-89)
Tümör çapı	5,9±3,4	5,5 (0,5-20,0)
Metastatik LN	7,5±9,8	4 (0-42)
Toplam LN	38,4±17,1	36 (15-97)
Takip süresi	21,9±15,2	19 (1-67)

Tablo 7: Tümör Lokalizasyonu

	Sayı	**Yüzde**
Kardia	25	20,0
Korpus	55	44,0
Antrum	40	32,0
Diffüz	5	4,0

Tablo 8: Tümör Histolojik Tanısı

	Sayı	**Yüzde**
Adenokarsinom	83	65,6
Taşlı yüzük hücreli karsinom	42	33,6

Tablo 9: Tümörün Lenfovasküler İnvazyon Durumu

	Sayı	**Yüzde**
Yok	60	48,0
Var	65	52,0

Tablo 10: Tümör Evreleri

	Sayı	**Yüzde**
Evre 1	23	18,4
Evre 2	20	16,0
Evre3	82	65,6

Tablo 11: Diferansiyasyon Derecesi

	Sayı	**Yüzde**
İyi	18	14,4
Orta	38	30,4
Az	69	55,2

Tablo 12: Tümör T Stage

	Sayı	**Yüzde**
T1	19	15,2
T2	10	8,0
T3	29	23,2
T4a	64	51,2
T4b	3	2,4

Tablo 13: Hastaların Tanı Aldığı Tarih ile Ocak 2015 Arasındaki Yaşama Durumları

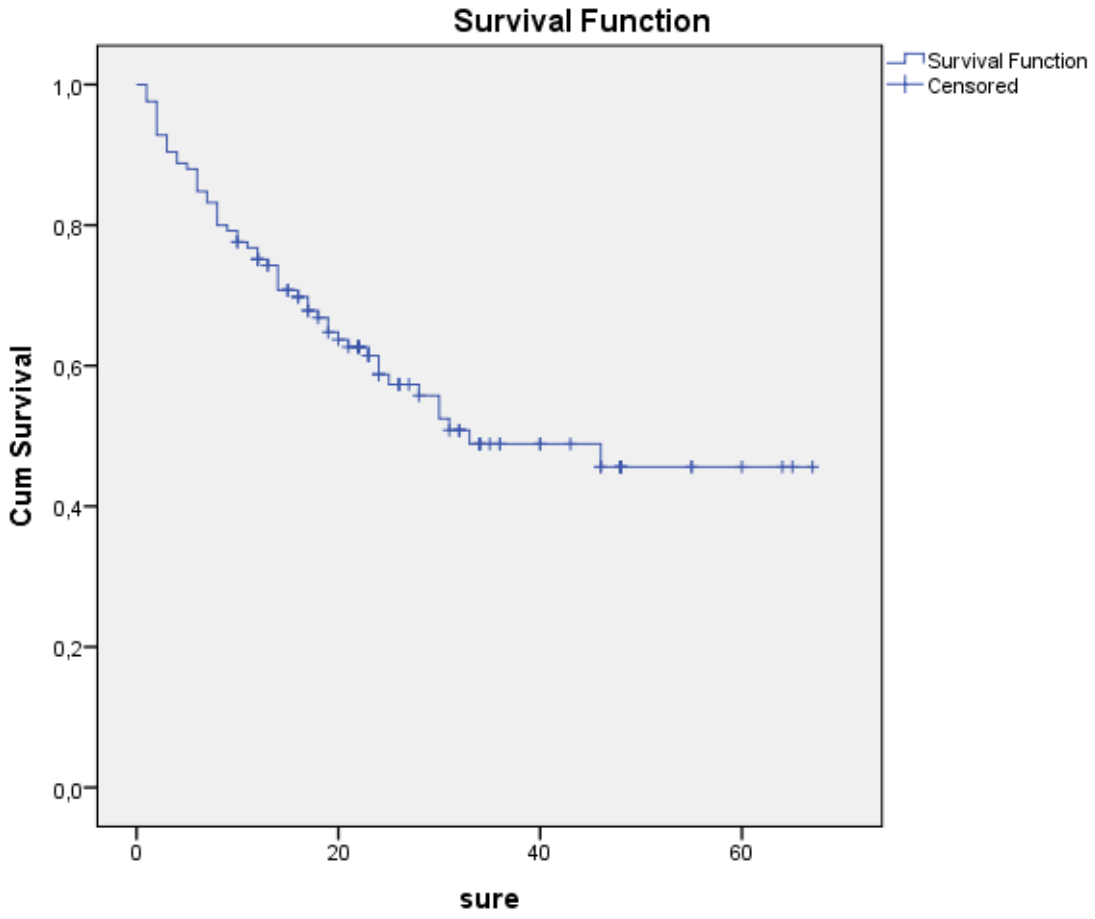
	Sayı	**Yüzde**
Yaşıyor	71	56,8
Ex	54	43,2

Tablo 14: Metastatik Lenf Nodu Sayıları

	Sayı	**Yüzde**
N0	37	29,6
N1	21	16,8
N2	23	18,4
N3a	20	16,0
N3b	24	19,2

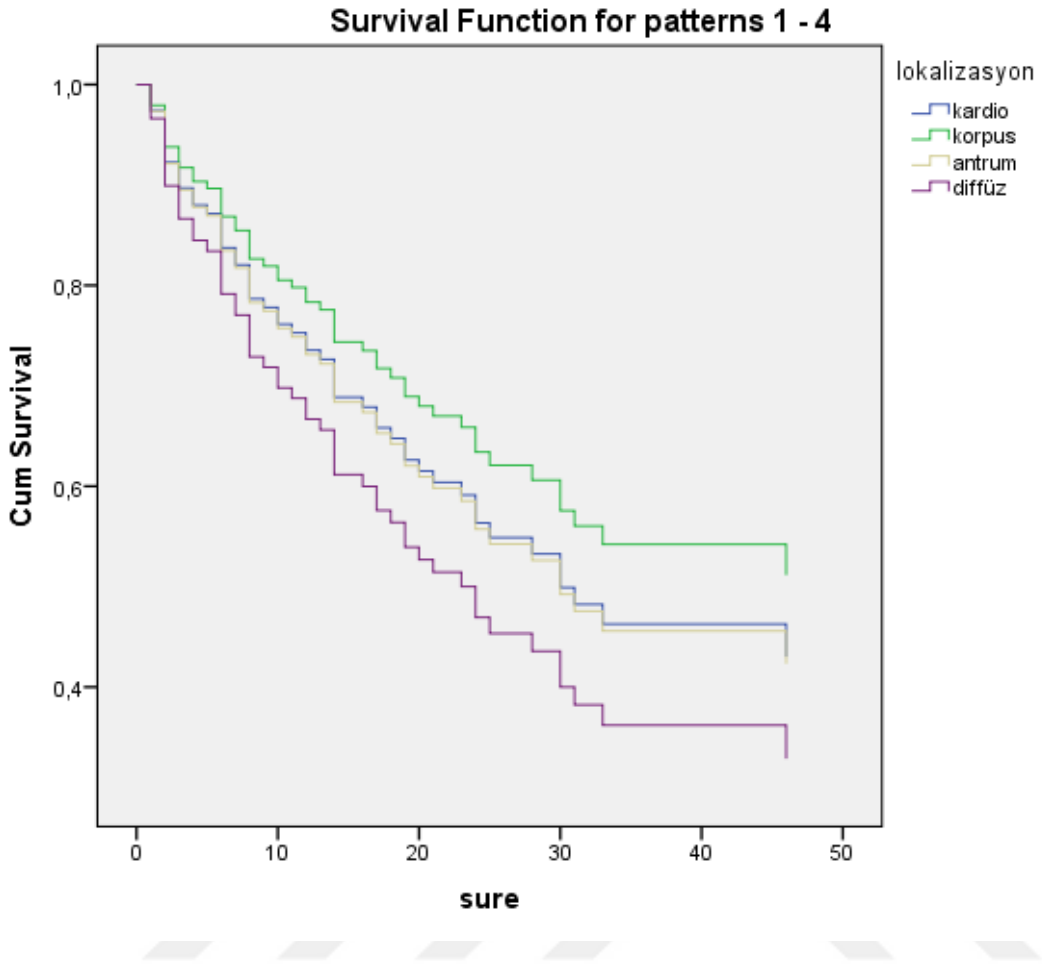
Tablo 15: Metastatik Lenf Nodu Oranları

	Sayı	**Yüzde**
MLNR0	37	29,6
MLNR1	51	40,8
MLNR2	18	14,4
MLNR3	19	15,2



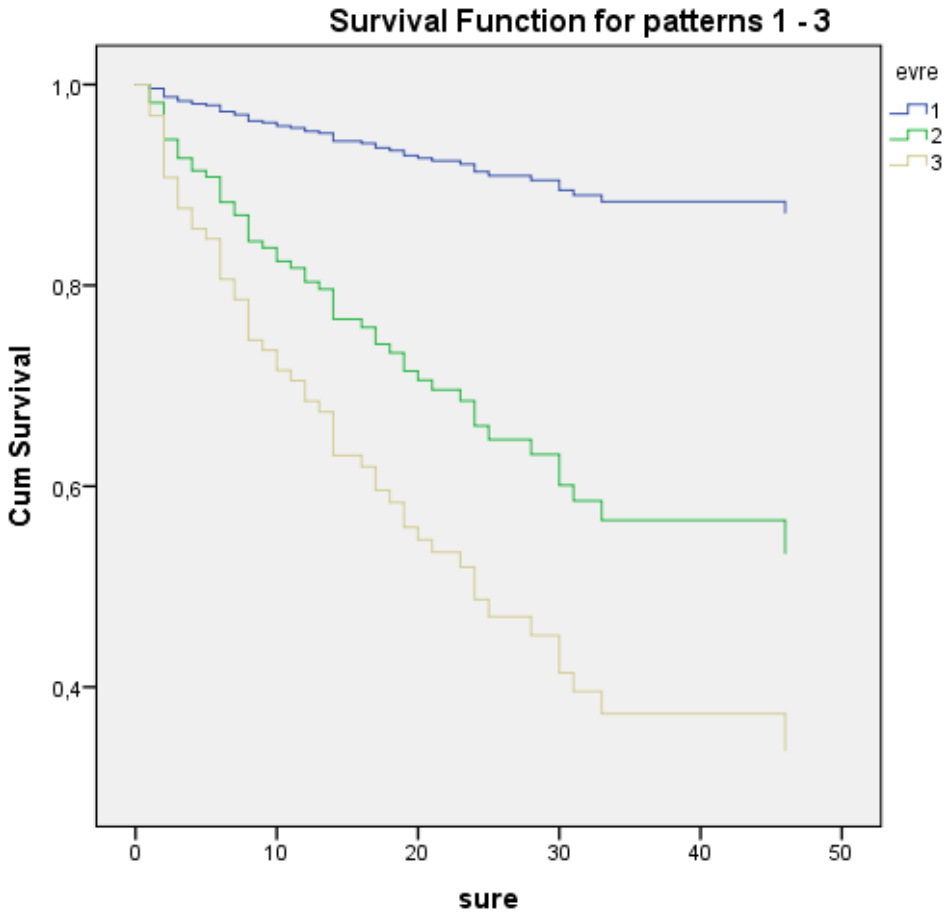
Grafik 1: Survival Sürelerine Göre Kaplan Meier Grafiği

Kaplan-meier grafiğine göre 12 aylık survival %75.1, 24 aylık survival %58.8, 36 aylık survival %48.9 ve 60 aylık survival %45,6'dır.



Grafik 2: Lokalizasyona Göre Kaplan-Meier Grafiği

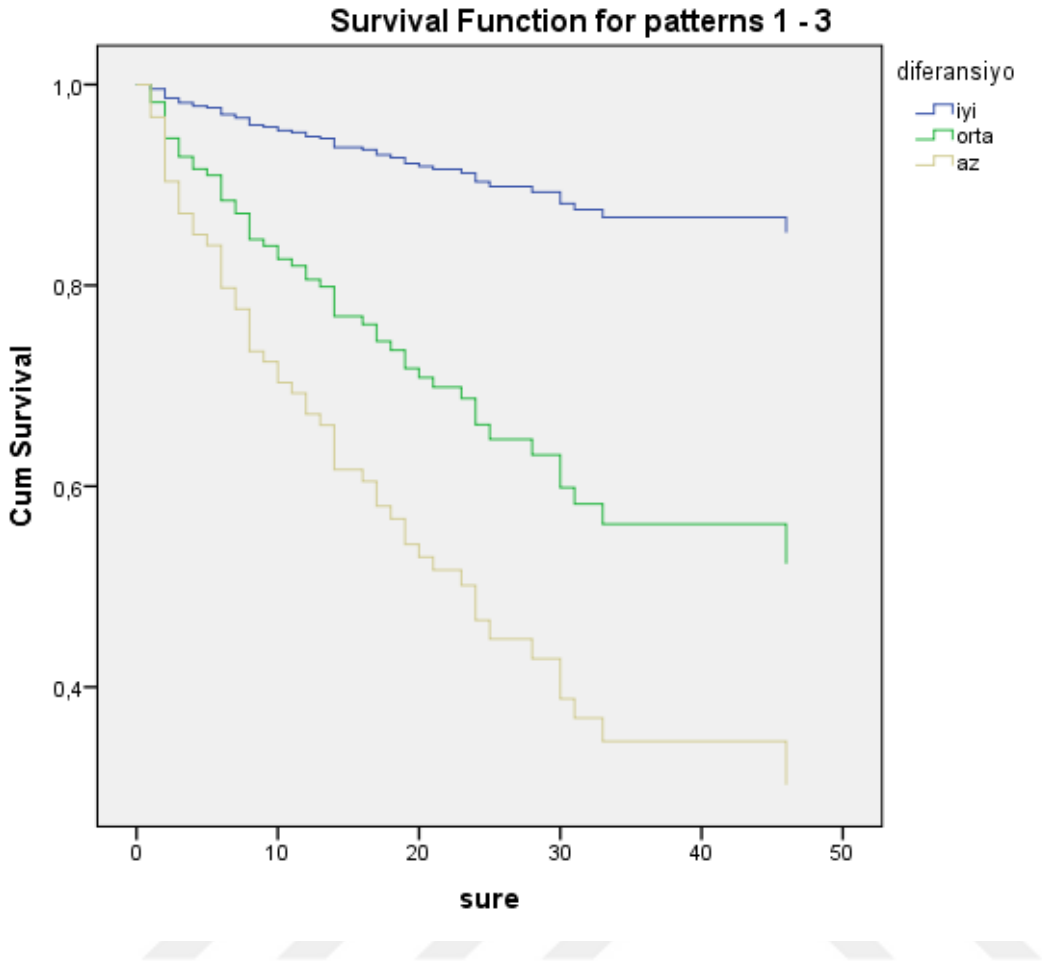
Sağ kalım üzerinde lokalizasyonun etkisini göstermek için çizilen grafiğe göre tm lokalizasyonları arasında fark bulunmamıştır (p=0,74).



Grafik 3: Evrelere Göre Kaplan-Meier Grafiği

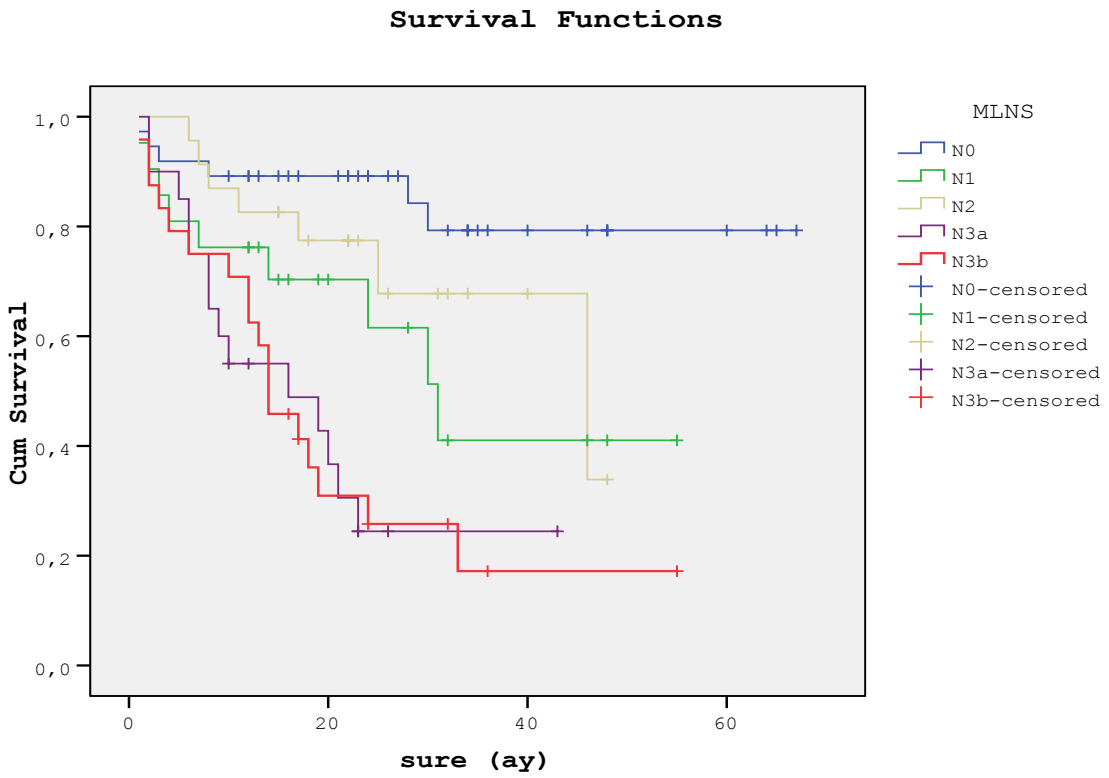
Evrenin sağ kalım üzerine etkisini göstermek için çizilen grafikte, evreler arasında sağ kalım bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,0001). En iyi sağ kalım süresi Evre 1 hastalarda, en kötü sağ kalım süresi de Evre 3 hastalarda gözlenmektedir.

12 aylık yaşam Evre 1'de %95, evre 2'de %80 ve Evre 3' %70,7 iken, 60 aylık (5 yıllık) yaşam Evre 1'de %87,7, evre 2'de %63,7 ve Evre 3' %36,1 dir.



Grafik 4: Diferansiasyona Göre Kaplan-Meier Grafiği

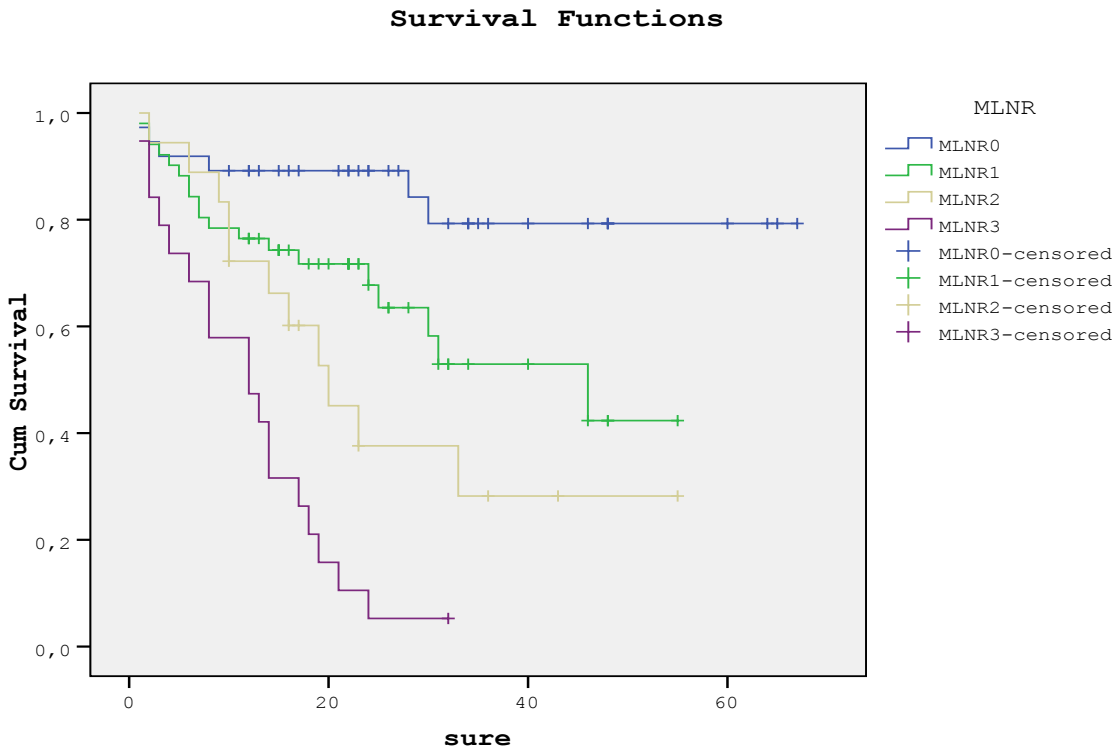
Diferansiasyonun sağ kalım üzerine etkisini göstermek için çizilen grafikte, sağ kalım bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,0001). En iyi sağ kalım süresi iyi diferansiye tümörlerde, en kötü sağ kalım süresi de kötü diferansiye tümörlerde gözlenmektedir.



Grafik 5: MLNS Gruplamasına Göre Kaplan-Meier Grafiği

MLNS gruplamasının sağ kalım üzerine etkisini göstermek için çizilen grafikte, sağ kalım bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,0001). En iyi sağ kalım süresi N0 tümörlerde, en kötü sağ kalım süresi de N3b tümörlerde gözlenmektedir.

N0 tümörlerde 1 yıllık sağ kalım %89,2 ve 5 yıllık sağ kalım % 79,3'tür. N1 tümörlerde 1 yıllık sağ kalım %76,2ve 5 yıllık sağ kalım % 41,0'dır. N2 tümörlerde 1 yıllık sağ kalım %75,4 ve 5 yıllık sağ kalım % 33,9'dur. N3a tümörlerde 1 yıllık sağ kalım %55,0 ve 5 yıllık sağ kalım % 24,4'tür. N3b tümörlerde 1 yıllık sağ kalım %45,8 ve 5 yıllık sağ kalım % 17,3'tür.



Grafik 6: MLNR Gruplamasına Göre Kaplan-Meier Grafiği

MLNR gruplamasının sağ kalım üzerine etkisini göstermek için çizilen grafikte, sağ kalım bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,0001). En iyi sağ kalım süresi MLNR0 tümörlerde, en kötü sağ kalım süresi de MLNR3 tümörlerde gözlenmektedir.

MLNR0 tümörlerde 1 yıllık sağ kalım %89,2 ve 5 yıllık sağ kalım % 79,3'tür. MLNR1 tümörlerde 1 yıllık sağ kalım %76,5 ve 5 yıllık sağ kalım % 42,5'dır. MLNR2 tümörlerde 1 yıllık sağ kalım %75,2 ve 5 yıllık sağ kalım % 28,2'dir. MLNR3 tümörlerde 1 yıllık sağ kalım %57,9 ve 5 yıllık sağ kalım % 5,3'tür.

5. TARTIŞMA

Mide kanserleri tüm kanserler içerisinde 4. sıklıkla görülmekte ve kansere bağlı ölümler arasında 2. sırada yer almaktadır (1-3). Son yıllarda kemoterapi, radyoterapi ve daha güncel olan immünoterapi yöntemlerinde ciddi gelişmeler olmasına rağmen mide kanserlerinde cerrahi tedavi halen birinci sırada gelmektedir. Pek çok tedavi modalitesi ve lenfadenektomiye rağmen hala 5 yıllık sağ kalım oranları düşüktür. Bu durumun en önemli belirleyicilerinden biri lenf nodu metastazıdır çünkü prognozun belirlenmesinde en önemli göstergelerinden birisi olarak kabul edilmektedir (92, 93). Bu yüzden güvenilir bir mide kanseri evrelemesi olması prognozun belirlenmesinde, tedavi planının düzenlenmesinde ve tedavi sonuçlarının değerlendirilebilmesinde oldukça önemlidir. Mide kanseri evrelendirilmesinde tüm dünyada kabul görmüş olan iki evreleme sistemi kullanılmaktadır. Bunlardan birisi AJCC (American Joint For Gastric Cancer) diğeri ise JCGC (Japanese Classification For Gastric Cancer) evreleme sistemidir (94, 95, 96). AJCC sınıflamasında lenf nodu durumu metastatik lenf nodu sayısına göre belirlenirken JCGC sınıflamasında ise bölgesel lenf nodları 3 ana gruba ayrılmakta (N1-N3) ve daha sonra bu lokalizasyonlardaki metastatik lenf nodu sayılarına göre belirlenmektedir. Bu iki sistemdeki farklılık mide kanseri için verileri kıyaslamada zorluklara neden olmaktadır. JCGC sisteminde lenf nodu durumunun değerlendirilebilmesi için geniş bir lenf nodu diseksiyonuna gerek duyulurken, AJCC sisteminde çıkarılan lenf nodu sayısının en az 15 olmasının yeterli olduğu vurgulamaktadır. AJCC sisteminde metastatik lenf nodu sayısının çıkarılan lenf nodu sayısından etkilenmediği düşünülmektedir. Bu kısıtlamaları giderebilmek adına metastatik lenf nodu sayısının (MLNS) toplam çıkarılan lenf nodu sayısına oranı ile elde edilen metastatik lenf nodu oranının (MLNO) bağımsız bir prognostik faktör olabileceği yönünde

birçok çalışma yapılmıştır (97-101). Çalışmamızda bu kısıtlamalardan yola çıkarak mide kanserlerinde MLNS ile MLNO'nun prognoz üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Nitti ve ark.ları gastrik kanserli hastalarda R0 yapılan gastrektomi sonrası metastatik lenf nodu oranının önemli bir prognostik faktör olduğunu bildirmişlerdir (102). Daha sonra Marchet ve ark.ları 1853 hastayı içeren çalışmasında hastalara D1, D2 ve D3 lenf nodu diseksiyonu yapmışlar. Lenf nodu diseksiyonunun tipinden ve disseke edilen LN sayısından bağımsız olarak MLNO'nun en önemli prognoz göstergesi olduğunu rapor etmişlerdir (103). 1075 hastayı içeren diğer bir çalışmada çıkarılan lenf nodu sayısından bağımsız olarak MNLO'nun MLNS'ye göre daha iyi bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (104). Lenf nodu durumunun küratif cerrahi sonrası 5 yıllık sağkalım üzerinde etkisinin incelendiği Hocwald ve ark.nın yaptıkları bir çalışmada en önemli prognostik faktörün nodal durum olduğunu göstermişlerdir (105). Bizim çalışmamızda da literatür ile benzer şekilde 5 yıllık sağ kalım oranı %45.6 idi. Ayrıca TNM sınıflama sisteminde N evresi arttıkça 5 yıllık sağ kalım oranları diğer yüksek hacimli merkezlerin sonuçları ile benzer şekilde giderek azalmaktaydı. D2 lenf nodu diseksiyonun tam olarak yapılmadığı durumlarda bazı yazarlar hastalığın evresinin tam olarak belirlenemeyeceğini bu durumda yanlış evreleme ile hastalığın tedavi ve prognozunun yanlış yapılacağını savunmaktadırlar (106). Fakat Chen ve ark.ları 1101 mide kanserli hasta ile yaptıkları çalışmada çıkarılan lenf nodu sayısının 15 ten az olması durumunda N evresinin daha düşük bulunabileceğini böylece tümörün evresinin değişebileceğini göstermişlerdir (107). Fakat aynı çalışmada 15-29 lenf nodu çıkarılan hastalar ile 30 dan fazla lenf nodu çıkarılan hastalar arasında prognoz açısından belirgin bir fark görmemişlerdir (107). Bu çalışma AJCC'nin belirlediği yeterli evreleme için çıkarılması gereken lenf nodu sayısının 15 ten fazla olması gerektiği görüşünü desteklemektedir. Bu çalışmaların aksine mide kanseri nedeniyle R0 rezeksiyon yapılan 8949 hastanın retrospektif sağ kalım analizinde en az 16 lenf nodu çıkartılmasının bile yetersiz olabileceği çünkü ileri N

evrelerinin çıkarılan lenf nodu sayısının artışıyla paralel olarak arttığı gözlenmiştir (108). Bu çalışmalar ve kısıtlamaları ortadan kaldırmaya yönelik MLNO'nın prognostik faktör olarak kullanılabileceğini ileri süren çalışmaların sayısı oldukça fazladır. Fakat bu çalışmalardan bazılarında sınırlı lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalar tercih edilirken (108-111), bazıları MLNO'nın lenfadenektomi tipinden bağımsız bir prognostik faktör olduğunu ileri sürmüşler, diğer bazı yazarlar ise çıkarılan lenf nodu sayısının 15'den az ve 15'ten fazla olanları değerlendirmektedirler (112-115). Bir diğer grup ise bizim çalışmamız gibi 15'ten az lenf nodu çıkarılan hastaları değerlendirme dışı bırakmışlardır (116-118). Bu nedenle çalışmamıza mide kanseri nedeniyle R0 rezeksiyon yapılan ve çıkarılan lenf nodu sayısının 15 in üstünde olan hastaları dahil ettik. Çünkü metastatik lenf nodu sayısının çıkarılan lenf nodu sayısı ile orantılı olduğunu düşünmekteyiz.

MLNO ile yapılan bir çok çalışma olmasına rağmen standartize edilmiş bir cutoff oranı yoktur. Cutoff değerlerinin farklı ülkelerde, hatta aynı ülkede farklı merkezlerde bile birbirinden farklı olabileceği bildirilmektedir. Evrensel bir değer olabilmesi için her zaman aynı olması gereken bu değerdeki farklılıkların nedenleri arasında küçük hasta popülasyonu, erken evre ile ileri evre hastaların sayısındaki farklılıklar, hastaların seçimindeki farklılıklar ve lenf nodu değerlendirilmesindeki histopatolojik yöntemdeki farklılıklar sayılabilmektedir. 0, 0.20, 0.50 (108, 114), 0, 0.30, 0.60 (115,119), 0, 0.10, 0.25 (109, 116, 117) ve bunun gibi birçok farklı cutoff değerleri baz alınarak yapılan çalışmalar vardır. MLNO'nın %0, <5, 5-10, 10-20, 20-30, >30 cutoff değerleri belirlenerek yapılan çalışmada metastatik lenf nodu sayısının değil MLNO'nın bağımsız prognostik bir faktör olduğunu rapor etmişlerdir (120). Benzer şekilde Bando ve ark.ları %0, <10, 10-25 ve >25 olarak belirledikleri MLNO'ı cutoff değerleri ile yaptıkları çalışmada da MLNO'nın daha iyi prognostik bir belirteç olduğu yönündedir (121). Bizde çalışmamızda cutoff değerimizi literatürdeki diğer çalışmalarla benzer olacak şekilde MLNO0=%0, MLNO1= %1-25, MLNO2= %26-50 ve MLNO3= >%50

olarak belirledik. Çalışmamızda MLNO0= %29.6, MLNO1= %40.8, MLNO2= %14.4 ve MLNO3= %15.2 ve sırasıyla 5 yıllık sağ kalım oranları %79.3, %42.5, %28.2 ve %5.3 olarak bulundu. Çalışmamızda N0 hastalarda 5 yıllık sağ kalım %79.3, N1 hastalarda %76.2, N2 hastalarda %33.9, N3a hastalarda %24.4 ve N3b hastalarda ise %17.3 olarak bulundu. Hem metastatik lenf nodu sayısının baz alındığı TNM evreleme sisteminde N evresi arttıkça 5 yıllık sağ kalım azalmakta hem de MLNO'nın artması durumunda da 5 yıllık sağ kalım azalmaktadır. MLNO ile MLNS arasındaki 5 yıllık sağ kalımda farklılık özellikle oranın >%50 den fazla olduğu hasta grubu ile N3 hastalarda gözlenmiştir. Bu durumun sebebi; örnek olarak metastatik lenf nodu sayısının 10 olduğu bir hastanın N3a evresinde değerlendirildiği ve beklenen 5 yıllık sağ kalım ise %24.4 olmasının yanı sıra bu hastada MLNO'nın >%50 olması durumunda 5 yıllık beklenen sağ kalım %5.3' e düşmektedir ($p<0.05$). Lenf nodu durumuna ilave olarak çalışmamızda tümör çapının artması, tümörün undiferansiye olması, derin invazyon varlığı ve lenfovasküler invazyon olması gibi durumlarda 5 yıllık sağ kalım azalmıştır ($p<0.05$). Fakat tümörün lokalizasyonu ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

Her ne kadar MLNO'nın mide kanserli hastaların prognozunu belirlemede hatalı evrelemeye bağlı metastatik lenf nodlarının tespit edilememesinden kaçınmak için daha kullanılabilir gözükse de, optimal bir MLNO'ı cutoff değeri belirlemek ve daha iyi bir prognostik faktör olduğunu göstermek için daha büyük çaplı randomize çalışmalar ile sonuçlarımızın kontrolü gerekmektedir. Özellikle Batılı cerrahlar tarafından daha fazla kullanılan AJCC sistemi ile Doğulu cerrahlar tarafından kullanılan JCGC sisteminin ayrı düştüğü bu noktada kolay uygulanması nedeniyle MLNO'nın hatalı evrelendirmenin en aza indirilmesi yönünde faydalı olduğunu düşünmekteyiz. Sonuç olarak bu retrospektif çalışma ile metastatik lenf nodu oranının R0 rezeksiyon yapılan mide kanserli hastalarda lenf nodu evreleme sistemine göre daha doğru prognostik bir belirteç olduğunu söyleyebiliriz.

6. KAYNAKLAR

1. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. World J Gastroenterol 2006;12:354–62.

2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics 2002. CA Cancer J Clin 2005;55:74–108.

3. Wang XQ, Terry PD, Yan H. Review of salt consumption and stomach cancer risk: epidemiological and biological evidence. World J Gastroenterol 2009;15:2204–13.

4. Edge Sb, Byrd DR, Compton CC, et al. AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York: Springer-Verlag 2009;117-26.

5. Bando E, Yonemura Y, Taniguchi K, et al. Outcome of ratio of lymph node metastasis in gastric carcinoma. Ann Surg Oncol 2002;9:775–84.

6. Inoue K, NakaneY, Iiyama H, et al. The superiority of ratio-based lymph node staging in gastric carcinoma. Ann Surg Oncol 2002;9:27–34.

7. SianesiM,Bezer L, DelRio P, et al.The node ratio as prognostic factor after curative resection for gastric cancer. J Gastrointest Surg 2010;14:614–9.

8. Liu CG, Lu P, Lu Y, et al. Clinical implications of metastatic lymph node ratio in gastric cancer. BMC Cancer 2007;7:200–7.

9. Gunji Y, Suzuki T, Hori S, et al. Prognostic significance of the number of metastatic lymph nodes in early gastric cancer. Dig Surg 2003;20: 148–53.

10. Hyung WJ, Noh SH, Yoo CH, et al. Prognostic significance of metastatic lymph node ratio in T3 gastric cancer. World J Surg 2002;26: 323–9.

11. Cheong JH, Hyung WJ, Shen JG, et al. The N ratio predicts recurrence and poor prognosis in patients with node-positive early gastric cancer. Ann Surg Oncol 2006;13:377–85.

12. Marchet A, Mocellin S, Ambrosi A, et al. The ratio between metastatic and examined lymph nodes (N ratio) is an independent prognostic factor in gastric cancer regardless of the type of lymphadenectomy results from an Italian multicentric study in 1853 patients. Ann Surg 2007; 245:543–52.

13. Persiani R, Rausei S, Biondi A, et al. Ratio of metastatic lymph nodes: impact on staging and survival of gastric cancer. Eur J Surg Oncol 2008;34:519–24.

14. Dempsey T. Stomach In: Brunicardi CF, Andersen KD, Billiar RT, Dunn LD, Hunter GJ, Pollock ER, editors Schwartz principles of surgery 8th edition Pres,2004;968-985

15. Williams PL, Bannister L, Berry MM, Collins P, et al. Gray's Anatomy. In: Collins P. Embryology and Development. Thirty Eighth Edition, New York: Churcill Livingstone Inc. 1995;181-185.

16. Cecilia P. Gastrointestinal Pathology An Atlas and Text, Third Edition. 2008;135-269.

17. Owen DA. Histology for Pathologist. Second Edition, edited by Stephen S Sternberg. 1997;481-493.

18. Michael HR, Gordon IK, Wojciech P. Histology A Text and Atlas, Fourth Edition. 2003;480-490.

19. Dempsey T. Stomach In:Brunicardi CF,Andersen KD,Billiar RT,Dunn LD,Hunter GJ,Pollock ER,editors Schwartz principles of surgery 8th edition Pres,2004;968-985

20. Türkiye Sağlık İstatistikleri. Türk Tabipleri Birliği Yayınları Birinci Baskı 2005;60-61.

21. Şengelen M. Türkiye'de kanser istatistikleri. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü, Kanser Epidemiyolojisi Yüksek Lisans Tezi 2002.

22. Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin DM. Estimates of cancer incidance and mortality in Europe in 1995. Eur J Cancer 2002;38:99-166.

23. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe. Ann Oncol 2005;16:3481-48.

24. Faraji EI, Frank BB. Multifocal atrophic gastritis and gastric carcinoma. Gastroenterol Clin North Am Gastroenterology 2002;31:499-516.

25. Kinet J. The role of migrant population in studies of selected cancer sites. J. Chronic Dis. 1997;23:305.

26. Rosenwaike T. Cancer mortality among. Puerto Rican-born residents in New York City. Am. J. Epidemiol. 1984;119:177.

27. Qiu JL, Chen K, Wang XB, Wang JY, et al. A case-control study on the relationship between nutrition and gastric cancer in islanders. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi 2004;25(6):487-91.

28. Graham S, Haughey B, Marshall J, et al. Diet in epidemiology of gastric cancer. Nutr. Cancer 1990;13:19.

29. Palli D. Epidemiology of gastric cancer: an evalution of available evidence. J gastroenterol 2000;35:84-89.

30. Keighley MRB, Youngs D, Poxon V, et al. Intragastric N-nitrosation is unlikely to be responsible for gastric cancer developing after operations for duodenal ulcer. Gut 1984;25:238-45.

31. Kang SK, Burnett CA, Freund E, et al. Gastrointestinal cancer mortality of workers in occupations with high asbestos exposures. Am J Ind Med 1997;31:713-718.

32. Wu AH, Yang D. A meta analysisof soyfoods and risk of stomach cancer:The problem of potential confounders. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2000;9:1051-58.

33. Botterweck A. Van den Brarndt P. Vitamins carotenoids, dietary fiber, and the risk of gastric carcinoma: Results from a prospective study after 6,3 years of follow-up. cancer 2002;88:737-748.

34. Faggiona F, Partenen T, Kogevinas M, et al. Socioeconomic differences in cancer incidence and mortality. IARC Scientifis Publications 1997;38:65-176.

35. Aird I, Bentall HH, Roberts JAF. A relationship between cancer of the stomach and the ABO blood groups . Br. Med. J 1991;1:1170.

36. Zhang C, Yamada N, Wu YL, et al. Helicobacter pylori infection, glandular atrophy and intestinal metaplasia in superficial gastritis, gastric erosion, erosive gastritis, gastric ulcer and early gastric cancer. World J Gastroenteral 2005;14:791-96.

37. Kokkola A, Sjoblom S, Haapiainen R, et al. The risk of gastric carsinoma and carsinoid tumors in patients with pernicious anaemia: A prospective follow-up study. Scand J gastroenterol 1998;33:88-92.

38. Komorowski RA, Caya JG. Hyperplastic gastropath: Clinicopathologic correlation. Am J Surg Pathol 1991;15:577-85.

39. Orlowska J, Jaroskz D, Pachlewski J, et al. Malignant transformation of benign epithelial gastric polyps. Am J gastroenterol 1995;90:2152-9.

40. Morais DJ, Yamanaka A, et al. Gastric polyps: a retrospective analysis of 26,000 digestive endoscopies. Arg Gastroenterol 2007;44:14-17.

41. Syael von Holstein C. Long term prognosis after partiel gastrectomy for gastroduedonal ulcer. World J Surg 2000;24:307-314.

42. Caygill CPJ, Hill MJ, Kirkham JS, Northfield TC. Mortality from gastric cancer following gastric surgeryfor peptic ulcer. Lancet 1986;1:929-931.

43. Meister H, Holubarch CH, Hafercamp O, et al. Gastritis, intestinal metaplasia and dysplasia versus benign ulcer in stomach and duodenum and gastric carcinoma: A histographical study. Pathol Res Praet 1979;164:250-269.

44. Antonioli DA. Precursors of gastric carcinoma: A critical review with a brief description of early gastric cancer. Hum Pathol 1994;25:994-1005.

45. Hansson LE, Nyren O, Hsing AW, et al. The risk of stomach cancer in patients with gastric or duedonal ulcer disease. N Engl J Med 1996;335:242-49.

46. Arif M, Syed S. Association of Helicobacter pylori with carcinoma of stomach. J Pak Med Assos 2007;57(7):337-41.

47. Dempsey T. Stomach In:Brunicardi CF,Andersen KD,Billiar RT,Dunn LD,Hunter GJ,Pollock ER,editors Schwartz principles of surgery 8th edition Pres,2004;968-985

48. Dempsey T. Stomach In:Brunicardi CF,Andersen KD,Billiar RT,Dunn LD,Hunter GJ,Pollock ER,editors Schwartz principles of surgery 8th edition Pres,2004;968-985

49. Kabat GC, Wynder EL. Tobacco, alcohol intake, and diet in relation to adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. Cancer Causes Control 1993;4:123-32.

50. Lagergren l, Bergstom R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. N Engl J Med 1999;340:825-31.

51. Hyung W, Noh S, Shin D, et al. Adverse Effect of Perioperative Transfusion on Patients With Stage III and IV Gastric Cancer. Ann Surg Oncol 2002;9:5-12.

52. Miettinen M, Blay JY, Sobin LH. Mesenchymal tumors of the stomach. ln:Hamilton RS, Aaltonen LA (eds). WHO classification tumors of the digestive system. Lyon: IARC Press 2000;62-66.

53. Adachi Y, Oshiro T, Mori M, et al. Tumor Size as a Simple Prognosstic Indicator for Gastric Carcinoma. Ann Surg Oncol 1997;4:1377-40.

54. Bueno S, Marcilla G, Flores P, et al. Prognostic Factors in a Series of 297 Patients With Gastric Adenocarcinoma Undergoing Surrgical Resection. Br J Surg 1998;85:255-60.

55. Allgayer H, Heiss M, Schildberg W. Prognostic Factors in Gastric Cancer. Br J Surg 1997;84:1651-64.

56. Miller BA, Ries LAG, Hankey BF, Kosary CL, Edwards BK. Cancer Statistics Review. National Cancer Institute 1992;23:1-9.

57. Maehara Y, Watanabe A, Kakeji Y. Prognosis for surgically treated gastric cancer patients is poorer for women than men in all patients under age. Br J Cancer 1992;65:417-420.

58. Maguire A, Porta M, Sanz-Anquela JM, et al. Sex as a Prognostic factor in gastric Cancer. Eur J Cancer 1996;32:1303-9.

59. Sanchez BF, Coarcia M, Perez FD. Prognostic factors in a series of 297 patients with gastric adenocarcinoma undergoing surgical resection. Br J Surg 1998;85:255-60.

60. Lo SS, Kuo HS, Wu CW, et al. Poorer Prognosis in Young Patients With Gastric Cancer? Hepatogastroenterolgy 1999;46:2690-3.

61. Teruo E, Yasuo T, Motoo Y, et al. Gastric Cancer in Young Patients. American College of Surgeons 1999;188:22-26.

62. Brown LM, Swanson C, Gridley G, Swanson GM, et al. Adenocarcinoma of the esophagus: role of obesity and diet. J Natl Cancer Inst 1995;4:85-92.

63. Harrison JD, Fielding J. Prognostic Factors for Gastric Cancer influencing Clinical Practice. World J Surg 1995;19:496-500.

64. Kajiyama Y, Tsurumaru M, Udagawa H. Prognostic factors in adenocarcinoma of the gastric cardia: Patho10gic stage analysis and multivariate regression analysis. J Clin oncol 1997;15:2015-2021.

65. Pacelli F, Papa V, Caprino P, et al. Proximal Compared With Distal Gastric Cancer: Multivariate Analysis of Prognostic Factors. Am Surg 2001;67:667-703.

66. Yokota T, Ishiyama S, Saito T, et al. Is Tumor Size a Prognostic Indicator for gastric Carcinoma? Anticancer Res 2002;22:3673-7.

67. Otsuji E, Yamaguchi T, Sawai K et al. Regional Lymh Node Metasstasis as a Predictor of Peritoneal Carcinomatosis in Patients With Borrmann Type IV Gastric Carcinoma. Am J Gastroenterol 1999;94:434-7.

68. Salvon-Harman IC, Cady B, NikuIasson S, et al. Shifting proportions of gastric adenocarcinomas. Arch Surg 1994;129:381-9.

69. Inoue K, Nakane Y, Michiura T, et al. Histopathological grading dooes not affect survival after RO surgery for gastric cancer. Eur J Surg Oncol 2002;28:633-36.

70. Woo LS, Kim DY, Kim YJ, et al. Clinicopathologic features of mcinous gastric carcinoma. Dig Surg 2002;19:286-90.

71. Samson PS, Escovidal LA, Yrastorza S, et al. Re-study of Gastric Cancer: Analysis of Outcome. Worl J Surg 2002;26:428-33.

72. Maehara Y, Oshiro T, Baba H, Ohno S, et al. Lymphatic ivasion and potential for tumor growth and metastasis in patients with gastric cancer. Surgery 1995;117:380-5.

73. Tanaka A, Wataname T, Okino K, et al. Perineural invasion and predictor of recurrence of gastric cancer. Canser 1994;73(3):550-55.

74. Shen KH, Wu CW, Lo SS, et al. Factors Correlated With Number of Metastatic Lymph Nodes in Gastric Cancer. Am J Gastroenterol 1999;94:104-8.

75. Bando E, Yonemura Y, Taniguchi K, et al. Outcome of Ratio of Lymph Node Metastasis in Gastric Carcinoma. Ann Surg Oncol 2002;9:775-84.

76. Allgayer H, Heiss M, Schildberg W. Prognostic Factors in Gastric Cancer. Br J Surg 1997;84:1651-60.

77. Bozetti F. Principles of Surgery Radicality in the Treatment of Gastric Cancer. Surg Oncol Clin N Am 2003;10:833-54.

78. Wu CY, Chen JT, Chen GH, et al. Lymph Node Metastasis in Early Gastric Cancer : a Clinicopathological Analysis. Hepatogastroenterolog 2004;491:465-8.

79. Maehara Y, Kakeji Y, Koga T, et al. Therapeutic Value of Lymph Node Dissection and Clinical Outcome for Patients With Gastric Canncer. Surgery 2002;31:85-91.

80. Yagı Y, Sechimo A, Komeoka S. Prognostic factors in stage IV gastric cancer: univariate and rnultivariate analyses. Gastric cancer 2000;3:71-80.

81. Wisbeek WM, Becher E, Russell AH. Adenocarsinoma of the stomach: autopsy observations with therapeutic implications for the radiotion oncologist. Radiother Oncol 1986;7:13-18.

82. Safran H, Wanebo HJ, Hesketh PJ, et al. Paclitaxe1 and concurrent radiatiuon for gastric cancer. Jnt J Radiotion Oncology Bio Phys 2000;46:889-94.

83. Dent DM, Werner ID, Novis B, et al. Prospective randomized trial of combined oncological therapy for gastric carcinoma. Cancer 1979;44:385-91.

84. Bleiberg H, Goffin JC, Dalesio O, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in resectable gastric cancer: a randomimized trial. of the gastroinlestinal tract cancer cooperative group ofthe EORTC. Eur. J Surg Oncol 1989;15:535-43.

85. Mc Donald JS, Smalley S, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med 2001;345:725-30.

86. Cushier A, Weeden S, Fielding J, et al. Patient survival after D1 and D2 resection for gastric cancer: long-term results of the MRC randomised surgical trial. Surgical cooperative Group. Br J Cancer 1999;79:1522-1530.

87. Mansfield PF, Lowy AM, Feig BW, et al. Preoperative chemoradiation for potentially resectable gastric cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2000;19:246a.

88. Katijani T. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. Part I. Clinical classification. Jpn J Surg 1981;11:127-139.

89. Beahrs OH, Henderson DE, Hutter RVP, et al. American Joint J Committee on Cancer manual for staging of cancer, 4th ed. Philadelphia: Lippincott 1992.

90. Oliveira FJ, Furtado E, Ferrao H, et al. Total gastrectomy for gastric cancer in elderly patients. Hepatogastroenterology 1999;46:616-619.

91. Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, et al. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. Lancet 1995;345:745-748.

92. Ergüney S. Yavuz N. Mide Tümörleri Sayek İ.editör Sayek Temel Cerrahi 4. Baskı 2013 ;1279-1285

93. Aurello P, D'Angelo F, Rossi S, Bellagamba R, Cicchini C, Nigri G, et al. Classification of lymph node metastases from gastric cancer: comparison between N-site and N-number systems. Our experience and review of the literature. Am Surg 2007; 73: 359- 366.

94. Ramacciato G, Aurello P, D'Angelo F, Pezzoli F, Bellagamba R, Nigri G, et al. Impact of new lymph node staging on lymphadenectomy and on the prognosis of patients undergoing surgery for gastric cancer (in Italian). Chir Ital 2006; 58: 285- 294.

95. Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al (2009) AJCC cancer staging manual, 7th edn. Springer, New York

96. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C (2009) TNM classification of malignant tumours, 7th edn. Wiley, Weinheim

97. Bouvier AM, Haas O, Piard F, et al: How many nodes must be examined to accuratelystage gastric carcinomas? Results from a population based study. Cancer 94:2862-2866, 2002

98. Lee SR, Kim HO, Son BH, Shin JH, Yoo CH (2012) Prognostic significance of the metastatic lymph node ratio in patients with gastric cancer. World J Surg 36: 1096–1101.

99. Wang J, Dang P, Raut CP, Pandalai PK, Maduekwe UN, et al. (2012)Comparison of a lymph node ratio-based staging system with the 7th AJCC system for gastric cancer: analysis of 18,043 patients from the SEER database. Ann Surg 255: 478–485

100. Xu DZ, Geng QR, Long ZJ, Zhan YQ, Li W, et al. (2009) Positive lymph node ratio is dependent prognostic factor in gastric cancer after d2 resection regardless of the examined number of lymph nodes. Ann Surg Oncol 16: 319–326.

101. Espin F, Bianchi A, Llorca S, Feliu J, Palomera E, et al. (2012) Metastatic lymph node ratio versus number of metastatic lymph nodes as a prognostic factor in gastric cancer. Eur J Surg Oncol 38: 497–502.

102. Kong SH, LeeHJ, Ahn HS, Kim JW, Kim WH, et al. (2012) Stagemigration effect on survival in gastric cancer surgery with extended lymphadenectomy: the reappraisal of positivelymphnoderatio asaproperN-staging. AnnSurg255:50–58.

103. Nitti D, Marchet A, Olivieri M, et al. Ratio between metastatic and examined lymph nodes is an independent prognostic factor after D2 resection for gastric cancer: analysis of a large European monoinstitutional experience. *Ann Surg Oncol*. 2003;10:1077–1085.

104. Marchet A, Mocellin S, Ambrosi A, et al. The ratio between metastatic and examined lymph nodes (N ratio) is factor in gastric cancer regardless of type of lymphadenectomy: results from an Italian multicentric study in 1853 patients. *Ann Surg*. 2007;245:543–552.

105. Zhou Y, Zhang J, Cao S, Li Y. The evaluation of metastatic lymph node ratio staging system in gastric cancer. Gastric Cancer (2013) 16:309–317

106. Hochwald SN, Kim S, Klimstra DS, Brennan MF, Karpeh MS. Analysis of 154 actual five-year survivors of gastric cancer. J Gastrointest Surg 2000; 4: 520-525.

107. Meiling Z, Jian W, Wei S, Wenjiao C, Wei L, Yongqian S,et al.Prognostic significance of metastatic lymph nodes ratio in patients with gastric adenocarcinoma after curative gastrectomy. Chin Med J 2014;127 (10): 1874-1878

108. Chen S, Zhao B-W, Li Y-F, Feng X-Y, Sun X-W, et al. (2012) The Prognostic Value of Harvested Lymph Nodes and the Metastatic Lymph Node Ratio for Gastric Cancer Patients: Results of a Study of 1,101 Patients. PLoS ONE 7(11): e49424. doi:10.1371/journal.pone.0049424

109. Kong SH, Lee HJ, Ahn HS, Kim JW, Kim WH, Lee KU, et al. Stage migration effect on survival in gastric cancer surgery with extended lymphadenectomy. Ann Surg. 2011;00:1–9.

110. Bando E, Yonemura Y, Taniguchi K, Fushida S, Fujimura T, Miwa K. Outcome of ratio of lymph node metastasis in gastric carcinoma. Ann Surg Oncol. 2002;9:775–84.

111. Inoue K, Nakane Y, Iiyama H, Sato M, Kanbara T, Nakai K, et al. The superiority of ratio-based lymph node staging in gastric carcinoma. Ann Surg Oncol. 2002;1:27–35.

112. Persiani R, Rausei S, Antonacci V, Biondi A, Casella F, Ciccoritti L, et al. Metastatic lymph node ratio: a new staging system for gastric cancer. World J Surg. 2009;33:2106–11.

113. Maduekwe UN, Lauwers GY, Fernandez-Del-Castillo C, Berger DL, Ferguson CM, Rattner DW, Yoon SS. New metastatic lymph node ratio system reduces stage migration in patients undergoing D1 lymphadenectomy for gastric adenocarcinoma. Ann Surg Oncol. 2010;17:1267–77.

114. Marchet A, Mocellin S, Ambrosi A, Morgagni P, Garcea D, Marrelli D, et al. The ratio between metastatic and examined lymph nodes (N ratio) is an independent prognostic factor in gastric cancer regardless of the type of lymphadenectomy. Ann Surg. 2007;245:543–52.

115. Sun Z, Zhu GL, Lu C, Guo PT, Huang BJ, Li K, et al. The impact of N-ratio in minimizing stage migration phenomenon in gastric cancer patients with insufficient number or level of lymph node retrieved: results from a Chinese mono-institutional study in 2159 patients. Ann Oncol. 2009;20:897–905.

116. Wang W, Xu DZ, Li YF, Guan YX, Sun XW, Chen YB, et al. Tumor-ratio-metastasis staging system as an alternative to the 7th edition UICC TNM system in gastric cancer after D2 resection results of a single institution study of 1343 Chinese patients. Ann Oncol. 2011;22:2049–56.

117. Xu DZ, Geng QR, Long ZJ, Zhan YQ, Li W, Zhou ZW, et al. Long positive lymph node ratio is an independent prognostic factor in gastric cancer after D2 resection regardless of the examined number of lymph nodes. Ann Surg Oncol. 2009; 16:319–26.

118. Pedrazzani C, Sivins A, Ancans G, Marrelli D, Corso G, Krumins V, et al. Ratio between metastatic and examined lymph nodes (N ratio) may have low clinical utility in gastric cancer patients treated by limited lymphadenectomy: results from a single-center experience of 526 patients. World J Surg. 2010;34:85–91.

119. Kulig J, Sierzega M, Kolodziejczyk P, Popiela T. Ratio of metastatic to resected lymph nodes for prediction of survival in patients with inadequately staged gastric cancer. Br J Surg. 2009;96:910–8.

120. Kim CY, Yang DH. Adjustment of N stages of gastric cancer by the ratio between the metastatic and examined lymph nodes. Ann Surg Oncol. 2009;16:1868–74.

121. Saito H, Fukumoto Y, Osaki T, et al. Prognostic significance of the ratio between metastatic and dissected lymph nodes (n ratio) in patients with advanced gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2008;97:132–135.

122. Bando E, Yonemura Y, Taniguchi K, et al. Outcome of ratio of lymph node metastasis in gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2002;9:775–784.

7. EKLER

7.1. ETİK KURUL

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU

ETİK KURUL BİLGİLERİ	**ETİK KURULUNUN ADI**	**Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu**
	AÇIK ADRES	**Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara**
	TELEFON	**0312 202 69 58**
	FAKS	**0312 202 46 73**
	E-POSTA	**tipetikkurul@gazi.edu.tr**

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**Mide kanserlerinde metastatik lenf nodu sayısı ile metastatik lenf nodu oranının prognoz üzerine etkisinin araştırılması**			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	**Prof. Dr. Ziya ANADOL**			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Genel Cerrahi AD. / G.Ü.T.F.			
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)				
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif çalışmalar veya arşiv taramaları – Uzmanlık Tezi			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	**Belge Adı**	**Tarihi**	**Ver.No**	**Dili**
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	04.02.2015	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	**Belge Adı**		**Açıklama**
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	☐	
	DİĞER	☐	

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:** 86 **Toplantı tarihi:09.02.2015**
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, G.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik (13.04.2013), İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Canan ULUOĞLU

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof.Dr.Canan ULUOĞLU BAŞKAN	Tıbbi Farmakoloji A.D	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Arzu BAKIRTAŞ BAŞKAN YARD:	Çocuk Sağlığı ve Hast.A.D	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Gonca AKBULUT RAPORTÖR	Fizyoloji A.D	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Bülent BOYACI ÜYE	Kardiyoloji A.D	G.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	