



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**MİDE ADENOKARSİNOMU OLGULARINDA
HİSTOPATOLOJİK PROGNOSTİK KRİTERLERİN
YAŞAM SÜRESİNE ETKİSİ VE METASTATİK LENF
NODU ORANINA GÖRE EVRELEME TEKNİĞİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülşah ÜNAY

Antalya, 2018



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**MİDE ADENOKARSİNOMU OLGULARINDA
HİSTOPATOLOJİK PROGNOSTİK KRİTERLERİN
YAŞAM SÜRESİNE ETKİSİ VE METASTATİK LENF
NODU ORANINA GÖRE EVRELEME TEKNİĞİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülşah ÜNAY

Tez Danışmanı: Prof. Dr. M. Tekinalp GELEN

‘Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir’

Antalya, 2018

TEŐEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında uzmanlık eğitimin boyunca engin bilgi ve tecrübeleri ile bana önderlik ederek bilimsel ufkumu genişleten, her konuda ilgi ve desteklerini esirgemeyen, başta Anabilim Dalı Başkanımız ve aynı zamanda tez danışmanı hocam Prof. Dr. Mustafa Tekinalp GELEN olmak üzere tüm değerli hocalarıma,

Asistanlık eğitimi süresince özverili yardımları ve içten dostluklarıyla çalışma enerjimi yüksek tutan tüm asistan arkadaşlarıma,

Sevgi ve fedakarlıklarını esirgemeyen tüm dostlarıma,

Beni bu günlere sevgi ve saygı kelimelerinin anlamlarını bilecek şekilde yetiştirerek getiren ve benden hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, bu hayattaki en büyük şansım olan aileme

sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|-----|
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ | iii |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | iv |
| ÇİZELGELER DİZİNİ | v |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 4 |
| 2.1. Anatomi | 4 |
| 2.2. Kan Dolaşımı | 6 |
| 2.3. Lenfatik Drenaj | 7 |
| 2.4. İnnervasyon | 8 |
| 2.5. Embriyoloji | 8 |
| 2.6. Histoloji | 9 |
| 2.7. Fizyoloji | 10 |
| 2.8. Mide Kanseri | 11 |
| 2.8.1. Epidemiyoloji | 11 |
| 2.8.2. Etiyoloji | 12 |
| 2.8.3. Mide karsinomlarının lokalizasyonu | 14 |
| 2.8.4. Mide karsinomları klinik | 15 |
| 2.8.5. Mide karsinomları endoskopi ve görüntüleme | 16 |
| 2.8.6. Mide karsinomlarının makroskopisi | 16 |
| 2.8.7. Mide karsinomlarının histopatolojik varyantları | 18 |
| 2.8.8. Histokimyasal ve İmmünohistokimyasal Özellikleri | 25 |
| 2.8.9. Moleküler ve Genetik Özellikler | 26 |
| 2.8.10. Mide Karsinomlarında Derece ve Evre | 26 |
| 2.8.11. Yayılım ve Metastaz | 31 |

| | |
|---|----|
| 2.8.12. Tedavi..... | 32 |
| 2.8.13. Mide Karsinomlarında Prognostik Faktörler | 33 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 37 |
| 3.1. Çalışma Grubunun Tanımlanması | 37 |
| 3.2. Histomorfolojik Değerlendirme | 37 |
| 3.3. Yeni N Kategorisinin Oluşturulması..... | 38 |
| 3.4. İstatistiksel Değerlendirme | 38 |
| 4. BULGULAR..... | 40 |
| 4.1. Hastaların Klinik Özellikleri..... | 40 |
| 4.2. Histopatolojik Özellikler | 41 |
| 5. TARTIŞMA..... | 58 |
| 6. SONUÇLAR..... | 68 |
| 7. ÖZET | 71 |
| 8. ABSTRACT..... | 73 |
| 9. KAYNAKLAR | 75 |

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

| | |
|-------------|-----------------------------------|
| AJCC | Amerikan Kanser Ortak Komitesi |
| DSÖ | Dünya Sağlık Örgütü |
| EBV | Ebstein Barr Virüsü |
| HP | Helikobakter Piloni |
| JGCA | Japon Gastrik Kanser Birliği |
| MLNO | Metastatik lenf nodu oranı |
| NEK | Nöroendokrin Karsinom |
| NET | Nöroendokrin Tümör |
| NK | Natural Killer |
| PNİ | Perinöral invazyon |
| TNM | Tümör-Nod-Metastaz |
| VEGF | Vasküler endotelial growth factor |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| <u>ŞEKİL</u> | <u>SAYFA</u> |
|--|---------------------|
| Şekil 2.1. Midenin anatomik olarak bölümleri | 5 |
| Şekil 2.2. Mide duvarı tam kat tabakaları | 9 |
| Şekil 2.3. Borrmann'a göre makroskopik büyüme paternleri | 17 |
| Şekil 2.4. Erken mide kanserleri endoskopik grupları | 18 |
| Şekil 2.5. Mide papiller adenokarsinomu (H&Ex100) | 20 |
| Şekil 2.6. Tübüler mide adenokarsinomu (H&Ex50) | 21 |
| Şekil 2.7. Mide müsinöz adenokarsinomu (H&Ex100) | 22 |
| Şekil 2.8. Mide taşlı yüzük hücreli karsinomu (H&Ex200) | 23 |
| Şekil 2.9. Mide adenokarsinomu, immunohistokimyasal CK 7 pozitifliği (x50) | 25 |
| Şekil 2.10. Kötü diferansiye mide adenokarsinomu (H&Ex50) | 27 |
| Şekil 2.11. pT3 evresinde mide adenokarsinomu, seroza invazyonu | 29 |
| Şekil 4.1. Mide adenokarsinomlu olguların cinsiyet dağılımı | 39 |
| Şekil 4.2. Tümör evre gruplarına göre hastaların dağılımı | 45 |
| Şekil 4.3. Tümör boyutu sağ kalım eğrisi | 48 |
| Şekil 4.4. Uzak metastaz sağ kalım eğrisi | 48 |
| Şekil 4.5. Lenf nodu metastazı sağ kalım eğrisi | 49 |
| Şekil 4.6. N evresi sağ kalım eğrisi | 49 |

ÇİZELGELER DİZİNİ

| <u>Çizelge</u> | <u>Sayfa</u> |
|---|---------------------|
| Çizelge 2.1. Kardial ve non-kardial mide tümörleri için bazı risk faktörleri | 15 |
| Çizelge 2.2. Dünya Sağlık Örgütü 2010 Mide Tümörleri Sınıflaması | 24 |
| Çizelge 2.3. Mide tümörleri T evreleme kriterleri | 28 |
| Çizelge 2.4. Mide tümörleri N evreleme kriterleri | 30 |
| Çizelge 2.5. Mide tümörleri M evreleme kriteri | 30 |
| Çizelge 2.6. Mide tümörleri evreleri | 31 |
| Çizelge 4.1. Mide adenokarsinomlu olguların yaş ve cinsiyet dağılımı | 39 |
| Çizelge 4.2. Tümörlerin histolojik tip, diferansiyasyon derecesi ve tümör boyutuna göre dağılımı | 40 |
| Çizelge 4.3. Tümörlerin müsinöz ya da taşlı yüzük hücreli komponent içere durumu | 41 |
| Çizelge 4.4. Tümörlerin lenfatik, vasküler ve perinöral invazyon içere durumları | 41 |
| Çizelge 4.5. Tümörlerin gastrektomi sonrası cerrahi sınır durumu | 42 |
| Çizelge 4.6. Diseke edilen lenf nodu sayısına göre hasta grupları ile reaktif ve metastatik lenf nodu sayıları | 42 |
| Çizelge 4.7. Olguların tümör evresi, pN ve pT evresine göre dağılımı | 43 |
| Çizelge 4.8. Mevcut N evresi ile yeni N evresinin karşılaştırılması | 44 |
| Çizelge 4.9. Mevcut tümör evresi ile yeni tümör evresinin karşılaştırılması | 45 |
| Çizelge 4.10. Hasta sayısı ile genel sağkalımın değerlendirilmesi | 46 |

| | |
|--|----|
| Çizelge 4.11. Hastalara ait bazı demografik ve patolojik özelliklere göre 5 yıllık sağ kalımlarının karşılaştırılması | 47 |
| Çizelge 4.12. Hastalarda mide adenokarsinomu evrelerine ait 5 yıllık sağ kalımlarının karşılaştırılması | 50 |
| Çizelge 4.13. Mide adenokarsinomlu hastalarda 5 yıllık sağ kalımı etkileyen faktörlerin çok değişkenli Cox regresyon analizi (tümör evreli model) | 51 |
| Çizelge 4.14. Uzak metastazın Cox regresyon analizi ile değerlendirilmesi | 52 |
| Çizelge 4.15. Mide adenokarsinomlu hastalarda 5 yıllık sağ kalımı etkileyen faktörlerin çok değişkenli Cox regresyon analizi (N evreli model) | 53 |
| Çizelge 4.16. Mevcut tümör ve N evresinin yeni tümör ve N evresi ile karşılaştırılması | 55 |
| Çizelge 4.17. Lenf nodu sayısına göre gruplanmış hastalarda mevcut ve yeni N evresinin aynı evrede olan hastalar için 5 yıllık sağ kalımlarının karşılaştırılması | 56 |

1. GİRİŞ

Mide tümörleri, Globocan 2018 verilerine göre dünya genelinde, akciğer, meme, kolorektal ve prostat kanserinden sonra görülen beşinci en yaygın malignitedir (2018 yılında yılda 1.033.701 yeni vaka) ve dünyadaki kansere bağlı ölümlerde akciğer ve kolorektumdan sonra üçüncü sırada (2018 yılında yılda 782.685 ölüm) yer almaktadır (1). Van Cutsem ve arkadaşlarının yaptığı araştırmaya göre, mide kanseri insidansında büyük bir coğrafi farklılık vardır ve Doğu Asya ülkelerinde daha yüksek oranda görülmektedir. Çevresel faktörler, yaşam tarzı ve genetik nedenler bu insidans farkını oluşturmaktadır. Erkeklerde insidans oranı kadınların iki katıdır ve insidansı yaşla birlikte artmaktadır (2, 3).

Hastalığın gelişiminde çevresel ve beslenme faktörleri yer almaktadır. Tuzlu gıdalar, nitrat, tütsülenmiş veya salamura edilmiş gıdaların tüketimi, mide kanserine yakalanma riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Proksimal mide kanserleri gastroözefagial reflü ile ilişkili iken, distal mide kanserleri daha çok Helikobakter Piloni'nin (HP) kronik mukoza enfeksiyonu ile ilişkili bulunmuştur (4). HP hem doğrudan tek tek hücreleri etkileyerek hem de kronik inflamatuvar süreci başlatıp dolaylı olarak kanser oluşumuna sebep olmaktadır. HP tedavisi ile kanser oluşumunu engellemek mümkün olsa da her zaman başarılı sonuç elde edilemeyebilir. HP etkisi sonucu ortaya çıkan displazi gibi geri dönüşümsüz hasarlar, bakteriyel eradikasyon sonrası bile kanser gelişimi için risk faktörü olma özelliğini sürdürmektedir (5).

Mide kanserleri, erken evrede asemptomatik seyrettiğinden genellikle ileri evrede tanı alırlar. Ancak Japonya gibi insidansının yüksek olduğu bölgelerde daha sık tarama programları uygulandığı için erken evre mide kanseri tanısı daha yaygındır (6). Bu bölgelerde kullanılan tarama yöntemleri; üst gastrointestinal sistem endoskopisi, HP antikorunu saptamaya yönelik serolojik testler ve serum pepsinojen düzeylerinin ölçülmesidir (7). En sık lokal genişlemeye bağlı olarak ağrı, hematemez ya da melena gibi kanama ve tıkanıklığa bağlı disfaji ve kusma semptomları görülür (8).

Mide kanserlerinin % 90'dan fazlasını adenokarsinomlar oluşturmaktadır. Adenokarsinomlar, Lauren tarafından intestinal tip ve diffüz tip olmak üzere iki ana

gruba ayrılmaktadır. Son yıllarda diffüz adenokarsinom olgularının oranı da intestinal tipe göre artış göstermektedir (9). Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre ise papiller, tübüler, müsinöz, kötü diferansiye (taşlı yüzük hücreli) ve mikst adenokarsinomlar olmak üzere beş ana gruba ayrılmaktadır (10). En yaygın tip tübüler karsinom olup, bunu papiller ve müsinöz tipler izlemektedir. Tümörün %50'sinden fazlasında taşlı yüzük hücrelerinin izlendiği kötü diferansiye adenokarsinom %10 oranında görülmektedir. Müsinöz ve kötü diferansiye adenokarsinomun prognozu, tübüler ve papiller adenokarsinoma göre daha kötüdür (11).

Mide kanseri tedavisinde en etkin yöntem cerrahi rezeksiyon ve lenf nodu diseksiyonudur. Cerrahi rezeksiyonun tipini de tümörün yerleşimi ve yaygınlığı belirlemektedir. Adjuvan ya da neoadjuvan kemoterapi ise nüks oranını düşürerek sağ kalım avantajı sağlayabilmektedir. Ayrıca cerrahi tedavi endikasyonu olmayan hastalarda, hastalığa bağlı semptomların görülmesini de geciktirecektir (12). Cerrahi tedavi ve sistemik kemoterapi dışında, hedefe yönelik tedaviler de mide kanserleri tedavisinde yer almaktadır. HER-2 (human epidermal growth factor receptor 2) aşırı ekspresyon varlığında kullanılan, hedefe yönelik bir ajan olan transtuzumab da sağ kalımda artırıcı etkiye sahiptir (13).

Mide kanserinin prognozunu belirlemede hasta yaşı ve cinsiyet gibi demografik özellikler yanı sıra cerrahi tedavi şekli ve sonuçları (tümör pozitif cerrahi sınır gibi), tümör evresi, tümör boyutu ve midedeki yerleşim yeri, tümör pozitif bölgesel lenf nodu sayısı, perinöral invazyon varlığı, tümörün histolojik tipi ve derecesi şeklinde histopatolojik kriterler de önem taşımaktadır. Ayrıca CerbB2, p53, p27 ve EBV gibi immünohistokimyasal belirteçlerin ekspresyonu da prognozu tahmin etmede kullanılmaktadır (14).

Tümör evresi birçok tümörde olduğu gibi mide kanserinin de prognozunu belirlemede en büyük öneme sahiptir (14). Evrelemede tümör invazyon derinliği, tümör pozitif lenf nodu sayısı ve uzak metastaz durumları karşılaştırılıp dört farklı tümör evresi oluşturulur ve tümör evresinin artmasıyla birlikte daha kötü prognoz beklenmektedir (15). Patolojik tümör evresi hem 5 yıllık sağ kalım hem de lokal nüks oranlarını tahmin etmede oldukça yararlı bir parametredir (16).

Tümörün invazyon derinliğinin değerlendirildiği pT kategorisi, tümörün patolojik incelemesi sonucu kolaylıkla değerlendirilebilirken, metastatik lenf nodlarının sayısına göre belirlenen pN kategorisi, cerrahi olarak diseke edilmiş lenf nodlarının sayısından etkilenmektedir. Doğru bir pTNM evrelemesi için en az 15 lenf nodunun diseke edilmesi önerilmektedir. Ancak çalışmalar göstermiştir ki diseke edilen lenf nodu sayısı arttıkça, metastatik lenf nodu sayısında da artış görülmüştür ve bu durum da patolojik evrenin artmasıyla sonuçlanmıştır. Ayrıca cerrahi olarak 15'ten az lenf nodu diseksiyonu varlığı bu parametrenin kullanımını sınırlandırmaktadır. Sonuç olarak çalışmalar diseke edilen lenf nodu sayısından bağımsız bir pN evreleme kategorisi oluşturulması gerektiğini savunmaktadır (17).

Retrospektif çalışmamızda mide adenokarsinom tanısı alan hastaların demografik ve histopatolojik verileri değerlendirilip, yaşam süresinin yaş, cinsiyet, invazyon derinliği, lenf nodu metastazı, metastatik lenf nodu oranı, perinöral ve lenfovasküler invazyon, evre ve uzak organ metastazı gibi faktörlerle ilişkisi incelenmiştir.

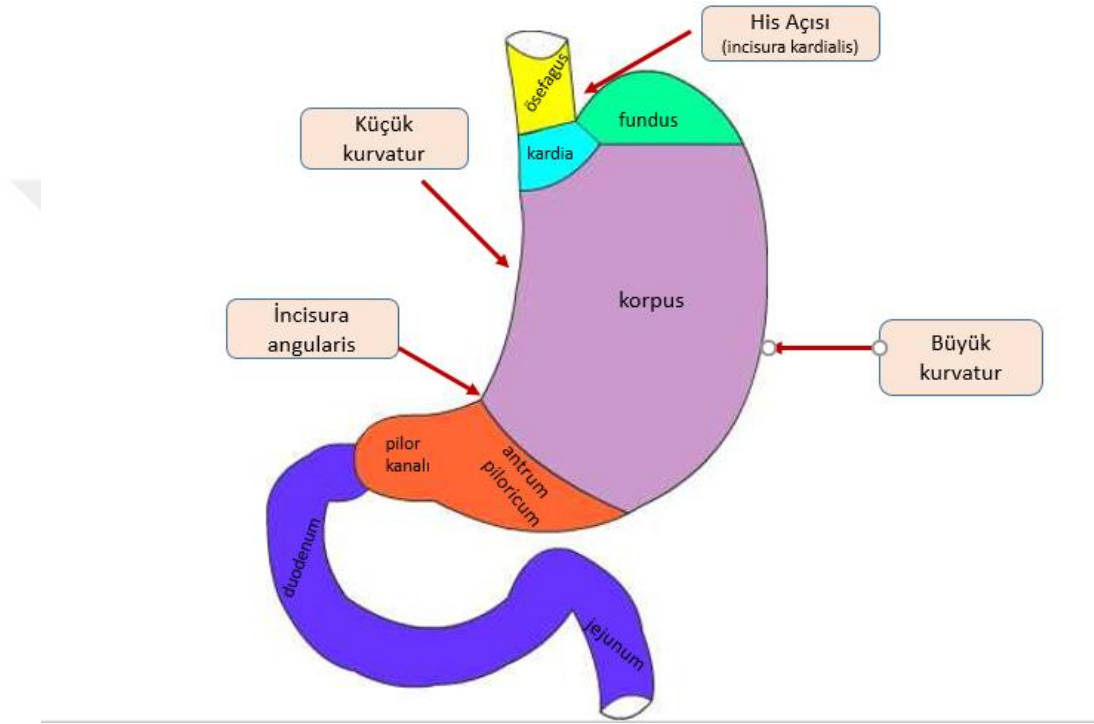
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anatomi

Mide, göğüs kafesinin altında kalan sol hipokondrial bölge ile karnın epigastrik ve üst göbek bölgesinde yer alan, sindirim sisteminin bir parçasıdır (18). Vücut pozisyonuna, solunum fazına ve dolu veya boş olmasına bağlı olarak, boyutu ve şekli önemli ölçüde farklılık gösterse de kabaca 'J' şekilli bir organdır (19). Ön ve arka yüzeye sahip midenin sağ üst sınırını küçük kurvatur oluştururken, büyük kurvatur sol alt sınırını oluşturur. Genel olarak fundus, korpus ve pilorik kısımdan oluşan midenin, proksimalde kardial kısmı özefagus ile, distalde pilorik kısmı duodenum ile bağlantı sağlamaktadır. Bu bölümler belirgin fizyopatolojik ve histokimyasal farklılıklara sahiptir (18).

Mide; kardial, fundus, korpus, antrum ve pilor olmak üzere anatomik olarak beş parçadan oluşur (Şekil 2.1.). Kardial, proksimalde diyaframın hemen altında kardial orifis adı verilen bir orifis ile özefagusa açılır ve distalde fundus ile birleşir. Kardial orifis arkada 10-11'inci torakal vertebra korpusları hizasındadır ve burada anatomik olarak bir sfinkter mekanizması bulunmamaktadır. Ancak hiatus özefagusu saran diafragmaya ait kas lifleri ile kardial orifiste bulunan sirküler kas liflerinin kasılması sonucu mide içeriğinin özefagusa geçmesi önlenir. Kardial orifisin sağ tarafında hafif bir girintiden sonra küçük kurvatur başlar. Sol tarafında ise özofagusun son kısmı ile fundus arasında 'insisura kardiala' adı verilen derin bir çentikten sonra büyük kurvatur başlar. Fundus, insisura kardialadan enine çizilen bir çizginin üzerinde kalan mide bölümüdür. Diyaframın alt yüzü ile komşuluk yapar ve mide gazının biriktiği yerdir. Korpus, insisura kardialadan çekilen enine çizgi ile küçük kurvaturda bulunan insisura angularisden çekilen enine çizgi arasında kalan mide bölümüdür. Midenin en büyük ve en çok genişleyebilen kısmıdır. Mide boşken ön ve arka duvarlarının iç yüzleri birbirine temas edebilmektedir. Antrum, insisura angularisden çekilen enine çizgi altında kalan ve yatay durumda olan mide kısmıdır. Korpus ile pilor arasında bulunan bu kısım korpusa göre daha dar, ancak duvarları daha kalındır. Pilor, midenin duodenuma komşu bölümüne verilen isimdir. Duvarında mide içeriğinin duodenuma geçmesini engelleyen kas tabakasından oluşmuş sfinkter mekanizması

bulunmaktadır. Normalde kasılı olan bu kas, sindirim sırasında gevşeyerek, sindirime hazır hale getirilen besinlerin mideden duodenuma geçişini sağlar. Ayrıca kas tabakasının oluşturduğu kapak sistemi ile de ince bağırsak içeriğinin mideye geçişi engellenmektedir (20).



Şekil 2.1. Midenin anatomik olarak bölümleri

Mide dolu iken yüksekliği 25 cm, sağ-sol genişliği 12 cm, ön-arka genişliği ise 8 cm'dir. Mide boş iken yüksekliği 18 cm, sağ-sol genişliği 7 cm olup, ön-arka genişliği ise, ön ve arka duvarları birbirini ile temasta olduğu için, 0 (sıfır) cm'dir. Midenin hacmi yenidoğanda 30 cc, pubertede 1000 cc, yetişkinde ise 1500 cc'dir (20).

Küçük kurvatur boyunca yer alan daha az omentum, iki yaprağa ayrılarak midenin ön ve arka yüzeyini örter. Ayrıca karaciğerin visseral yüzeyine uzanarak da periton tabakasını oluşturur. Mide yüzeyini saran bu iki yaprak büyük kurvatur

boyunca birleşir ve daha büyük omentumu oluşturarak karın boşluğunda aşağı doğru sarkar. Her iki omentum dokusu da mideye ait damar, lenfatik ve sinir yapılarını içerir (18).

Midenin arka duvarı periton ile örtülü olup arkada bulunan organlar ile arasında 'bursa omentalis' adı verilen bir boşluk bulunur. Midenin arka duvarı diyafram, dalak, sol böbrek üstü bezi ,sol böbreğin üst kısmı, pankreas, splenik fleksura ve transvers mesokolonun üst yüzeyi ile komşudur (18, 20).

Mide ön yüzünün çoğu, yatar pozisyonda iken sol diyaframın arkasında, karaciğerin sol lobuyla örtüşüyormuş gibi durmaktadır. Dik pozisyonda ise karın ön duvarı ile komşuluk yapmaktadır. Bu komşuluk 'labbe üçgenine' uymaktadır. Labbe üçgeni; alt kenarını sağ ve sol dokuzuncu kıkırdak kostaların en alt noktalarını birleştiren çizgi, üst kenarını sağ dokuzuncu kıkırdak kostanın en altı ile sol yedinci kemik kostanın ön ucunu birleştiren çizgiler ile sınırlıdır (19, 20).

2.2. Kan Dolaşımı

Mide zengin bir kan kaynağına sahiptir ve beslenmesinin büyük bir bölümü çölyak arter tarafından sağlanır. Çölyak arterin sol gastrik arter, ortak hepatik arter ve splenik arter olmak üzere üç ana dalı vardır ve üçü de midenin kan dolaşımına katılır. Sol gastrik arter, çölyak arterden direkt dallanır ve midenin arkası ile sola doğru uzanır. Solda gastroözefagial bileşkenin sağ tarafına ulaşınca, aşağı doğru kıvrılmadan önce özefagial arterleri verir. Bu arter midenin ön ve arka yüzleri ile kardiaya dallar verir. Sağ gastrik arter, hepatik arteden dallanıp küçük kurvatur boyunca omentumun iki yaprağı arasında sola doğru uzanarak sol gastrik arter ile birleşir. Bu arter midenin ön ve arka yüzü ile pilora dağılan dallar verir. Sağ gastroepipiloik arter hepatik arterin gastroduodenal dalından ayrılıp büyük kurvatur boyunca ilerleyerek sol gastroepipiloik arter ile birleşir. Sol gastroepipiloik arter ise splenik arterin bir dalıdır. Bu iki arter midenin ön ve arka yüzleri ile büyük omentum arasına dallar verir. Kısa gastrik arterler ise splenik arterlerin hilusa yakın bölgesinden çıkıp, gastrosplenik ligament içinden ilerleyerek fundus bölgesinin beslenmesine katılırlar. Midenin venöz dönüşü bu arterlere karşılık gelen venlerle olur. Bu damarların bir kısmı doğrudan portal vene akarken, çoğunluğu splenik ven

ve superior mezenterik ven aracılığı ile portal sisteme geçmektedir. Sağ ve sol gastrik venler doğrudan portal vene dökülürler. Kısa gastrik venler ve sol gastroepiploik ven splenik vene dökülür. Sağ gastroepiploik ven ise superior mezenterik vene dökülür. Ayrıca sol gastrik ven kardiyak yakınlarında özofagusun alt kısmındaki venler ile anastomoz yaparak portokaval dolaşımı oluşturmaktadır (18-20).

2.3. Lenfatik Drenaj

Midenin lenfatik akımını submukoza ve serozadaki zengin lenfatik ağlar oluşturur. Bu lenfatikler arterlere eşlik ederek tamamı çölyak lenf noduna bağlanır. Çölyak lenf noduna ulaşınca kadar ise dört ayrı lenf nodu grubu meydana getirirler.

- a) Korpus ve küçük kurvaturdan gelen lenf damarları sol gastrik arter boyunca dizili olan sol gastrik lenf nodlarına dökülürler. Bu lenf nodlarının eferentleri de çölyak lenf noduna açılır.
- b) Büyük kurvaturun sol çevresinden gelen lenf damarları sol gastroepiploik arter boyunca dizili olan sol gastrointestinal lenf nodlarına dökülürler. Bu lenf nodunun eferentleri pankreatik ve splenik lenfler aracılığı ile çölyak lenf noduna açılır.
- c) Pilon ve büyük kurvaturun sağ yarısından gelen lenf damarları sağ gastroepiploik arter boyunca dizili olan sağ gastrointestinal lenf nodlarına ve pilorik lenf nodlarına dökülürler. Bu lenf nodunun eferentleri gastroduodenal arter çevresi lenfler aracılığı ile çölyak lenf noduna açılır.
- d) Küçük kurvaturun sağ yarısından gelen lenf damarları sağ gastrik arter boyunca dizili olan sağ gastrik lenf nodlarına dökülürler. Bu lenf nodunun eferentleri hepatik lenf nodu aracılığı ile çölyak lenf noduna açılır (20).

2.4. İnnervasyon

Midenin innervasyonu otonom sinir sistemine ait sempatik ve parasempatik sinir liflerinden oluşur. Parasempatik sinir lifleri sağ ve sol vagal sinirden, sempatik sinir lifleri ise çölyak pleksustan kaynaklanır. Vagal sinirin parasempatik sinir lifleri, ösefagus çevresinde özefagial pleksusu oluşturur. Buradan da mideye dallar veren trunkus vagalis anterior ve trunkus vagalis posterior çıkar. Sempatik liflerin preganglionik olanları spinal kanalın 6-9. torakal segmentlerden çıkan splenik sinirler aracılığı ile çölyak pleksusa gelirler. Postganglionik sinir lifleri ise mide damarları çevresinde ağlar oluşturarak dağılırlar.

Parasempatik sinir lifleri mide bezlerinin sekresyonunu arttırıp düz kaslarını kasarken, sempatik sinir lifleri bezlerin salgısını azaltıp kasılmayı baskılar (18, 20).

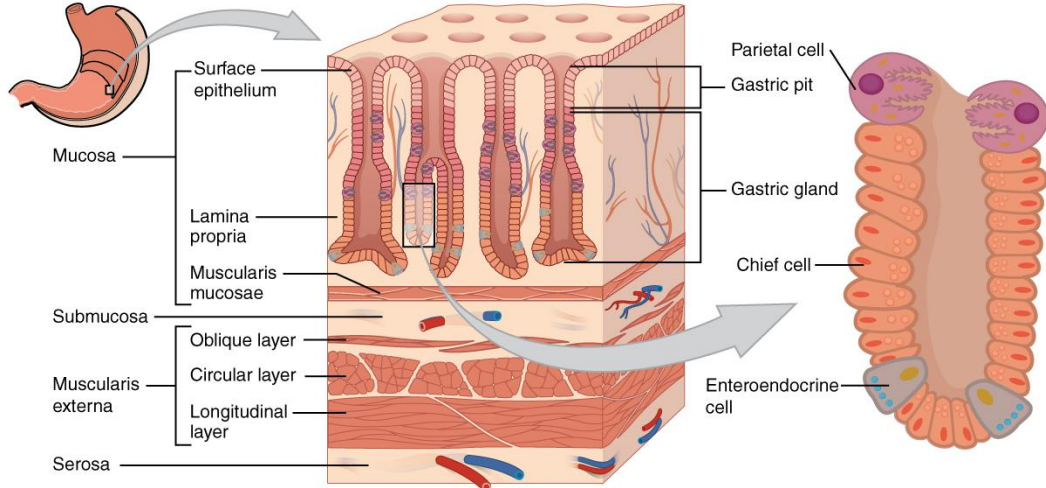
2.5. Embriyoloji

Mide, ilk defa 4. haftada, embriyo 7 mm uzunluğunda olduğunda, ösefagustan fusiform bir dilatasyon olarak gelişir. Bu dilatasyon dorsal kısımda daha fazla olarak büyük kurvaturu, ventral kısımda daha az olarak küçük kurvaturu oluşturur. Mide uzun eksenini etrafında saat yönünde 90°'lik dönüş yapar. Bu dönüşle midenin ventrali sağa, dorsali sola gelir. Midenin sefalik kısmı aşağı doğru rotasyon, kaudal kısmı yukarı doğru rotasyon yapar. Başlangıçta, dorsal mesogastrium ile karın sırtına, ventral mesogastrium ile septum transversum (diyafram) bağlanır. Mide döndükçe mesenterisi de beraberinde çeker ve büyüdükçe dorsal mesenter büyük omentum, ventral mesenter ise küçük omentum haline gelir (21, 22).

Mide endodermden farklılaşır ve mukozal tabakanın erken glandüler farklılaşması ilk olarak fetal gelişimin 8 cm'lik aşamasında ortaya çıkar. Enzim ve asit üretimi ise ilk olarak fetal yaşamın dördüncü ayında ortaya çıkar ve doğum zamanı ile birlikte de belirgin hale gelmiş olur. Bir yenidoğanın midesi tamamen gelişmiştir ve yetişkine benzer özelliklere sahiptir (21).

2.6. Histoloji

Mide duvarı içten dışa doğru mukoza, submukoza, muskularis propria ve seroza olmak üzere dört tabakadan meydana gelmektedir (Şekil 2.2.).



Şekil 2.2. Mide duvarı tam kat tabakaları (21).

Mukoza, mide boyunca benzer bir şekle sahiptir ve üç katmandan oluşmaktadır; epitel tabakası, lamina propria ve muskularis mukoza. Epitel tabana doğru girintiler yaparak yüzeyini genişletme özelliğine sahiptir. Mukus salgılayan kolumnar hücrelerden oluşan foveolar yüzey, foveoların tabanına boşalan bezlerden oluşan derin bir tabakadan lamina propria ile ayrılmaktadır. Yüzeydeki bu mukus tabakası, yüksek derecedeki asidik ve proteolitik mide sekresyonundan epiteli korumaktadır. Foveolar epitel özellikle kardial ve pilor bölgesinde daha geniş girintiler oluşturarak mukozaya villöz bir görünüm kazandırmaktadır. Derinde yer alan bez tabakası, midenin farklı bölgelerinde yapı ve işlev bakımından farklılık göstermektedir. Lamina propria sıklıkla retiküler ve kollajen liflerden nadiren de elastik liflerden oluşmaktadır. Özellikle distal antral bölgede muskularis mukozadan yüzeye doğru uzanan ince kas lifi demetleri de içerebilmektedir. Lamina propriada fibroblast, lenfosit, mast hücreleri ve az sayıda plazma hücresi bulunabilmektedir. Muskularis mukoza sirküler kas liflerinden oluşmuş olup bezlerdeki sekresyonun salınımından sorumludurlar (21, 23, 24).

Submukoza, muskularis mukoza ile muskularis propria arasında yer almaktadır ve rastgele dizilmiş kollajen ve elastik lif içeren bağ dokusundan oluşmaktadır. Bol miktarda arteriol, lenfatik ve venöz pleksuslar bulunmaktadır. Ayrıca meisner pleksusuna ait sinir lifleri de bu tabakada yer almaktadır (24, 25).

Muskularis propria üç farklı kas tabakasından oluşmaktadır; en dışta uzunlamasına, ortada dairesel ve en içte oblik kas lifleri. En dıştaki uzunlamasına kas lifleri özefagusun kasıyla süreklilik gösterir. Orta dairesel tabaka, pilorda oldukça kalınlaşarak pilorik sfinkteri oluşturur. Duodenum kas lifleri ile devamlılık göstermeyip bir bağ dokusu septumuyla duodenumun dairesel liflerinden keskin bir şekilde ayrılır. En içteki oblik kas lifleri ise kardial bölgede en belirgindir. Midenin kontraksiyonunu kontrol eden otonom sinir sistemine ait myenterik pleksus lifleri muskularis propriadaki kas lifleri arasındadır (21, 24, 25).

Seroza gevşek bağ dokudan oluşmakta olup subserozal kan damarı pleksusları içermektedir (24).

2.7. Fizyoloji

Midenin motor işlevleri üç grupta toplanabilir.

- a) Çok miktardaki besinin duodenumda işlenebilecek duruma gelinceye kadar depo edilmesi.
- b) Bu besinlerin 'kimus' adı verilen yarı sıvı hale gelinceye kadar mide salgılarıyla karıştırılması.
- c) İnce bağırsaklarda sindirim ve emilim için yeterli süreyi sağlamak amacıyla besinlerin yavaş bir şekilde mideden ince bağırsağa boşaltılması.

Özefagus peristaltik dalgası mideye ulaştığında, myenterik baskılayıcı nöronlarla taşınan gevşeme dalgası peristaltizme baskın çıkarak midenin tamamında, hatta daha az oranda duodenumda gevşeme oluşturarak besin maddesinin mideye geçişi sağlanır. Mide boşalması ise mide antrumunun şiddetli peristaltik kasılmaları ile sağlanır.

Mide içeriği yüksek oranda asittir ve birçok proteolitik enzim içermektedir. Midenin tüm yüzeyini kaplayan müküs salgılayan hücrelere ek olarak oksintik ve pilorik bezler de bulunur. Oksintik bezler mide gövdesi ve fundusun iç yüzeyinde yer alarak mide proksimalinin % 80'inde bulunurlar. Bu bezler hidroklorik asit, pepsinojen, intrinsek faktör ve müsin salgırlarlar. Pilorik bezler ise midenin antral bölgesinde yer alarak distal % 20'lik bölümde bulunurlar. Bu bezler de esas olarak pilor mukozasını koruyan müküs ve gastrin hormonu salgırlarlar.

Mide sekresyonunun beyin, mide ve bağırsak evresi olmak üzere üç evresi vardır. Mide salgısının yaklaşık % 20'sini oluşturan beyin evresi, besinin mideye girmeden yenilmesi sırasında gerçekleşir. Salgının % 70 gibi büyük bir kısmını oluşturan mide evresinde ise vagovagal refleksi, lokal enterik refleksi ve gastrin mekanizması ile salgılama işlevi, besinin midede bulunduğu süre boyunca devam eder. Son olarak da besinin duodenuma geçmesi ile birlikte, duodenal mukozadan salgılanan gastrine bağırsak evresi gerçekleşir (23).

2.8. Mide Kanseri

2.8.1. Epidemiyoloji

Mide tümörleri, dünya genelinde, akciğer, meme, kolorektal ve prostat kanserinden sonra görülen beşinci en yaygın malignitedir (2018 yılında yılda 1.033.701 yeni vaka) ve dünyadaki kansere bağılı ölümlerde akciğer ve kolorektumdan sonra üçüncü sırada (2018 yılında yılda 782.685 ölüm) yer alır. Dünyadaki kansere bağılı ölümlerin % 8.2'sinden mide kanseri sorumludur (1). İleri evrede semptomatik hale geldikleri için sağ kalım oranları genel olarak düşüktür, ancak endoskopik kontroller ile erken tanının sağlandığı Japonya'da nispeten daha iyi sağ kalıma sahiptir (26). Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri dahil, 5 yıllık sağ kalım % 25'i geçmezken, Japonya'da %52 gibi daha yüksek oranda sağ kalım bildirilmiştir (27). Tüm dünyada yaygın olarak görülebilmemesine rağmen özellikle Çin, Japonya ve Güney Kore'yi içine alan Doğu Asya'da daha yaygın olarak izlenmektedir (28). Kuzey Amerika ve Afrika'nın çoğu bölgesinde ise daha az oranda görülmektedir (29). Bu coğrafi farklılığının en büyük

nedeni de mide kanseri için en önemli risk faktörü sayılan Helikobakter Piloni'nin prevalansının, bu bölgelerde daha yüksek olması olarak bildirilmiştir (27).

Mide tümörleri 30 yaş altında nadir görülmekle birlikte hastaların çoğu 50 yaş üzerindedir ve yaşla birlikte görülme sıklığı artmaktadır. Erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülmektedir (14). Bu oran tümörün yerleşim bölgesine göre de değişkenlik gösterebilmektedir. Kardial bölge tümörleri erkeklerde kadınlara oranla üç kat fazla görülebilirken, kardial dışı mide tümörlerinde bu oran erkeklerde kadınlara oranla iki kat fazla olarak bulunmuştur (30). Türkiye'de cinsiyete göre baktığımızda ise, erkeklerde akciğer kanseri sonrası en sık görülen ikinci malignite ve kadınlarda meme ve kolorektal kanserler sonrası en sık görülen üçüncü malignitedir (2).

2.8.2. Etiyoloji

Helikobakter pilori (HP), enfeksiyonla ilişkili kanserler için en yaygın etiyolojik ajan olarak kabul edilmektedir ve mide tümörleri için en önemli risk faktörüdür (31). Dünya Sağlık Örgütü de 1994 yılında, HP'yi sınıf I kanserojen olarak sınıflamıştır (27). Doğu Libya'dan histolojik olarak kanıtlanmış 114 mide tümörü vakasının ele alındığı bir çalışmada, HP'nin toplam enfeksiyon oranı % 63.2 bulunmuştur ve enfeksiyon özellikle intestinal tip gastrik adenokarsinomda (% 71.7), malign lenfomada (% 66.6) ve diffüz adenokarsinomda (% 55.3) sık izlenmiştir (32). Ayrıca çalışmalar göstermiştir ki kardial dışı mide kanserlerinin % 65-80'inden HP sorumludur (31).

Aşırı tuz alımı ve taze meyve ve sebzelerin yetersiz tüketimi mide kanseri riskinin artmasıyla ilişkilidir. Sebze, meyve ve bitki kaynaklı diğer yiyeceklerde bulunan C vitamininin, mide kanseri riskinin azalmasıyla ilişkili olduğu bilinmektedir. Tam tahıllı besinler, karotenoidler ve yeşil çay da bu kanserin azaltılmış riski ile ilişkilidir. Bununla birlikte, kişinin diyetini daha fazla sebze, meyve ve tam tahıl içecek şekilde değiştirmesinin mide kanseri riskini azaltacağı kesin değildir (33). Kore'deki bazı büyük kohort çalışmaları, tuzlu yiyecekleri tercih edenlerin mide kanseri için daha yüksek risk taşıdığını göstermiştir. Tuzlanmış gıdaların alınmasının HP enfeksiyonu riskini arttırdığı ve hatta daha da kötüsü,

HP'nin cagA ekspresyonunu arttırarak mide kanseri geliştirme potansiyelini arttırdığı gösterilmiştir (34). N-nitroso bileşikleri, mide karsinogenezinde rol oynayabilen başka bir diyet faktörüdür. Özellikle kardia dışı mide kanserini önemli ölçüde arttırdığı gösterilmiştir. Birçok işlenmiş et, yüksek seviyelerde tuz ve nitrit içermektedir ve kırmızı etin, nitrik oksit ve hemoglobin ile miyogloblin arasında doğrudan reaksiyon yoluyla N-nitroso bileşiklerinin oluşumunu teşvik ettiği gösterilmiştir (34).

Sigara içmek mide kanser riskinin artmasıyla ilişkilidir ve sigaranın erkeklerde % 60, kadınlarda % 20 gibi risk artışına neden olduğu gösterilmiştir (33). Sigaranın bırakılması bu riski azaltmakla birlikte, bırakılmasından 10 yıl sonra sigara içmeyenler ile benzer riske sahip olduğu görülmüştür. Sigara özellikle kardia bölgesinde tümör gelişimi için risk faktörüdür (35).

Alkol alımı ve mide kanseri arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir ve bu ilişki sadece ağır alkol tüketicilerinde bulunmuştur (36).

Safra reflüsü, mide operasyonlarından 5-10 yıl sonra gelişen mide tümörleri ile ilişkili olabilmektedir. Bu durum özellikle Bilroth-II ameliyatlarından sonra daha sık görülmektedir. Tümör geliştirme etkisi net olarak açıklanamamakla birlikte, bu hastalarda HP tümör gelişimi için bir risk faktörü oluşturmaz. Çünkü gastroduodenal reflü HP'nin gelişimini bozmaktadır (10).

Gastroözefagial reflü kardia yerleşimli mide tümörleri için bir risk faktörüdür ve obezite gastroözefagial reflü oluşumunu artırarak mide kanser gelişme riskini arttırmaktadır (29).

Pernisiyöz anemi, A kan grubuna sahip olmak ve Epstein-Barr virüs enfeksiyonları da daha nadir risk faktörleri olarak mide karsinomu gelişiminde yer almaktadır (26).

Mide kanserinin risk faktörleri arasında atrofik gastrit ve intestinal metaplazi de yer almaktadır ve bu iki lezyon, gastrik premalign lezyonlar olarak kabul edilmektedir. HP ise kronik inflamasyona yol açıp hem atrofik gastritin hem de intestinal metaplazinin gelişiminde rol alarak bu yatkınlığı kolaylaştırmaktadır. Gastrik atrofi bezlerin kaybı ile karakterizedir. İntestinal metaplazi ise, mide

mukozaında yüzey, foveolar ve bez epitelinin, bağırsak epiteliyle ve Paneth hücreleri, goblet hücrelerinin varlığı ile yer değiştirmesi olarak tanımlanır. Bu iki prekürsör lezyon, özellikle intestinal tip mide kanseri gelişiminde rol almaktadır (37). HP'nin mide üzerindeki kronik inflamatuvar süreci devam ettikçe, sırasıyla non-atrofik gastrit, atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve son olarak da kanserden bir önceki basamak olan displazi gelişimi görülecektir. Displazi gelişimi mukozada geri dönüşümsüz bir hasara yol açarak mide kanser gelişimini belirgin derecede artırmaktadır (38).

Mide kanserinin önlenmesinin amacı hem kanser insidansının hem de kansere bağlı ölümlerin en aza indirilmesidir. Bunun için birincil ve ikincil korunma yöntemleri olarak iki farklı yol izlenmektedir. Birincil korunmada; bilinen karsinojenlerden kaçınma, konakçı savunma mekanizmalarının geliştirilmesi, yaşam tarzındaki değişiklikler ve HP gibi enfeksiyonla ilişkili sorumlu patojenin eradikasyonu yer almaktadır. İkincil korunma ise premalign lezyonların veya erken evre kanserlerin taranmasını ve tedavi edilmesini içerir. Bu ayrıca üçüncü derece korunma, yani hastalığın onaylandığı hastaların takibi olarak da düşünülebilir (27).

2.8.3. Mide karsinomlarının lokalizasyonu

Mide kanserleri genellikle iki topografik kategoriye ayrılabilir; özofagus-mide bağlantısına bitişik mide bölgesinde ortaya çıkan kardia mide kanseri ve daha distalden kaynaklanan non-kardia mide kanseri. Kardia yerleşimli mide tümörü oranları, tipik olarak non-kardia yerleşimli olanlardan daha düşüktür ve insidans oranları her bir ülke için farklılık göstermektedir. Ayrıca kardia yerleşimli tümörler kadınlara oranla erkeklerde üç kat daha sık görülmektedir. Ancak genel olarak baktığımızda, erkeklerde non-kardia yerleşimli tümörler daha sıktır (30).

Risk faktörleri kardia ve non-kardia mide tümörleri için farklılık gösterebilmektedir (Çizelge 2.1.). Hem kardia hem de non-kardia mide tümörleri için yaygın risk faktörleri arasında ileri yaş, erkek cinsiyet, sigara kullanımı, radyasyon ve aile öyküsü yer alır. Kardia yerleşimli mide tümörlerinde obezite ve gastroözefagial reflü varlığı ön plana çıkmaktadır. Non-kardia yerleşimli tümörlerde ise HP enfeksiyonu, düşük sosyoekonomik düzey, düşük meyve ve

sebze tüketimi ve yüksek tuzlu ve tütülenmiş gıda tüketimi gibi diyet faktörleri yer almaktadır (29).

Çizelge 2.1. Kardia ve non-kardia mide tümörleri için bazı risk faktörleri

| Mide Kanseri Risk Faktörleri | |
|------------------------------|---|
| Kardia | Non-kardia |
| Yaş | Yaş |
| Erkek cinsiyet | Erkek cinsiyet |
| Sigara kullanımı | Sigara kullanımı |
| Aile öyküsü | Aile öyküsü |
| Fiziksel aktivite | Fiziksel aktivite |
| Yetersiz lif alımı | Yetersiz lif alımı |
| Radyasyon | Radyasyon |
| -- | Helikobakter pilori |
| -- | Düşük sosyoekonomik düzey |
| -- | Tuzlu ve tütülenmiş yiyeceklerin yüksek alımı |
| -- | Meyve ve sebzelerin düşük tüketimi |
| Obesite | -- |
| Gastroözefagial reflü | -- |

2.8.4. Mide karsinomları klinik

Mide kanserinin insidansının batı ülkelerinden daha yüksek olduğu Japonya ve Kore gibi Doğu Asya ülkelerinde mide kanserinin taranması rutindir ve hastalar semptomatik olmadan tanı alabilmektedir. Semptom geliştiren hastalarda da genel olarak kilo kaybı, disfaji, dispepsi, kusma, erken doyma gibi şikayetler yanı sıra demir eksikliği anemisi bulguları da görülebilmektedir (39). Devamlı karın ağrısı ileri evre karsinomun semptomları arasında yer alır. Ülsere olan tümörler kanama ve hematemezlere neden olabilir. Mide çıkışını tıkayan tümörler kusma ile bulgu verebilir. Anoreksiya ve kilo kaybı gibi sistemik semptomlar ise yaygın hastalık olduğunu düşündürmektedir (10).

2.8.5. Mide karsinomları endoskopi ve görüntüleme

Endoskopi mide tümörü tanısı için oldukça sensitif ve spesifik bir tanı aracıdır. Mukozal yüzeyin renginde, kabartısında ve mimarisinde hafif değişiklikler şeklinde görünüme sahip erken mide kanserleri bile bu yöntemle yakalanabilmektedir (10).

PET-BT ve MR görüntüleme, mide kanseri evrelemesinde rutin olarak kullanılmamakla birlikte, PET-BT'nin lenf nodlarının ve metastatik hastalıkların tespitini kolaylaştırarak evrelemeyi geliştirebileceği bazı çalışmalar ile kanıtlanmıştır. Bununla birlikte, bu testler, özellikle müsinöz tümörleri olan hastalarda, yanlış negatiflik oluşturabileceği için, her zaman bilgilendirici değildir (3).

Japonya'da kitle taraması protokollerinde baryumlu direkt grafi halen kullanılmakta olup, bir anormallik tespit edilirse, sonrasında endoskopi planlanmaktadır. Son zamanlarda serum pepsinojen düzeyi de yüksek riskli popülasyonda tarama amaçlı kullanılmaktadır. Endoskopi ile tanısı konmuş mide kanserlerinde, tedavi kararından önce tümör evrelemesi, karaciğer metastazlarını ve uzak lenf nodu metastazlarını saptamak üzere perkütan ultrason veya bilgisayarlı tomografi de kullanılabilmektedir (10).

2.8.6. Mide karsinomlarının makroskopisi

Mide tümörlerinin makroskopik görünüşleri oldukça farklıdır. Lümene doğru büyüyen polipoid bir tümör ile yassı, ülsera ya da midenin duvarına doğru büyüyen derin invaziv tümör şeklinde karşımıza çıkabilmektedir. Salınan müsinin göreceli miktarına ve ortaya çıkan desmoplastik reaksiyona bağlı olarak etsi, fibröz veya jelatinöz görünüme sahip olabilirler (14).

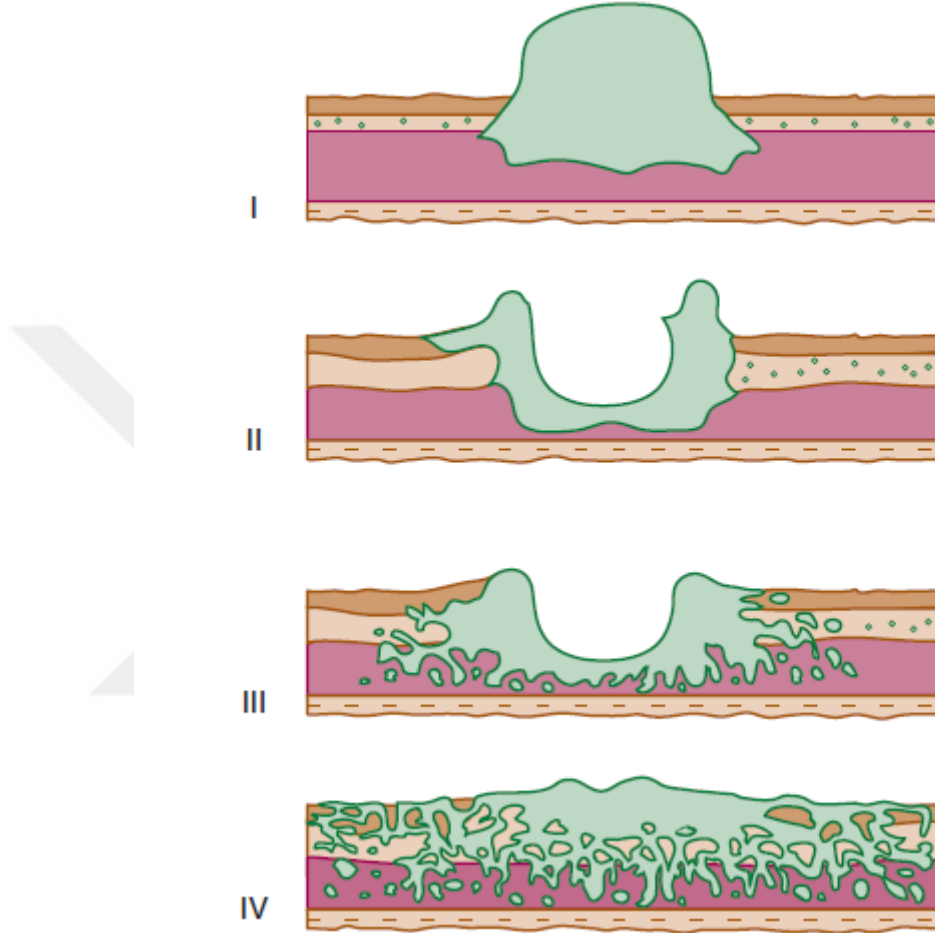
İleri evre mide karsinomunda makroskopik büyüme paternleri Borrmann'a göre sınıflandırılmıştır (Şekil 2.3.):

Tip 1: Lümene polipoid büyümüş karsinomlar

Tip 2: Keskin sınırlara ve yüksek kenar boşluklarına sahip ülseratif karsinomlar

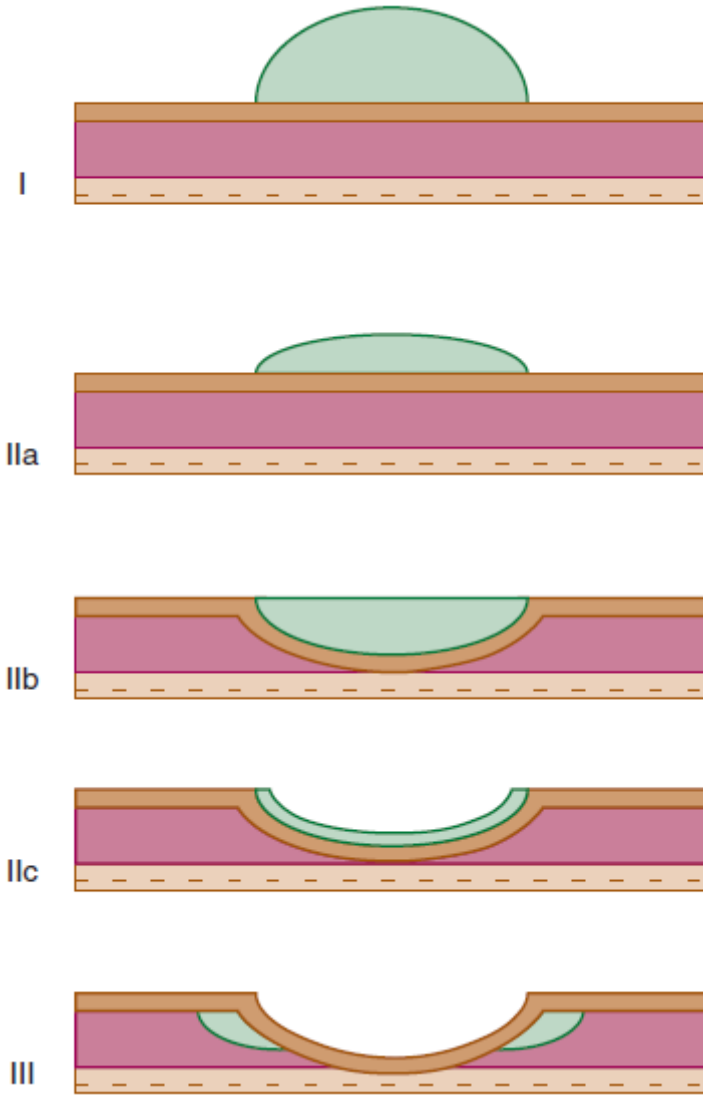
Tip 3: Belirli sınırı olmaksızın, çevre duvara invaze ülsere karsinomlar

Tip 4: Ülserasyonun genellikle belirgin bir özellik olmadığı diffüz infiltratif karsinomlar (40).



Şekil 2.3. Borrmann'a göre makroskopik büyüme paternleri (40).

Erken mide kanserleri de endoskopik olarak 3 farklı gruba ayrılmıştır (Şekil 2.4.); Tip-1 lümeneye doğru hafif protrüde, Tip-2 lümeninde yüzeysel yayılan, Tip-3 lümeniden hafif duvara doğru ilerleyen şekildedir. Tip-2 de kendi içerisinde üçe ayrılmaktadır; Tip-2a lümen yüzeyinden hafif yukarıda, Tip-2b lümen ile aynı seviyede, Tip-2c lümeniden hafif deprese şekilde büyüme paternini göstermektedir (41).



Şekil 2.4. Erken mide kanserleri endoskopik grupları (41)

2.8.7. Mide kansinolarının histopatolojik varyantları

Midenin mezenkimal tümörler ve lenfomalar dışındaki primer malign tümörlerini kansinolar oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2010 sınıflamasına göre kansinolar şu alt başlıklar altında incelenmektedir; adenokarsinom, adenoskuamöz kansinom, medüller kansinom, hepatoid adenokarsinom, skuamöz hücreli kansinom, andiferansiye kansinom, nöroendokrin

karsinom ve mikst adenonöroendokrin karsinomdur. Adenokarsinomlar da papiller, tübüler, müsinöz, kötü diferansiye (taşlı yüzük hücreli) ve mikst adenokarsinom olmak üzere kendi içlerinde alt tiplere ayrılırlar (Çizelge 2.2.) (10).

Ayrıca Lauren Sınıflaması olarak adlandırılan, mide tümörlerinin intestinal ve diffüz tip olarak ayrıldığı bir sınıflama da bulunmaktadır. İntestinal tip tümörler, tübül veya bez yapılarından oluşmuş, sıklıkla intestinal metaplazi ile ilişkili, tümör hücrelerinin adezyon sergilediği histolojik tipdir. Bu tip mide kanseri, çoğunlukla yaşlı erkek hastalarda görülür, mide antrumunu etkiler ve daha uzun bir seyir ile daha iyi prognoza sahiptir. Diffüz tip mide kanserinde ise tümör hücreleri adezyondan yoksundur ve stromayı tek hücreler veya küçük alt gruplar halinde infiltre eder. Bu tip, genç yaştaki hastalarla ilişkilidir ve kadınlarda intestinal tipe göre daha siktir. Genellikle midenin korpusunu etkiler ve intestinal tipe göre daha kötü prognozludur (42, 43).

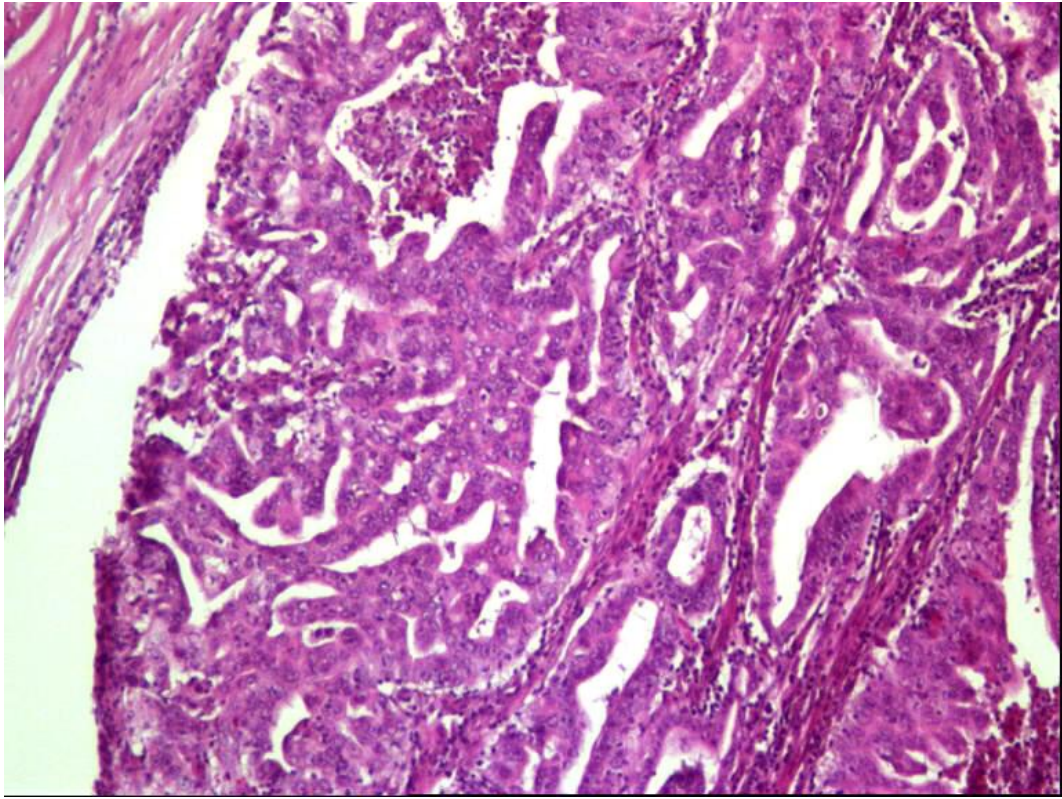
Mide kanserleri için en yaygın DSÖ sınıflaması ve Lauren sınıflaması kullanılsa da daha önceleri farklı sınıflama şekilleri ortaya konmuştur. Ming Sınıflaması lezyonun büyüme paternine dayanır ve infiltratif ya da itici büyüme paternine sahip tümörler olarak iki gruba ayrılırlar. Bu sınıflamada infiltratif tipin tek tek hücrelerden oluştuğu, itici tipin ise intestinal metaplazi sonucu geliştiği savunulmaktadır (11).

1992 yılında Goseki ve arkadaşları mide kanserini 4 gruba ayırmıştır. Grupları oluşturma kriterleri arasında tümörün tübüler yapı oluşturma durumu ve müsin üretme kabiliyeti esas alınmıştır. Gosen sınıflaması ile Lauren ve DSÖ sınıflamaları arasında uyum olduğu, daha sonraki çalışmalarla da ortaya konmuştur (11).

2.8.7.1. Papiller Adenokarsinom

Papiller adenokarsinom gastrik adenokarsinomun nadir bir alt tipi olduğundan, klinikopatolojik özellikleri ve biyolojik davranışı hala bilinmemektedir. Fibromusküler bağ dokusu ile döşeli parmak benzeri yapılara sahip, silindirik veya küboidal hücrelerden oluşan, iyi diferansiye, ekzofitik

büyüme gösteren mide karsinomu olarak tanımlanmaktadır (Şekil 2.5. Bx No: 7900/2009) (44). Nadiren mikropapiller yapılanma alanları gösterebilir. Hücresel atipi derecesi ve mitoz oranı değişkendir (10). Sıklıkla yaşlı insanları etkileme eğilimindedir ve daha sık karaciğer metastazı ve daha yüksek oranda lenf nodu tutulumu ile ilişkilidir. Genellikle mide proksimal bölgesinde yerleşim gösterirler (45). Papiller adenokarsinoma sahip hastalarda tanı anında karaciğer metastazı olmayıp gastrektomi yapılmış olsa bile, daha sonra karaciğer nüksü ile ölüm görülebileceği unutulmamalıdır (46).

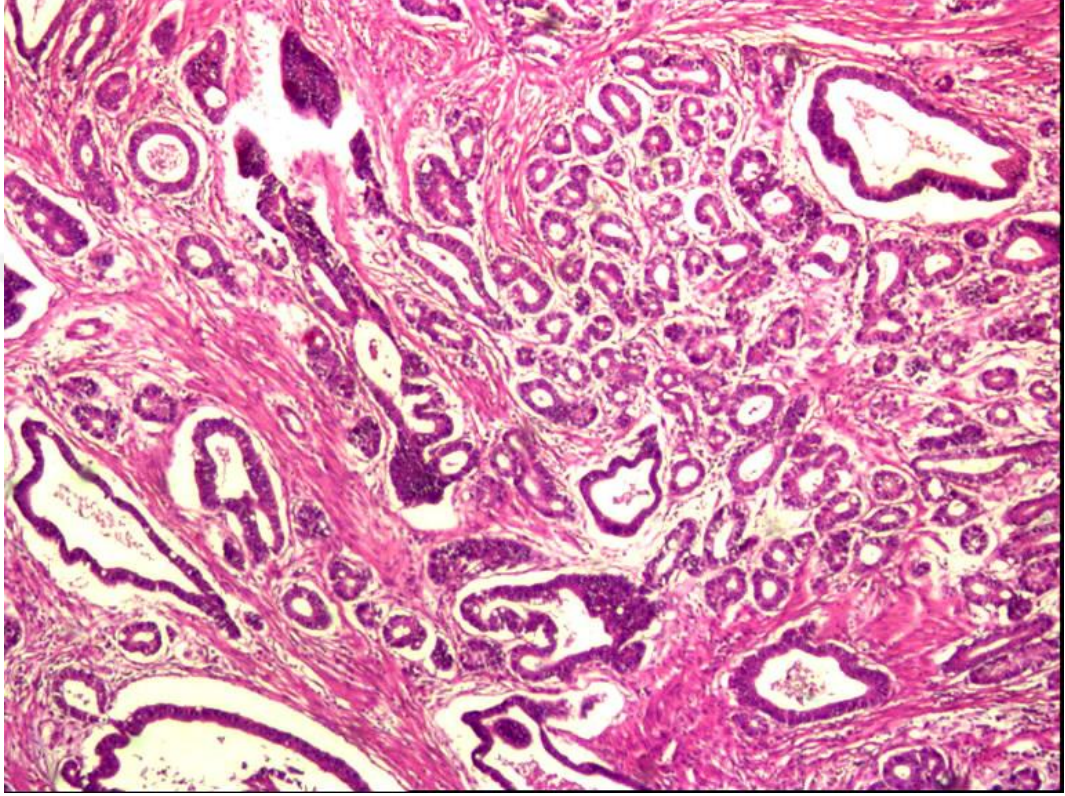


Şekil 2.5. Mide papiller adenokarsinomu (H&Ex100)

2.8.7.2. Tübüler Adenokarsinom

Tübüler adenokarsinom, erken mide karsinomunun en sık görülen histolojik tipidir. Polipoid büyüyen kitleler oluşturmaya eğilimlidir ve histolojik olarak intraluminal mukus, nükleer ve inflamatuvar debriler arasında çeşitli boyutlarda düzensiz, birleşme eğilimi gösteren veya dallanmış tübüller olarak ortaya çıkar

(Şekil 2.6. Bx No: 18755/2007) (45). Tümör hücreleri kolumnar, kübik veya yassı şekilde görülebilir. Hücrelerin sitolojik atipisi hafif veya belirgin olabilir. Az diferansiye tiplerinde, tümör hücreleri bez ya da tübül yapısı yapmaksızın, geniş tabakalar oluştururlar. Bu alt tip ‘solid karsinom’ olarak da adlandırılmaktadır (47).

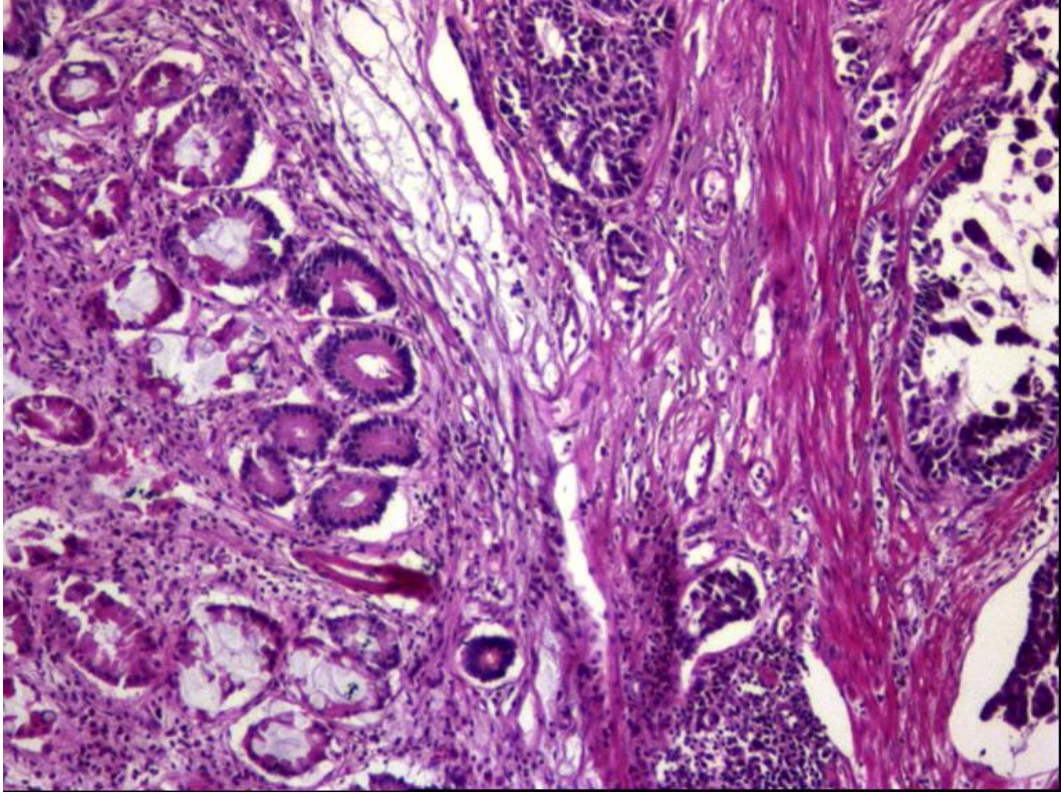


Şekil 2.6. Tübüler mide adenokarsinomu (H&Ex50)

2.8.7.3. Müsinöz adenokarsinom

Müsinöz adenokarsinom, mide karsinomunun % 10'unu oluşturur. Histolojik olarak tümör hacminin en az % 50'sini oluşturan ekstraselüler müsin gölcükleri ile karakterizedir. Tümör hücreleri, bez yapıları ve düzensiz hücre kümeleri oluşturabilir, yer yer de müsin gölcükleri içerisinde yüzen dağınık taşlı yüzük hücreleri dikkati çekebilir (Şekil 2.7. Bx No: 18983/2009) (45). Tümör hücreleri çevresindeki müsinöz stroma Alcien Blue ile pozitif boyanır. Bu

hücrelerin çevresinde desmoplastik stroma dikkat çekicidir. Bu tümörler infiltratif ya da transmural büyüme paterni gösterirler. Çeşitli derecede ülser alanları ve hücre debri birikintileri izlenebilir (48). Müsinöz adenokarsinomlar daha ileri yaş, daha büyük tümör boyutu ve tanı anında daha ileri evre hastalık ile ilişkilidir (49).

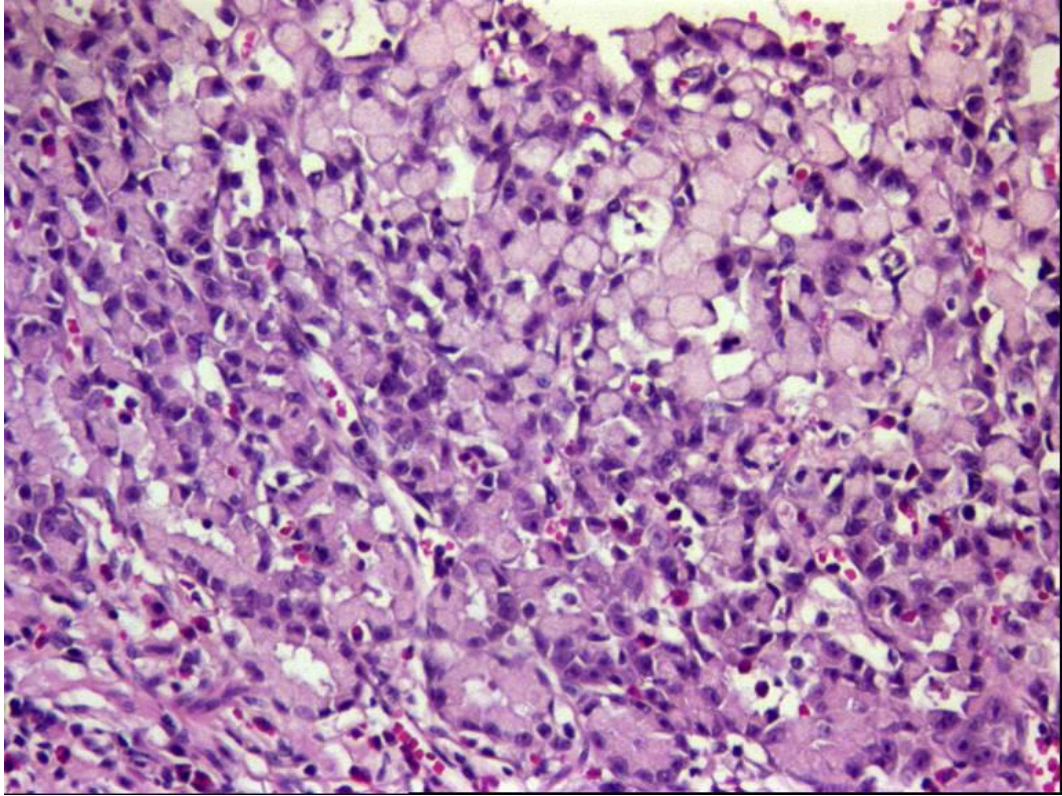


Şekil 2.7. Mide müsinöz adenokarsinomu (H&Ex100)

2.8.7.4. Kötü diferansiye (taşlı yüzük hücreli) adenokarsinom

Daha önceki sınıflamada taşlı yüzük hücreli karsinom olarak sınıflandırılan bu tip, son sınıflamada kötü diferansiye adenokarsinom başlığı altına alınmıştır. Lauren tarafından da diffüz tip mide karsinomları içerisine dahil edilmiştir. İntrasitoplazmik müsin içeren ve nükleusu hilal şeklinde sitoplazma sınırına dayanan hücelere sahip, kötü prognozlu mide adenokarsinom tipidir (Şekil 2.8. Bx No: 18160/2013) (50). Tümör hücreleri tek tek dağılır ya da küçük hücre kümeleri oluştururlar. Sitoplazmanın içindeki müsin, nötral ya da asidik tipte olabilir. Genellikle infiltratif büyüme paterni ve belirgin desmoplazi gösterirler (47). Özellikle antropilorik yerleşimli, seroza tutulumu yapan tümörlerde lenfovasküler

invazyon ve lenf nodu metastaz olasılığı daha sıktır. Ayrıca bu bölgeye yerleşmiş taşlı yüzük hücreli karsinom olguları, serozal yolla duodenumu invaze etme eğilimine sahip oldukları için cerrahi rezeksiyonda bu ihtimal göz önüne alınarak değerlendirilmelidir (45). Taşlı yüzük hücrelerinin izlendiği kötü diferansiye adenokarsinom olguları sıklıkla genç hastalarda ve korpus yerleşimli mide tümörlerinde görülürler (47).



Şekil 2.8. Mide taşlı yüzük hücreli karsinomu (H&Ex200)

Taşlı yüzük hücreleri tümör stroması içerisinde tek tek dağıldığı zaman rutin hemotoksilen incelemede net ayırt edilemeyebilir. Böyle durumlarda immünohistokimyasal sitokeratin boyaları tümörün tanınmasına yardımcı olacaktır. Mukozada bazen tümör hücrelerine benzeyen yalancı taşlı yüzük hücreler olabilir. Ancak bu hücreler bazal membran ile sınırlı olup sağlam bez yapıları içerisinde yer almasıyla tümör hücrelerinden ayırt edilebilir (45).

2.8.7.5. Mikst Adenokarsinom

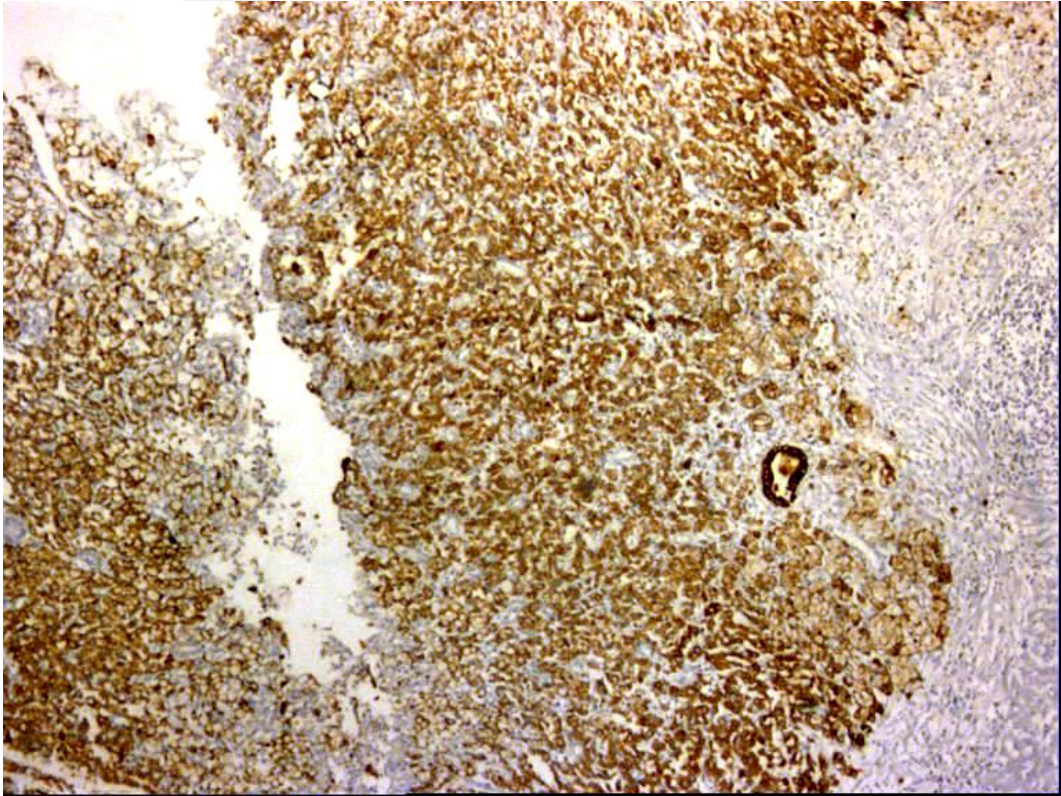
Bu karsinomlar, morfolojik olarak tanımlanabilir tübüler ve papiller yapılanmanın yanı sıra taşlı yüzük hücrelerinin de izlendiği kötü diferansiye alanlar taşımaktadır. Bileşenlerin oranının henüz prognostik önemi net olarak açıklanmış olmasa da raporlarda bu oranlara yer verilmelidir. Çünkü taşlı yüzük hücreli komponentin varlığı kötü prognozla ilişkili olduğu bilinmektedir (10).

Çizelge 2.2. Dünya Sağlık Örgütü 2010 Mide Tümörleri Sınıflaması

| EPİTELYAL TÜMÖRLER | MEZENKİMAL TÜMÖRLER |
|---|---|
| <i>Premalign lezyonlar</i> Adenom İntraepitelyal neoplazi, düşük derece İntraepitelyal neoplazi, yüksek derece | Glomus Tümörü Granüler Hücreli Tümör Leiomyom Pleksiform Fibromiksoma Schwannom İnflamatuvar Myofibroblastik Tümör Gastrointestinal Stromal Tümör Kaposi Sarkomu Leiomyosarkom Sinovial Sarkom |
| <i>Karsinomlar</i> Adenokarsinom Papiller Adenokarsinom Tübüler Adenokarsinom Müsinöz Adenokarsinom Kötü Diferansiye Adenokarsinom Mikst Adenokarsinom Adenoskuamöz Karsinom Medüller Karsinom Hepatoid Karsinom Skvamöz Hücreli Karsinom Andiferansiye Karsinom | |
| <i>Nöroendokrin Neoplaziler</i> Nöroendokrin Tümör (NET) NET G1 (karsinoid) NET G2 Nöroendokrin Karsinom (NEK) Büyük Hücreli NEK Küçük Hücreli NEK Mikst Adenonöroendokrin Karsinom Serotonin Üreten NET Gastrin Üreten NET (Gastrinoma) | LENFOMALAR |
| | SEKONDER TÜMÖRLER |

2.8.8. Histokimyasal ve İmmünohistokimyasal Özellikleri

Mide adenokarsinomlarının çoğunun, özellikle de intestinal tip olanların, sekretuar ürünü histokimyasal müsin karmen ve alcian blue ile pozitif boyanırlar. İmmünohistokimyasal olarak ise müsin tipleri farklılık göstermektedir ve şu şekildedir; intestinal tip MUC1, diffüz tip MUC5AC, müsinöz tip MUC2, sınıflandırılmayan tip ise MUC5B ekspresyonu gösterir. Mide adenokarsinomları genel olarak keratin, EMA ve CEA ile pozitiflerdir. Keratin pozitifliği değişkenlik gösterir ve CK 7 (Şekil 2.9. Bx No: 16664/2011) olguların yaklaşık % 70'inde pozitif olurken, CK 20 yaklaşık % 20'sinde pozitifdir (14, 51). Günlük pratikte kullanılmamakla birlikte, Pepsinojen-I, Pepsinojen-II ve Kimosin gibi gastrik proteazlar, tümörün mide kaynaklı olduğunun gösterilmesinde önerilmiştir (47).



Şekil 2.9. Mide adenokarsinomu, immunohistokimyasal CK 7 pozitifliği (x50)

2.8.9. Moleküler ve Genetik Özellikler

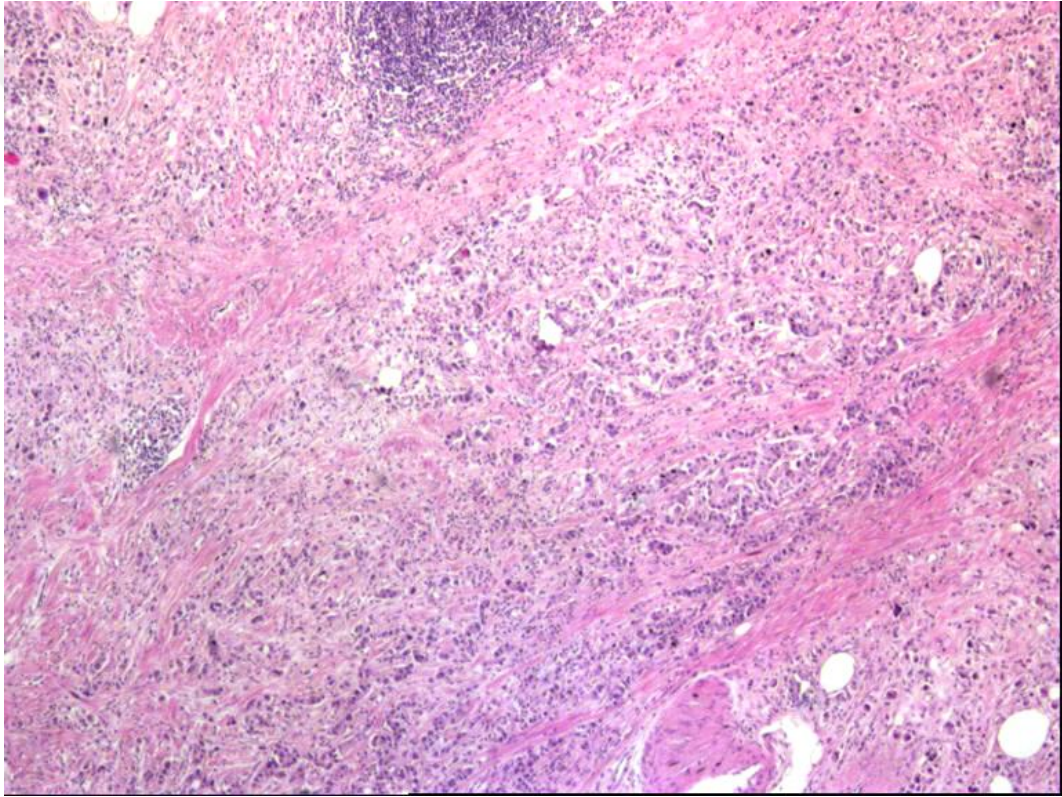
Mide adenokarsinomu, çevresel koşulların (HP enfeksiyonu) ve genetik ve epigenetik anormalliklerin, onkogenleri, tümör baskılayıcı genleri ve DNA yanlış eşleşme tamir genlerini etkileyen değişikliklerin bir sonucu olarak gelişir. Genetik değişiklikler, hücresel proliferasyon, adhezyon, diferansiasyon, sinyal iletimi, telomeraz aktivitesi ve DNA onarımının bozulması ile sonuçlanır. Rapor edilen genetik değişikliklerin çoğu hem intestinal tip hem de diffüz tip mide kanserlerinde gözlenmesine rağmen, bu iki tümör tipinde farklı genetik yolların kullanıldığı görülmüştür (51).

Mide kanseri için artmış riskler en çok Lynch sendromu, Li-Fraumeni sendromu, Peutz-Jeghers sendromu ve Juvenil polipozis sendromunda bulunur. Lynch sendromu en yaygın kalıtsal gastrointestinal kanser sendromudur ve DNA uyumsuzluğu onarım genlerinin germline delesyonlarından kaynaklanır. Lynch sendromlu bireylerde mide kanseri, ürotelyal kanser, ince bağırsak kanseri, pankreatik kanser, hepatobilier kanser dahil olmak üzere geniş bir malignite dizisi için yaşam boyu artmış risk olmasına rağmen, en yaygın kolorektal, endometriyal ve over kanseri görülmektedir. Li-Fraumeni sendromu otozomal dominant kalıtılan, mide kanseri yanında akciğer ve meme kanseri ile yumuşak doku sarkomları için risk faktörü olarak görülen bir sendrom türüdür. Peutz-Jeghers sendromu, özellikle ince bağırsakta olmak üzere midede de hamartomatöz poliplerin görüldüğü otozomal dominant geçiş gösteren bir sendromdur. Bu poliplerin yanı sıra mide, meme, kolorektal, pankreas, akciğer, ince bağırsak, over ve testis kanserleri için yaşam boyu artmış riske sahiptirler. Juvenil polipozis sendromu ise gastrointestinal sistemin yaygın hamartomatöz polipleri ile karakterize bir diğer nadir, otozomal dominant sendromdur. Bu hastalarda kolorektal, mide ve duodenum kanseri gelişim riski daha fazla izlenmektedir (52).

2.8.10. Mide Karsinomlarında Derece ve Evre

Mide adenokarsinomları mikroskopik olarak glandüler görünümüne göre iyi, orta, az diferansiye veya düşük grade'li (iyi ve orta derecede diferansiye tümörler) ve yüksek grade'li (az derecede diferansiye tümörler) olarak

derecelendirilir. Ancak bu derecelendirme sistemi esas olarak tübüler ve papiller tip adenokarsinomlarda kullanılır. Diğer tip mide karsinomları derecelendirilmez. İyi diferansiye tip, iyi biçimlenmiş bezlere sahip, sıklıkla metaplastik bağırsak epiteline benzeyen hücrelerden oluşmuş bir adenokarsinomdur. Kötü diferansiye tip, oldukça düzensiz ve zorlukla seçilebilen bez yapılarından oluşan, yer yer tek izole hücre şeklinde veya müsin sekresyonları içerisinde k uk ya da büyük kümeler oluşturmuş asiner yapılara sahip adenokarsinomdur (şekil 2.10. Bx No: 27631/2012). Orta diferansiye tip ise iyi diferansiye ve kötü diferansiye arasında histolojik görünüme sahip bir adenokarsinomdur (10).



şekil 2.10. Kötü diferansiye mide adenokarsinomu (H&E, 50)

Mide tümörlerinde hangi evreleme sistemini kullanacağımız tümörün midedeki lokalizasyonuna bağlıdır. Eğer tümör  zefagogastrik bileşkede ya da  zefagogastrik bileşkeye 2 cm ve daha altında uzaklıktaki kardia bölgesinde yerleşmiş ise, ösefagus kanser protokolündeki kriterler dikkate alınmalıdır. Ancak tümör  zefagogastrik bileşkeyi içermekle birlikte, buradan 2 cm'den daha fazla distale doğru yerleşim gösteriyorsa mide kanser protokolüne göre evrelendirme

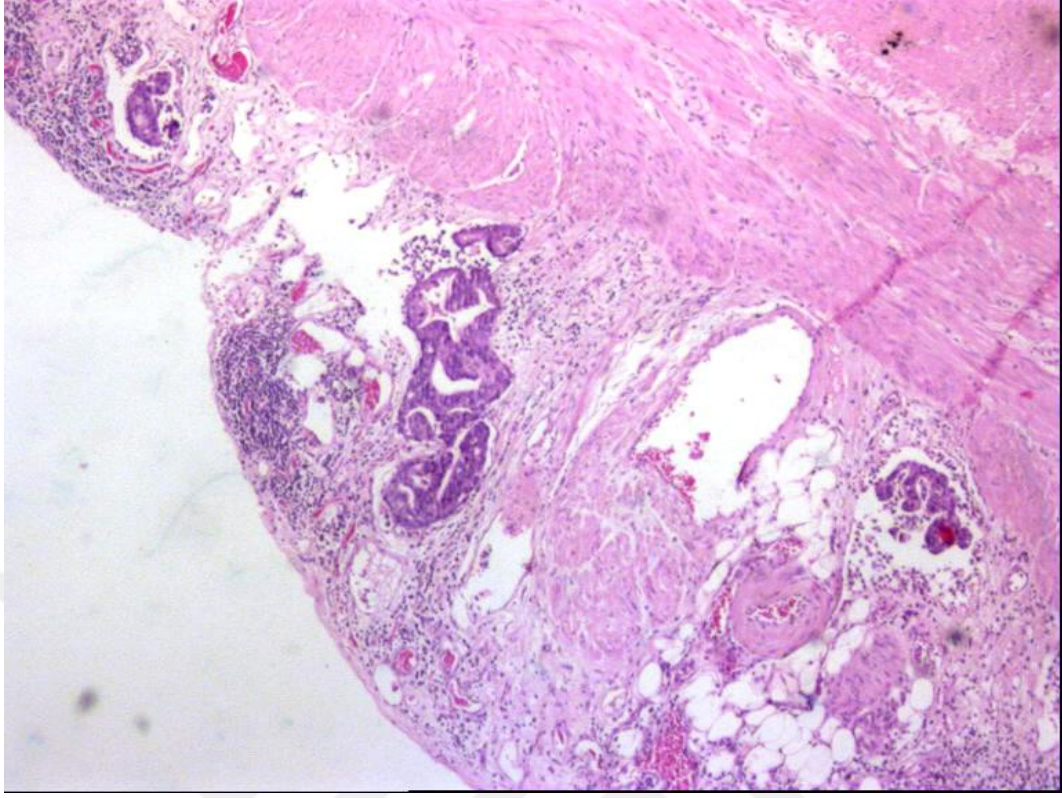
yapılacaktır. Özefagogastrik bileşke ile ilişki göstermeyen kardia tümörleri ise yine mide kanser protokolüne göre değerlendirilecektir (15).

Günümüzde, mide kanseri için en yaygın kullanılan evreleme sistemi olan tümör-nod-metastaz (TNM) evreleme sistemi, hem Japon Gastrik Kanser Birliği'nde (JGCA) hem de Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) tarafından, sadece prognostik farka ilişkin ayrımcı gücü nedeniyle değil, aynı zamanda öngörü doğruluğu nedeniyle de kullanılan bir evreleme sistemidir (53).

pT kategorisi patolojik evreleme sisteminde, esas olarak, mide rezeksiyonu sonrası tümör invazyon derinliği esas alınarak yapılır. pT1 evresi submukozaya kadar invaziv tümörler, pT2 evresi muskularis propria invazyonu, pT3 evresi ise seroza invazyonu olup serozayı aşmamış tümörler için kullanılır (Şekil 2.11.). pT4 evresi ise serozayı aşmış visseral peritona ve diğer organlara yayılan tümörleri ifade etmekle birlikte kendi içinde alt gruplara ayrılır (Çizelge 2.3. Bx No: 12018/2013) (15, 54).

Çizelge 2.3. Mide tümörleri T evreleme kriterleri

| T Evresi | T Kriterleri |
|----------|--|
| TX | Primer tümör değerlendirilemez |
| T0 | Primer tümör kanıtı yok |
| Tis | Karsinoma in situ (Lamina propria invazyonu olmayan intraepitelyal tümör) |
| T1 | Tümör lamina propria, muskularis mukoza veya submukoza invaze olur |
| T1a | Tümör lamina propria veya muskularis mukozayı invaze eder |
| T1b | Tümör submukozayı invaze eder |
| T2 | Tümör muskularis propria'yı invaze eder |
| T3 | Tümör, visseral peritonun veya komşu yapıların invazyonu olmaksızın, subserozal bağ dokusunu invaze eder. Ayrıca bu yapıları örten visseral peritonun perforasyonu olmaksızın gastrokolik veya gastrohepatik ligamentlere veya omentuma uzanımları içerir. |
| T4 | Tümör seroza (visseral periton) veya bitişik yapıları invaze eder. |
| T4a | Tümör seroza (visseral periton) invazyonu |
| T4b | Tümör, dalak, transvers kolon, karaciğer, diyafram, pankreas, karın duvarı, adrenal, böbrek, ince bağırsak ve retroperiton gibi bitişik yapıları invaze eder. |



Şekil 2.11. pT3 evresinde mide adenokarsinomu, seroza invazyonu

pN kategorisi, metastatik bölgesel lenf nodlarının sayısına göre gruplara ayrılmaktadır. 1 ya da 2 metastatik lenf nodülünün varlığı pN1, 3 ve 6 dahil arası metastatik lenf nodülünün varlığı pN2, 7 ve üzeri metastatik lenf nodülünün varlığı ise N3 kategorisine girmektedir (Çizelge 2.4.) (15). Japon evreleme sistemi bu sayıları göz önüne almakla birlikte, lenf nodları yerleştikleri yerlere göre ayrıntılı olarak sınıflandırılıp gruplara ayrılır ve grupların tutulumuna göre pN evrelemesi yapılır (55). Bunun için 16 farklı anatomik lenf nodu istasyonu tanımlanmış ve bu istasyonlar D1, D2, D3 ve D4 olarak gruplandırılıp klinik evreye göre cerrahi rezeksiyona olanak sağlanmıştır (56).

AJCC Kanser Evreleme 8. baskısında, mide tümörüne komşu subserosal yağ dokuda yer alan, rezidüel lenf nodu kanıtının olmadığı tümör depositleri de metastatik lenf nodülü olarak kabul edilmektedir. Bu tanımlamada tümör depositinin şekli, çevresi ve büyüklüğü dikkate alınmaz (15)

Çizelge 2.4. Mide tümörleri pN evreleme kriterleri

| N Kategorisi | N Kriterleri |
|--------------|--|
| NX | Bölgesel lenf nodu değerlendirilemez |
| N0 | Metastatik bölgesel lenf nodu yok |
| N1 | 1 ya da 2 bölgesel lenf nodunda metastaz |
| N2 | 3'ten 6'ya kadar bölgesel lenf nodunda metastaz |
| N3 | 7 ya da daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz |
| N3a | 7'den 15'e kadar bölgesel lenf nodunda metastaz |
| N3b | 16 ya da daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz |

Bununla birlikte, hem AJCC hem de JGCA'de, pN evrelemesini yeterli ve doğru yapmak için en az 15 lenf nodunu incelemek gerekir ki bu klinik uygulamada kullanımını sınırlandırmıştır. Bu yüzden sayıdan bağımsız olarak cerrahi olarak çıkarılan lenf nodlarındaki metastatik lenf nodunun tüm lenf nodlarına oranı üzerinden yapılan hesaplama, 15'ten az lenf nodu diseksiyonu varlığında, evreleme için alternatif bir yöntem olarak sunulmuştur (53).

Japon mide kanseri tedavi rehberlerinde lenf nodu diseksiyonunun genişliği, tümörün cerrahi öncesi klinik evrelemesine göre yapılmaktadır. Farklı anatomik lokalizasyondaki lenf nodları, tümörün klinik evresine oranla genişletilerek yapılsa da patolojik evrede yine ana kriter, diseke edilen lenf nodu sayısının en az 15 olmasıdır (55).

pM metastatik hastalığı tanımlamaktadır. Bu tanım, cerrahi rezeksiyon örneğindeki uzak nodal istasyonlarında tanımlanan tümörü ve peritoneal yıkama veya implantlarda malign hücreleri gösteren, peritonun da içinde yer aldığı diğer organlardan elde edilen doku örneklerini içerir (Çizelge 2.5.) (15).

Çizelge 2.5. Mide tümörleri pM evreleme kriteri

| M Evresi | M Kriteri |
|----------|-------------------|
| M0 | Uzak metastaz yok |
| M1 | Uzak metastaz var |

Tümörün patolojik evresi bu kriterlerin farklı birlikteliğine göre 4 evreye ayrılmaktadır (Çizelge 2.6.) (15, 54).

Çizelge 2.6. Mide tümörleri evreleri (pTNM)

| Tümör Evresi | T | N | M |
|--------------|----------------|----------------|----|
| 0 | Tis | N0 | M0 |
| IA | T1 | N0 | M0 |
| IB | T1 | N1 | M0 |
| IB | T2 | N0 | M0 |
| IIA | T1 | N2 | M0 |
| IIA | T2 | N1 | M0 |
| IIA | T3 | N0 | M0 |
| IIB | T1 | N3a | M0 |
| IIB | T2 | N2 | M0 |
| IIB | T3 | N1 | M0 |
| IIB | T4a | N0 | M0 |
| IIIA | T2 | N3a | M0 |
| IIIA | T3 | N2 | M0 |
| IIIA | T4a | N1 | M0 |
| IIIA | T4a | N2 | M0 |
| IIIA | T4b | N0 | M0 |
| IIIB | T1 | N3b | M0 |
| IIIB | T2 | N3b | M0 |
| IIIB | T3 | N3a | M0 |
| IIIB | T4a | N3a | M0 |
| IIIB | T4b | N1 | M0 |
| IIIB | T4b | N2 | M0 |
| IIIC | T3 | N3b | M0 |
| IIIC | T4a | N3b | M0 |
| IIIC | T4b | N3a | M0 |
| IIIC | T4b | N3b | M0 |
| IV | Herhangi bir T | Herhangi bir N | M1 |

2.8.11. Yayılım ve Metastaz

Midenin distal karsinomları büyük oranda duodenumu, proksimal mide karsinomları da sıklıkla özefagusu invaze ederler. Özellikle infiltratif paternli tümörlerde serozal yayılım sıktır. Lokal olarak omentum, kolon, pankreas ve dalağa invaze olabilirler. Midenin zengin lenfatik pleksusu sıklıkla tutulur ve buradan perigastrik, periaortik ve çölyak lenf nodlarına yayılabilir. Ancak cerrahinin niteliğine ve histolojik kesitlerin immünohistokimyasal olarak değerlendirilip değerlendirilmemesine göre saptanabilir lenf nodu metastaz sıklığı değişebilmektedir. Uzak metastazın en sık bölgesi sıklıkla karaciğer olmakla

birlikte periton, akciğer, böbrek üstü bezi ve overler de uzak metastazın görüldüğü yerlerdir. Diffüz tip gastrik karsinom intestinal tipe göre daha geniş yayılım paterni gösterir (14).

2.8.12. Tedavi

Mide kanseri genellikle uzun bir süre asemptomatik kaldığı için genellikle ileri evrede tanı alır. Ancak insidansının yüksek olduğu Doğu Asya ülkelerinde aktif tarama programlarına bağlı olarak daha erken saptanabilmektedir. Böylece artan insidansa rağmen, Asya mide kanseri hastaları, Batılı hastalara göre daha iyi bir prognoza sahiptir. Genişlemiş lenf nodülü diseksiyonu ile rezeksiyon halen ilk tercih edilen bir yöntemdir (57). Erken mide kanserleri için agresif rezeksiyona karşı, endoskopik submukozal rezeksiyon tedavi seçenekleri arasında yerini almaktadır. Endoskopik rezeksiyonun uygulanabilmesi için tümör boyutu 2 cm veya daha az olmalı, ülser olmamalı, mukozada sınırlı bir tümör olmalı ve tümörün histolojik tipi iyi veya orta derecede diferansiye tübüler adenokarsinom olmalıdır. Bu özelliklere sahip olgularda endoskopik rezeksiyon, yaşam kalitesinin artırılmasında alternatif bir seçenektir (58). Kemoterapi ve adjuvan kemoterapinin yanı sıra kemoradyoterapi de mide kanseri tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak birinin diğeri üzerindeki net bir üstünlüğü ortaya çıkmamıştır, yalnızca cerrahi müdahale hayatta kalmada % 15'lik bir kazanca katkıda bulunmuştur. Radikal olarak rezeke edilen mide kanseri hastalarının yarısından fazlası da lokal olarak veya uzak metastazlarla nüks edebilmektedir. İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) pozitif hastalarda trastuzumab ilavesiyle, sisplatin ve floropirimidin bazlı kemoterapi, kemoterapiye uygun evre IV hastalarda yaygın olarak kullanılan bir tedavidir. Biyolojik tedaviler de mide kanserinin tedavisinde yeni araştırma alanları arasındadır (57).

2.8.13. Mide Karsinomlarında Prognostik Faktörler

Prognoz aşağıda sıralanan klinik ve patolojik parametreler ile ilişkilidir.

- İleri yaş, mide karsinomu olgularında tek başına kötü prognoz ile ilişkilidir. Genç hastalarda daha düşük komorbidite insidansı ve daha az postoperatif komplikasyon insidansının olması bu ilişkiyi açıklamaktadır. Ancak genç yaş grubunda görülen mide karsinomlarının çoğunlukla kötü diferansiye histolojik tipe sahip olması ve daha fazla lenf nodu metastazı yapması nedeniyle, parametreler birlikte değerlendirildiğinde, genç yaşın kötü prognoz ile ilişkilendirildiği çalışmalar da mevcuttur (59).
- Östrojen hormonunun koruyucu etkisine bağlı olarak, mide karsinomu olguları erkeklerde daha sık görülse de kadınlar daha kötü prognoza sahiptir. Bu durum kadınlarda taşlı yüzük hücreli tip karsinomun daha sık oluşuna ve daha agresif bir tümöre sahip olmaları ile ilişkilendirilmiştir (60).
- Tümör evresi, diğer çoğu tümörlerde olduğu gibi prognozu belirlemede en büyük öneme sahiptir. Tümör evresi arttıkça prognoz kötüleşir, sağkalım süresi azalır.
- Evreyi etkileyen en önemli özelliklerden biri invazyon derinliğidir. İnvazyon derinliği arttıkça metastaz olasılığı da artmaktadır. Ayrıca serozaya ulaşmış tümörlerde peritoneal yayılım oldukça sıktır ve bu hastalarda sağ kalım daha düşük bulunmuştur (14, 61).
- Metastatik lenf nodu sayısına dayalı hesaplanan pN evresi arttıkça mide kanseri olgularının prognozlarında kötüleşme görülmüştür. İleri evre olgularda beklenen metastatik lenf nodu oranı da daha fazladır. Ancak invazyon derinliği mukozada sınırlı erken evre mide kanserlerinde de lenf nodu metastazı görülebilmektedir. Bu tümörlerde lenf nodu metastazının derecesi ile tümörün submukozadaki genişliği arasında bir ilişki bulunmuştur. Ayrıca bu tümörlerde izlenen lenfatik invazyon, ilerleyen zamanlarda lenf nodu metastazı için öncül kabul edilmiştir (62).
- Tümörün histolojik tipi prognozu belirlemede önemlidir. Taşlı yüzük hücrelerinin izlendiği kötü diferansiye adenokarsinom ve müsinöz adenokarsinomun prognozu papiller ve tübüler adenokarsinoma göre daha

kötüdür. Mikst adenokarsinomda da prognozu belirleyen, kötü diferansiye tümör komponentinin diğer alanlara oranıdır (10, 63).

- Diffüz infiltrasyon azalmış sağ kalım ile ilişkili iken, itici ya da ekspansif büyüme iyi prognozu göstermektedir (64).
- Multifokal mide kanseri hastalarının prognozu, tek fokal mide kanseri hastalarına benzer şekilde tümör boyutu, sinir invazyonu, vasküler invazyon, tümör invazyonu derinliği, lenfatik metastaz ve pTNM evrelemesi ile ilişkilidir. Bazı çalışmalar ile gösterilmiştir ki farklı klinikopatolojik koşullar altında 5 yıllık sağ kalım oranı, multifokal ile tek fokal mide kanserleri arasında anlamlı bir fark oluşturmamıştır. Hatta multifokal mide kanseri hastalarının, daha erken tanıya gitmesinden dolayı, daha erken evrede yakalanarak avantajlı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (65).
- Tümörün midedeki yerleşim yeri de prognoz için önemlidir. Distal bölge yerleşimli mide kanseri olguları, kardial, fundus ve özefagogastrik bölge yerleşimli mide kanseri olgularından daha uzun yaşam süresine sahip olduğu gösterilmiştir (14).
- Tümör boyutu, pTNM evreleme sisteminde pT parametresi için bir kriter olmasa da bağımsız bir prognostik faktördür. Tümör boyutu arttıkça prognozda kötüleşme dikkat çekicidir. Bu kriterin, tedavi öncesi görüntüleme yöntemleri ile tespit edilebilmesinin kolaylığından dolayı, tedavinin sekillendirilmesinde de kullanılması önemini artırmaktadır (66).
- Tümör depozitleri, kanser evreleme sisteminin son baskısında metastatik lenf nodülü olarak kabul edilmiştir ve varlığı peritonitis karsinomatosa ve artmış peritoneal nüks ile ilişkilendirilmiştir (67).
- Perinöral invazyon (PNI), ileri evre mide kanseri olguları ile ilişkilidir ve varlığı kötü prognozu işaret etmektedir. Mide kanserinde küratif cerrahi rezeksiyon sonrası kötü prognoz riski yüksek olan hastaların saptanmasında ve daha agresif adjuvan tedaviye rehberlik etmede yardımcı olabileceği düşünüldüğünde, yararlı bir prognostik faktördür (68).
- Düşük bir Natural Killer (NK) hücre infiltrasyonu ve düşük lenfosit infiltrasyonu olan mide kanseri hastaları daha kötü prognoza sahiptir. Bu

hastaların hastalık nüksü açısından daha büyük risk altında olmalarından dolayı, yoğun postoperatif takip gerekebilmektedir (69).

- Subtotal gastrektomi, özellikle distal midede yer alan kanserler için tercih edilmektedir ve total gastrektomiden daha iyi bir yaşam kalitesi sağlar. Subtotal gastrektomide cerrahi mortalitenin daha düşük ve 5 yıllık sağ kalımın daha iyi olduğu gösterilmiştir (70). Ayrıca laparoskopik gastrektomi azalmış morbidite ve adjuvan tedavi alma olasılığının artması ile ilişkili olup açık ameliyata göre daha iyi prognoza sahiptir (71).
- Rezeksiyon sonrası tümör pozitif cerrahi sınıra sahip olmak, lokal nüks olasılığını artırarak kötü prognoz ile ilişkilidir. Ancak Evre III ve IV hastalardaki sağ kalım, lokal nüksten daha çok peritoneal ve uzak nüks ile ilişkili olduğu için, tümör pozitif ya da negatif cerrahi sınırın, hasta sağkalımı üzerinde anlamlı bir fark oluşturmadığı da bildirilmiştir (72).
- Mide kanserli hastalarda HER2 aşırı ekspresyonu daha kötü prognozla ve daha agresif bir hastalıkla ilişkilidir. Ayrıca intestinal tip mide kanseri olgularında, diffüz tipe göre, daha sık HER2 aşırı ekspresyonu tespit edilmiştir (73).
- İmmünohistokimyasal olarak saptanan p53'ün anormal aşırı ekspresyonunun mide kanserinde kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de kullanılması, tedavi yoğunluğunun belirlenmesinde de yardımcı olacaktır (74).
- Yüksek Ki-67 ekspresyonu, mide kanseri hastalarında kötü prognoz ile ilişkilidir (75).
- Siklin bağımlı kinaz inhibitörü olan p27'nin immünohistokimyasal olarak saptanması, kötü prognoz ile ilişkili olup azalmış sağ kalımı göstermektedir. Ayrıca bu ekspresyonun varlığı lenf nodu metastazı olasılığı ile ilişkili bulunmuştur ve cerrahi öncesi saptanması daha geniş lenf nodu diseksiyonunun yapılmasını öngörecektir (76).
- İmmünohistokimyasal olarak artmış Katepsin D düzeyi, azalmış sağ kalım ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca Katepsin B ve L'nin artmış ekspresyonu da tümörün daha invaziv ve daha metastatik olabileceğini göstermektedir (14).

- C-reaktif protein/Albumin oranı, tümör progresyoun ile doğru orantılı bir parametredir. Cerrahi öncesi yüksek riskli hasta grubunun belirlenmesinde kolaylığı ve ucuzluğu ile kullanışlı bir prognostik faktördür (77).
- Ebstein Barr Virüsü (EBV), immün yanıt ile ilişkili yollardaki önemli hücresel faktörleri belirgin şekilde artırmasıyla ilişkili olarak, EBV negatif mide kanserlerine göre, EBV pozitif mide kanserlerinin prognozunun daha iyi olduğu gösterilmiştir (78).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Etik Kurulu'nun 13.07.2017 tarih ve 70904504/257 sayılı onayı ile yapılmıştır.

3.1. Çalışma Grubunun Tanımlanması

1 Ocak 2004 – 31 Aralık 2013 tarihleri arasında 10 yıllık sürede mide tümörü nedeniyle opere olup, Akdeniz Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda patoloji raporu yazılan hastaların geriye dönük olarak taranarak, mide adenokarsinom tanısı bulunan 221 vaka çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2. Histomorfolojik Değerlendirme

Retrospektif olarak H&E boyalı preparatlarda adenokarsinom tanısı almış olgular incelemeye alındı. Hasta dosyalarından yaş, cinsiyet, lezyonun lokalizasyonu ve yaşam takipleri tespit edildi. H&E preparatlar tekrar incelenerek lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, invazyon derinliği, reaktif lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodu sayısı gibi parametreler tekrar değerlendirildi. Tanı anında uzak organ metastazı varlığı, patolojik ya da radyolojik tanı olmasına göre gruplanıp, esas olarak patolojik tanısı bulunanlar bu gruba dahil edildi. pTNM evrelemesi, AJCC 8. baskı kriterleri göz önüne alınarak güncel evre hesaplaması yapıldı ve kriterlerin karşılaştırılmasında bu güncel evre baz alındı. Ayrıca immünohistokimyasal olarak Cerb-B2 çalışılan vakalar kendi içinde gruplandırılıp, pozitiflik durumuna ve derecesine göre prognostik olarak değerlendirildi.

Hastaların yaşam takipleri MEDİ-PİS ve MİA-MED programı üzerinden taranarak kaydedildi. Yaşam takiplerine hasta elektronik sistem kaydı üzerinden ulaşılamayan hastaların ölüm-yaşam durumu, Ölüm Bildirim Sistemi üzerinden taranarak, hayatını kaybetmiş hastaların ölüm tarihlerine ulaşıldı.

3.3. Yeni N Kategorisinin Oluşturulması

Metastatik lenf nodlarının diseke edilen lenf nodlarına oranı hesaplanarak yeni N kategorisi için üç ana grup oluşturuldu ve yeni N kategorisine göre tekrardan patolojik tümör evresi hesaplandı.

Metastatik lenf nodu oranı (MLNO), incelenen toplam lenf nodu sayısına bölünen metastatik lenf nodu sayısı olarak tanımlanır. Buna göre dört ana grup tanımlanmıştır ve grup sınır değerleri aşağıdaki gibi hesaplanmıştır:

- Grup 1 (yN0) → MLNO : % 0
- Grup 2 (yN1) → MLNO : % 1 - % 9
- Grup 3 (yN2) → MLNO : \geq % 10 ile \leq % 25
- Grup 4 (yN3) → MLNO : $>$ 25

Bu gruplandırmanın sınır değerleri MLNO'na göre evrelemenin, lenf nodu sayısından bağımsız olarak sağ kalımı anlamlı olarak etkilediği Zhang ve arkadaşları, Sianesi ve arkadaşları, Xu ve arkadaşları, Sakcak ve arkadaşları, Feng ve arkadaşlarının çalışmalarındaki değerler göz önüne alınarak kullanılmıştır.

MLNO'na bağlı genel sağ kalım hesaplaması çalışmaya dahil edilen toplam hasta sayısı ile yapılmakla birlikte, ayrıca diseke edilen toplam lenf nodu sayısı 15 ve üzeri ile 15'ten az olan hastalar ayrı gruplandırılmıştır ve her ne kadar metastatik lenf nodu oranına göre evreleme yapılmış olsa da cerrahi olarak rezeke edilen lenf nodu sayısının sağ kalımı tahmin etmedeki yeri istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Mide adenokarsinomu prognozu üzerine etkili olan hasta demografik ve histopatolojik özellikleri ayrı ayrı değişken olarak ele alınıp Kaplan Meier analizi ile sağ kalım ilişkisi incelendi. Sağ kalım ile anlamlı ilişkiye sahip parametreler Cox regresyon analizi ile karşılaştırılarak bağımsız prognostik faktörler araştırıldı. Modelde Backward LR metodu uygulandı. Daha sonra lenf nodu sayısına göre gruplandırılan ve MLNO ile oluşturulan yeni N evresi üzerinden hesaplanan

evreler, mevcut evreleriyle eşleştirilip genel sağ kalım homojenliği log rank testi kullanılarak değerlendirildi.

Tüm istatistiksel analizlerde p değerinin 0.05'in altında olması anlamlı olarak kabul edildi.

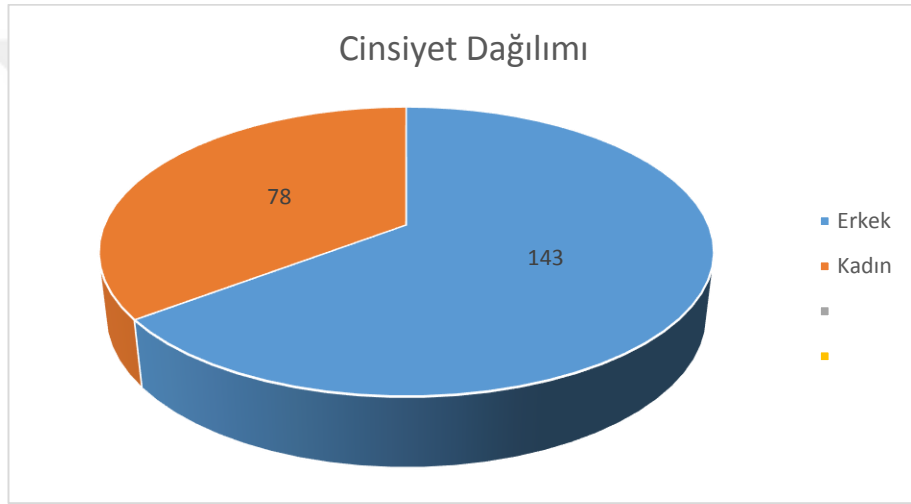


4. BULGULAR

4.1. Hastaların Klinik Özellikleri

Çalışmaya 10 yıllık sürede gastrektomi sonrası mide adenokarsinomu tanısı alan 221 vaka dahil edilmiştir.

Vakaların 143 (% 64.7)'ü erkek, 78 (% 35.3)'i kadındı. Şekil 4.1.de görüldüğü üzere erkeklerin kadınlara oranı 1.83'tür. Yaş aralığı 29 ile 88 arasında değişmekte ve hastaların yaş ortalaması 62'dir. (Çizelge 4.1.)



Şekil 4.1. Mide adenokarsinomlu olguların cinsiyet dağılımı

Çizelge 4.1. Mide adenokarsinomlu olguların yaş ve cinsiyet dağılımı

| Hastaların Klinik Özellikleri | Sayı | Yüzde |
|-------------------------------|--|-------|
| Cinsiyet | | |
| Erkek | 143 | 64,7 |
| Kadın | 78 | 35,3 |
| Yaş (yıl) | Ort±SS: 62±12, Ortanca: 62 En Küçük: 29 En Büyük: 88 | |

4.2. Histopatolojik Özellikler

Adenokarsinom tanılı olguları histolojik tiplere göre sınıflandırdığımızda 104 (% 47.1)'ü tübüler, 8 (% 3.6)'i papiller, 33 (% 14.9)'ü müsinöz, 68 (% 30.8)'i kötü diferansiye taşlı yüzük hücreli ve 8 (% 3.6)'i mikst alt tip de adenokarsinomdur (Çizelge 4.2.).

Olgular iyi, orta ve kötü diferansiye olarak gruplandırıldığında 34 (% 15.4)'ü iyi derece diferansiye, 69 (% 31.2)'u orta derece diferansiye, 118 (% 53.4)'i kötü derece diferansiye olarak bulunmuştur (Çizelge 4.2.).

Tümör boyutunu 5 cm ve altı ile 5 cm üzeri olanlar olarak iki gruba ayırdığımızda olguların 135 (% 61.1)'i 0-5 cm boyutunda olup küçük boyutlu tümörler grubundadır. 86 (% 38.9)'sı ise 5 cm üzerinde olup büyük boyutlu tümörler grubuna dahil olmuştur (Çizelge 4.2.).

Çizelge 4.2. Tümörlerin histolojik tip, diferansiyasyon derecesi ve tümör boyutuna göre dağılımı

| Histolojik Tip | Sayı | Yüzde |
|--|------|-------|
| Tübüler tip | 104 | 47,1 |
| Taşlı yüzük hücreli kötü diferansiye tip | 68 | 30,8 |
| Müsinöz tip | 33 | 14,9 |
| Papiller tip | 8 | 3,6 |
| Mikst tip | 8 | 3,6 |
| Diferansiyasyon Derecesi | | |
| İyi | 34 | 15,4 |
| Orta | 69 | 31,2 |
| Kötü | 118 | 53,4 |
| Tümör Boyutu | | |
| 0-5 cm | 135 | 61,1 |
| 5 cm üzeri | 86 | 38,9 |

Olgular müsinöz komponent ya da taşlı yüzük hücreli komponent içermelerine göre gruplandırıldıklarında da histolojik tipe benzer oranda sayılar elde edilmiştir. Tümörlerin 33 (% 14.9)'ünde müsinöz komponent izlenirken, 68 (% 30.8)'inde taşlı yüzük hücreli komponent izlenmiştir (Çizelge 4.3.).

Çizelge 4.3. Tümörlerin müsinöz ya da taşlı yüzük hücreli komponent içermeme durumu

| Müsinöz Komponent | Sayı | Yüzde |
|--------------------------|-------------|--------------|
| Var | 33 | 14,9 |
| Yok | 188 | 85,1 |
| Taşlı Yüzük Hücre | | |
| Var | 68 | 30,8 |
| Yok | 153 | 69,2 |

Olguların 125 (% 56.6)'inde lenfatik damar invazyonu izlenirken, 96 (% 43.4)'sında lenfatik damar invazyonu görülmemiştir. Vasküler damar invazyon oranı daha az olmakla birlikte olguların 49 (% 22.2)'unda vasküler damar invazyon izlenmiş olup 172 (% 77.8)'sinde vasküler damar invazyonu görülmemiştir. Perinöral invazyon (PNİ) varlığı değerlendirildiğinde 151 (% 68.3) olguda PNİ mevcutken, 70 (% 31.7) olguda PNİ görülmemiştir (Çizelge 4.4.).

Çizelge 4.4. Tümörlerin lenfatik, vasküler ve perinöral invazyon içermeme durumları

| Değişkenler | Sayı | Yüzde |
|---------------------------|-------------|--------------|
| Lenfatik İnvazyon | | |
| Var | 125 | 56,6 |
| Yok | 96 | 43,4 |
| Vasküler İnvazyon | | |
| Var | 49 | 22,2 |
| Yok | 172 | 77,8 |
| Perinöral İnvazyon | | |
| Var | 151 | 68,3 |
| Yok | 70 | 31,7 |

Gastrektomi sonrası cerrahi sınırın değerlendirilmesinde 20 (% 9) olguda tümör pozitif cerrahi sınır izlenirken, 201 (% 91) olgu negatif cerrahi sınıra sahiptir (Çizelge 4.5.).

Çizelge 4.5. Tümörlerin gastrektomi sonrası cerrahi sınır durumu

| Değişkenler | Sayı | Yüzde |
|-----------------------------|-------------|--------------|
| Cerrahi Sınır Durumu | 118 | 53,4 |
| Pozitif | 20 | 9 |
| Negatif | 201 | 91 |

Diseke edilen lenf nodu sayısına göre hastalar iki gruba ayrılmıştır; 15'ten az lenf nodu diseksiyonu olan hastalar ile 15 ve üzeri lenf nodu diseksiyonu olan hastalar. Hastaların 87 (% 39.4)'si 15'ten az lenf nodu diseksiyonu olan hastalar grubunda olup, 134 (% 60.6)'ü 15 ve üzeri lenf nodu diseksiyonu olan hastalar grubunda yer almaktadır (Çizelge 4.6.).

Diseke edilen lenf nodlarının reaktif ve metastatik olma durumuna bakıldığında, bir olguda en fazla reaktif lenf nodu sayısı 69 iken, en fazla metastatik lenf nodu sayısı 72'dir. En az değerler ise hiç reaktif ya da metastatik lenf nodunun olmaması şeklindedir. Ortalama reaktif lenf nodu sayısı 15 olup ± 12 standart sapmaya sahiptir. Ortalama metastatik lenf nodu sayısı ise 7 olup ± 10 standart sapmaya sahiptir (Çizelge 4.6.).

Çizelge 4.6. Diseke edilen lenf nodu sayısına göre hasta grupları ile reaktif ve metastatik lenf nodu sayıları

| Değişkenler | Sayı | Yüzde |
|------------------------------------|---|--------------|
| Disseke Lenf Nodu Sayısı | | |
| 15'den az | 87 | 39,4 |
| 15 ve üzeri | 134 | 60,6 |
| Reaktif Lenf Nodu Sayısı | Ort \pm SS: 15 \pm 12, Ortanca: 12 En Küçük: 0, En Büyük: 69 | |
| Metastatik Lenf Nodu Sayısı | Ort \pm SS: 7 \pm 10, Ortanca: 3 En Küçük: 0, En Büyük: 72 | |
| Toplam Lenf Nodu Sayısı | Ort \pm SS: 22 \pm 15, Ortanca: 18 En Küçük: 0, En Büyük: 74 | |

Tümörün invazyon derinliğine göre derecelendirdiğimiz pT evresi olgular arasında şu şekilde dağılım göstermektedir: 16 (% 7.2) hasta pT1, 15 (% 6.8) hasta pT2, 45 (% 20.4) hasta pT3, 145 (% 65.6) hasta ise pT4 evresine sahiptir. Buna göre hastaların %62,9'unun (n=139) tümör evresi 3 ve üzeridir (Çizelge 4.7.).

Hastaların metastatik lenf nodu sayılarına göre derecelendirilen pN evresine baktığımızda 61 (% 27.6) hasta hiç lenf nodu metastazı içermeyip pN0 evresine dahil olmuştur. 40 (% 18.1)'i 1 ya da 2 adet lenf nodu metastazı içermekte olup pN1 evrededir. 45 (% 20.4)'i 3 ile 6 arası lenf nodu metastazına sahip olup pN2 evrededir. Kalan 75 (% 33.9) hasta ise 7 ve daha fazla lenf nodu metastazı içerek pN3 evresine dahil olmuştur. Lenf nodu metastazı içeren N evresi 1 ve üzeri olgular, hasta grubunun %72,4'ünü (n=160) oluşturmaktadır (Çizelge 4.7.).

Çizelge 4.7. Olguların tümör evresi, pN ve pT evresine göre dağılımı

| Değişkenler | Sayı | Yüzde |
|-----------------------------|-------------|--------------|
| Tümör Evresi | | |
| Evre 1 | 19 | 8,6 |
| Evre 2 | 63 | 28,5 |
| Evre 3 | 125 | 56,6 |
| Evre 4 | 14 | 6,3 |
| N Evresi | | |
| N0; lenf nodu metastazı yok | 61 | 27,6 |
| N1 | 40 | 18,1 |
| N2 | 45 | 20,4 |
| N3 | 75 | 33,9 |
| T Evresi | | |
| T1 | 16 | 7,2 |
| T2 | 15 | 6,8 |
| T3 | 45 | 20,4 |
| T4 | 145 | 65,6 |

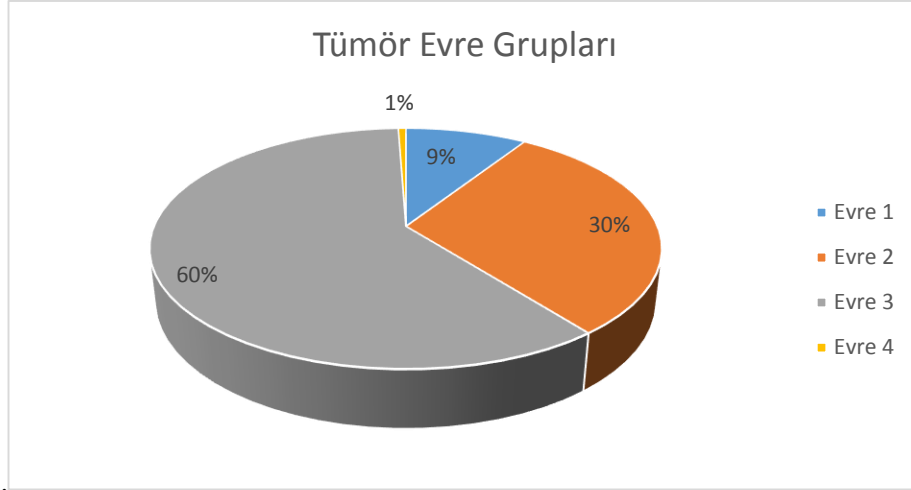
MLNO'na göre oluşturulan yeni N evre grupları da şu şekildedir: 61 (% 27.6) hasta yN0, 29 (% 13.1) hasta yN1, 31 (% 14) hasta yN2, 100 (% 45.3) ise yN3 grubuna dahil olmuştur.

Mevcut pN evresi ile yN evresi hasta popülasyonu karşılaştırıldığında, N0 kategorisinde değişiklik izlenmemiş olup 61 (% 27.6) hasta mevcut durumunu korumuştur. pN1 evresindeki 40 (% 18.1) olgu yeniden değerlendirildiğinde 23 (% 10.4) olgu mevcut N evresini korurken, 9 (% 4.1) olgu yN2, 8 (% 3.6) olgu da yN3 kategorilerine dahil olmuştur. pN2 evresindeki 45 (% 20.4) olgu yeniden değerlendirildiğinde 18 (% 8.2) olgu mevcut N evresini korurken, 6 (% 2.7) olgu yN1 evresine düşüş gösterip, 21 (% 9.5) olgu yN3 evresine yükselmiştir. pN3 evresine sahip 75 (% 33.9) olgunun sadece 4 (% 1.8)'ü yN2 evresine düşüş gösterip kalan 71(% 32.1) olgu yN3 evresindeki yerini korumaktadır (Çizelge 4.8.).

Çizelge 4.8. Mevcut N evresi ile yeni N evresinin karşılaştırılması

| Değişkenler | Yeni N Evresi | | | | |
|-----------------------------|---------------|-----------|-----------|------------|------------|
| | N0 | N1 | N2 | N3 | Toplam |
| N0; lenf nodu metastazı yok | 61 | - | - | - | 61 |
| N1 | - | 23 | 9 | 8 | 40 |
| N2 | - | 6 | 18 | 21 | 45 |
| N3 | - | - | 4 | 71 | 75 |
| Toplam | 61 | 29 | 31 | 100 | 221 |

pT, pN ve pM değerleri ile olgular 4 TNM evre grubuna ayrılmıştır. Olguların 19 (% 8.6)'u Evre 1, 63 (% 28.5)'ü Evre 2, 125 (% 56.6)'i Evre 3 ve 14 (% 6.3)'ü Evre 4 grubundadır



Şekil 4.2. Tümör evre gruplarına göre hastaların dağılımı

MLNO'na göre yeni N evresi oluşturulup tekrardan evreleme hesaplaması yapıldığında Evre 1 grubundaki 19 (% 8.6) hasta mevcut evre durumunu korumuştur. Evre 2 grubundaki 63 (% 28.5) hastanın 55 (% 24.9)'i mevcut durumunu korurken 8 (% 3.6) hasta Evre 3'e dahil olmuştur. Evre 3'te yer alan 125 (% 56.6) hastanın ise 122 (% 55.2)'si aynı evrede kalırken, 2 (% 0.9) hasta Evre 2'ye, 1 (% 0.5) hasta ise Evre 4'e dahil olmuştur. Evre 1 grubuna benzer şekilde Evre 4'te yer alan 14 (% 6.3) hastanın evre durumunda herhangi bir değişiklik olmamıştır (Çizelge 4.9.).

Çizelge 4.9. Mevcut tümör evresi ile yeni tümör evresinin karşılaştırılması

| Değişkenler Tümör Evresi | Yeni Tümör Evresi | | | | Toplam |
|-----------------------------|-------------------|-----------|------------|----------|------------|
| | Evre 1 | Evre 2 | Evre 3 | Evre 4 | |
| Evre 1 | 19 | - | - | - | 19 |
| Evre 2 | - | 55 | 8 | - | 63 |
| Evre 3 | - | 2 | 122 | 1 | 125 |
| Evre 4 | - | - | 14 | - | 14 |
| Toplam | 19 | 57 | 144 | 1 | 221 |

Hastaların genel sağ kalımlarını değerlendirdiğimizde, 46 (% 21.3)'sı ilk 6 ay içerisinde, 12 (% 5.6)'si 7-12 ay içerisinde, 52 (% 24.1)'si 13-24 ay içerisinde, 31 (% 14.4)'i 25-36 ay içerisinde, 14 (% 6.5)'ü 37-48 ay içerisinde, 10 (% 4.6)'u 49-60 ay içerisinde ölmüştür. Kalan 51 (% 23.6) hasta ise 5 yıl üzeri sağkalıma sahiptir (Çizelge 4.10.).

Çizelge 4.10. Hasta sayısı ile genel sağkalımın değerlendirilmesi

| Sağkalım Süresi | Sayı | Yüzde |
|-----------------|------|-------|
| 0-6 ay | 46 | 21.3 |
| 7-12 ay | 12 | 5.6 |
| 13-24 ay | 52 | 24.1 |
| 25-36 ay | 31 | 14.4 |
| 37-48 ay | 14 | 6.5 |
| 49-60 ay | 10 | 4.6 |
| 60 ay üzeri | 51 | 23.6 |

Hastalara ait bazı demografik ve patolojik özelliklere göre 5 yıllık sağ kalımlarının karşılaştırılması Çizelge 4.11.'de gösterilmiştir. Araştırmada cinsiyet, diferansiasyon derecesi, tümör boyutu, lenfatik invazyon, vasküler invazyon ve perinöral invazyon durumu, cerrahi sınır durumu, uzak metastaz varlığı, diseke edilen lenf nodu sayısı, T evresi, lenf nodu metastazı olma durumu, N evresi ve tümör evresi ile sağ kalım süreleri değerlendirilmiştir. Buna göre diferansiasyon derecesi ve cinsiyet dışında tümör boyutu, lenfatik invazyon, vasküler invazyon ve perinöral invazyon durumu, cerrahi sınır durumu, uzak metastaz varlığı, diseke edilen lenf nodu sayısı, T evresi, lenf nodu metastazı olma durumu, N evresi ve tümör evresi ile sağ kalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). Buna göre;

- tümör boyutu daha küçük olan (0-5 cm) tümörlerde, büyük olanlara göre (>5cm) (Şekil 4.3.)
- lenfatik invazyon, vasküler invazyon ve perinöral invazyonu olmayan tümörlerde olanlara göre
- cerrahi sınırı negatif olan tümörlerde pozitif olan tümörlere göre
- uzak metastazı olmayan tümörlerde olanlara göre (Şekil 4.4.)

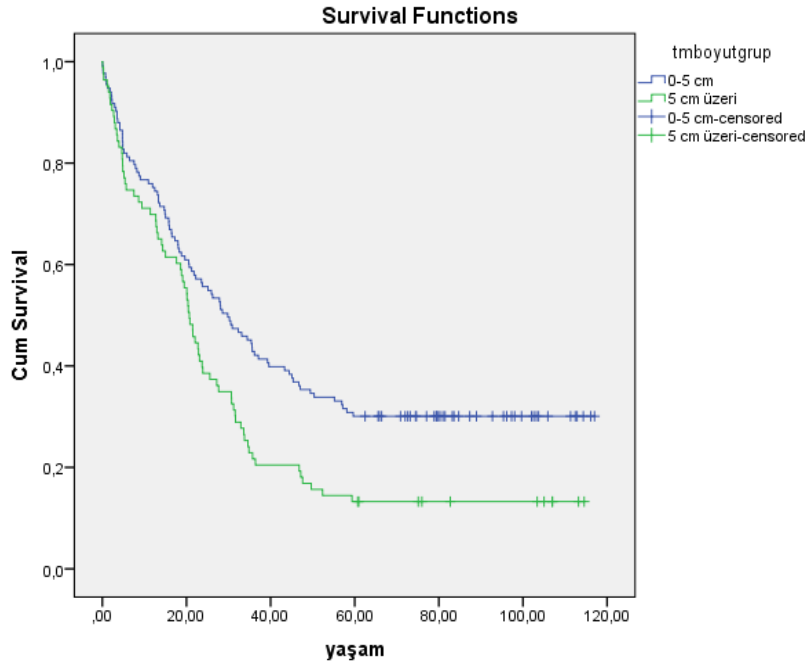
- lenf nodu metastazı olmayan tümörlerde olanlara göre (Şekil 4.5.)
- pT evresi, pN evresi (Şekil 4.6.) ve tümör evresi daha küçük olan tümörlerde büyük olanlarınkine göre

5 yıllık sağ kalım istatistiksel olarak daha yüksek tespit edilmiştir ($p < 0,05$).

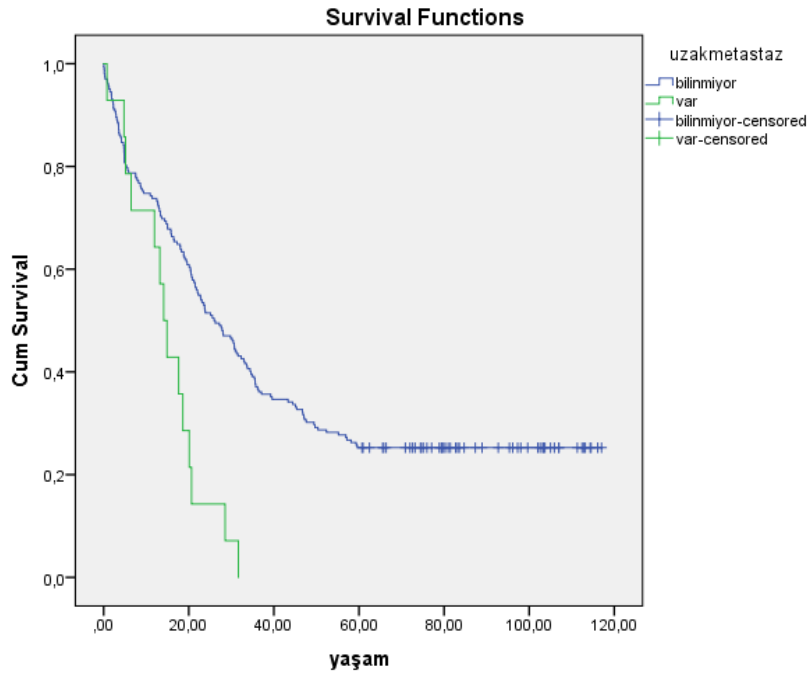
Çizelge 4.11. Hastalara ait bazı demografik ve patolojik özelliklere göre 5 yıllık sağ kalımlarının karşılaştırılması

| Değişkenler | Ex (n) | Toplam (n) | 5 yıllık sağkalım (%) | p* |
|----------------------------|--------|------------|-----------------------|-------|
| Cinsiyet | | | | |
| Erkek | 106 | 139 | 23,7 | 0,81 |
| Kadın | 59 | 77 | 23,4 | |
| Diferansiasyon | | | | |
| İyi | 23 | 34 | 32,4 | 0,08 |
| Orta | 57 | 67 | 14,9 | |
| Kötü | 85 | 115 | 26,1 | |
| Tümör Boyutu | | | | |
| 0-5 cm | 93 | 133 | 30,1 | <0,01 |
| 5 cm üzeri | 72 | 83 | 13,3 | |
| Lenfatik İnvazyon | | | | |
| Var | 102 | 122 | 16,4 | 0,03 |
| Yok | 63 | 94 | 33,0 | |
| Vasküler İnvazyon | | | | |
| Var | 43 | 47 | 8,5 | <0,01 |
| Yok | 122 | 169 | 27,8 | |
| Perinöral İnvazyon | | | | |
| Var | 123 | 148 | 16,9 | <0,01 |
| Yok | 42 | 68 | 38,2 | |
| Cerrahi Sınır | | | | |
| Negatif | 146 | 196 | 25,5 | 0,03 |
| Pozitif | 19 | 20 | 5,0 | |
| Uzak Metastaz | | | | |
| Bilinmiyor | 151 | 202 | 25,2 | <0,01 |
| Var | 14 | 14 | 0 | |
| Lenf Nodu Metastazı | | | | |
| Yok | 30 | 60 | 50,0 | <0,01 |
| Var | 135 | 156 | 13,5 | |
| T evresi | | | | |
| T1 | 8 | 16 | 50,0 | <0,01 |
| T2 | 10 | 15 | 33,3 | |
| T3 | 30 | 44 | 31,8 | |
| T4 | 117 | 141 | 17,0 | |

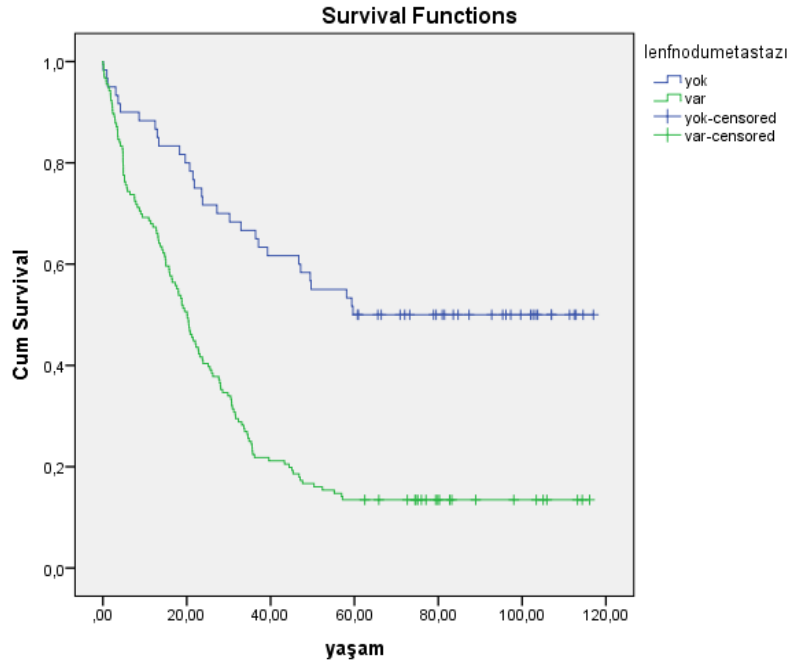
* Log rank testi (Kaplan Meier Analizi)



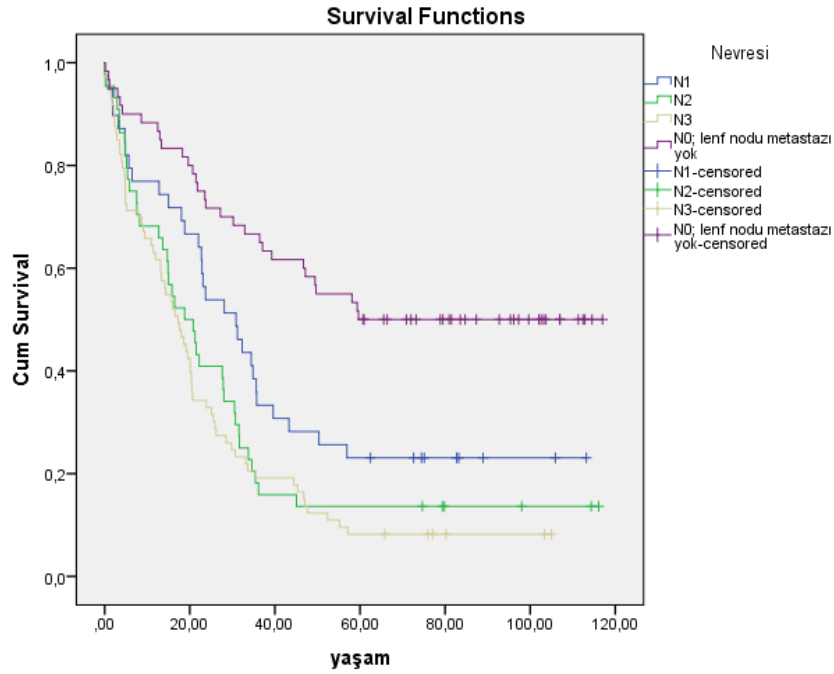
Şekil 4.3. Tümör boyutu sağ kalım eğrisi



Şekil 4.4. Uzak metastaz sağ kalım eğrisi



Şekil 4.5. Lenf nodu metastazı sağ kalım eğrisi



Şekil 4.6. N evresi sağ kalım eğrisi

Çizelge 4.12.'de hastalarda mide adenokarsinomu evrelerine ait 5 yıllık sağ kalımlarının karşılaştırılması verilmiştir. Buna göre tümör evresi, yeni tümör evresi, N evreleri ve yeni N evreleri ile 5 yıllık sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p<0,01$). Buna göre gerek tümör evresi gerekse N evresi arttıkça hastalarda 5 yıllık sağkalım anlamlı düzeyde azalmaktadır. Benzer durum yeni tümör evresi ve yeni N evrelerinde de kaydedilmiştir ($p<0,01$).

Çizelge 4.12. Hastalarda mide adenokarsinomu evrelerine ait 5 yıllık sağ kalımlarının karşılaştırılması

| Değişkenler | Ex (n) | Toplam (n) | 5 yıllık sağkalım (%) | p |
|--------------------------|--------|------------|-----------------------|-------|
| Tümör Evresi | | | | |
| Evre 1 | 8 | 19 | 57,9 | <0,01 |
| Evre 2 | 35 | 62 | 43,5 | |
| Evre 3 | 108 | 121 | 10,7 | |
| Evre 4 | 14 | 14 | 0 | |
| Yeni Tümör Evresi | | | | |
| Evre 1 | 8 | 19 | 57,9 | <0,01 |
| Evre 2 | 30 | 56 | 46,4 | |
| Evre 3 | 126 | 140 | 10,0 | |
| N evresi | | | | |
| N0 | 30 | 60 | 50,0 | <0,01 |
| N1 | 30 | 39 | 23,1 | |
| N2 | 38 | 44 | 13,6 | |
| N3 | 67 | 73 | 8,2 | |
| Yeni N evresi | | | | |
| N0 | 30 | 60 | 50,0 | <0,01 |
| N1 | 21 | 28 | 25,0 | |
| N2 | 25 | 31 | 19,4 | |
| N3 | 89 | 97 | 8,2 | |

Çizelge 4.13.'te mide adenokarsinomlu hastalarda 5 yıllık sağ kalımı etkileyen faktörlerin çok değişkenli Cox regresyon analizi verilmiştir. Bu tabloda, tek değişkenli analizlerde 5 yıllık sağ kalımla ilişkili olan değişkenler modele alınmış ve Backward LR metodu uygulanmıştır. Modele ilgili değişkenler ile tümör evresi, dahil edilmiştir. Buna göre tek değişkenli analizlerde anlamlı olan birçok

değişken anlamlılığını yitirmiş ve sadece **yaş, lenfatik invazyon varlığı ve tümör evresi** değişkenleri ile 5 yıllık sağ kalım arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($p<0,05$). Buna göre hastalarda yaşın artması ölüm riskini 1,03 kat, lenfatik invazyon olması ise olmayanlara göre ölüm riskini 1,55 kat artırmaktadır. Modelde Evre 3 tümör evresine sahip olanların ölüm riskinin Evre 1 hastalarınınkine göre 4,74 kat daha yüksek olduğu kaydedilmiştir. Bununla birlikte istatistiksel olarak anlamlı ölüm riski artışı Evre 2 ile Evre 1 hastalar arasında ise kaydedilmemiştir ($p>0,05$).

Çizelge 4.13. Mide adenokarsinomlu hastalarda 5 yıllık sağ kalımı etkileyen faktörlerin çok değişkenli Cox regresyon analizi (tümör evreli model)

| Değişkenler | b | S(b) | Wald | sd | p | HR | HR için GA | |
|-----------------------|------|-------|--------|----|-----------------|-------|------------|-----------|
| | | | | | | | Alt Sınır | Üst Sınır |
| Yaş | 0,03 | 0,007 | 14,882 | 1 | <0,01 | 1,03 | 1,014 | 1,045 |
| Tm boyutu grup | 0,34 | 0,174 | 3,752 | 1 | 0,053 | 1,40 | 0,996 | 1,974 |
| Lenfatik inv. | 0,44 | 0,202 | 4,754 | 1 | 0,03 | 1,55 | 1,045 | 2,305 |
| Vasküler inv. | 0,38 | 0,219 | 2,944 | 1 | 0,09 | 0,687 | 0,448 | 1,055 |
| Tümör evresi (Evre1) | - | - | 35,652 | 2 | <0,01 | - | - | - |
| Tümör evresi (Evre2) | 0,33 | 0,424 | 0,599 | 1 | 0,44 | 1,39 | 0,605 | 3,187 |
| Tümör evresi (Evre 3) | 1,56 | 0,421 | 13,688 | 1 | <0,01 | 4,74 | 2,079 | 10,807 |

b: Regresyon Katsayısı

S(b): Regresyon katsayısı standart hatası

HR: Hazard Ratio (Risk Oranı)

GA: %95 Güven Aralığı

Mevcut Cox regresyon analizine, istatistiksel olarak sağ kalımla anlamlı ilişkiye sahip uzak metastaz varlığı eklenince, ölüm riskinin uzak metastaz varlığında, olmayanlarınkine göre 2,61 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0,01$), (Çizelge 4.14.).

Çizelge 4.14. Uzak metastazın Cox regresyon analizi ile değerlendirilmesi

| Değişkenler | B | S(b) | Wald | sd | p | HR | HR için GA | |
|---------------------------------|------|-------|--------|----|-------|------|------------|-----------|
| | | | | | | | Alt Sınır | Üst Sınır |
| Uzak metastaz | 0,96 | 0,308 | 9,685 | 1 | <0,01 | 2,61 | 1,427 | 4,778 |
| Yeni tümör evresi (Evre 1= ref) | | | 42,431 | 2 | <0,01 | | | |
| Yeni tümör evresi (Evre 2) | 0,39 | 0,424 | 0,823 | 1 | 0,36 | 1,47 | 0,64 | 3,376 |
| Yeni tümör evresi (Evre 3) | 1,73 | 0,412 | 17,708 | 1 | <0,01 | 5,65 | 2,523 | 12,668 |

Çizelge 4.15.'te mide adenokarsinomlu hastalarda 5 yıllık sağ kalımı etkileyen faktörlerin çok değişkenli Cox regresyon analizi verilmiştir (N evreli model). Tek değişkenli analizlerde 5 yıllık sağ kalımla ilişkili olan değişkenler modele alınmış ve Backward LR metodu uygulanmıştır. Buna göre modelde tek değişkenli analizlerde anlamlı olan birçok değişken anlamlılığını yitirmiş ve sadece yaş, tümör boyutu, lenfatik ve vasküler invazyon varlığı ve N evresi değişkenleri ile 5 yıllık sağkalım arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Buna göre hastalarda yaşın artması ölüm riskini 1,03 kat artırmaktadır. Lenfatik invazyon olan hastalarda (olmayanlara göre) ölüm riski 1,75 kat daha yüksek iken, vasküler invazyon olan hastalarda (olmayanlara göre) ise ölüm riski 0,65 kat daha yüksektir (koruyucu etki). Modelde vasküler invazyon olma durumunun ölüm riskini azaltıcı etkisi olduğu kaydedilse de anlamlılık düzeyi sınırdadır ($p = 0,048$). Tümör boyutu 5 cm'den büyük olan hastalarda ölüm riski ise (0-5 cm olanlarına göre) 1,41 kat daha yüksektir. Modelde N0 hastalara göre N1 hastalarda ölüm riski 2,59 kat, N2 hastalarda 3,92 kat, N3 hastalarda ise 4,85 kat daha yüksektir.

Çizelge 4.15. Mide adenokarsinomlu hastalarda 5 yıllık sağ kalımı etkileyen faktörlerin çok değişkenli Cox regresyon analizi (N evreli model)

| Değişkenler | B | S(b) | Wald | sd | p | HR | HR için GA | |
|----------------------|-------|-------|--------|----|--------------|------|------------|-----------|
| | | | | | | | Alt Sınır | Üst Sınır |
| Yaş | 0,026 | 0,007 | 13,693 | 1 | <0,01 | 1,03 | 1,012 | 1,041 |
| Tümör boyutu | 0,344 | 0,168 | 4,188 | 1 | 0,04 | 1,41 | 1,015 | 1,961 |
| Lenfatik inv | 0,561 | 0,208 | 7,281 | 1 | <0,01 | 1,75 | 1,166 | 2,632 |
| Vasküler inv | - | 0,219 | 3,908 | 1 | 0,048 | 0,65 | 0,422 | 0,996 |
| Uzak metastaz | 0,636 | 0,332 | 3,667 | 1 | 0,056 | 1,89 | 0,985 | 3,624 |
| N evresi (N0=ref) | | | 35,485 | 3 | <0,01 | | | |
| N evresi (1) | 0,953 | 0,28 | 11,627 | 1 | <0,01 | 2,59 | 1,5 | 4,486 |
| N evresi (2) | 1,367 | 0,273 | 25,044 | 1 | <0,01 | 3,92 | 2,297 | 6,699 |
| N evresi (3) | 1,579 | 0,276 | 32,765 | 1 | <0,01 | 4,85 | 2,824 | 8,326 |

b: Regresyon Katsayısı

S(b): Regresyon katsayısı standart hatası

HR: Hazard Ratio (Risk Oranı)

GA: Güven Aralığı

Hastalar diseke edilen lenf nodu sayısına göre gruplandırıldığında, 15'ten az lenf noduna sahip hastalar olguların % 39,4 (n: 87)'ünü, 15 ve üzeri lenf noduna sahip hastalar ise % 60,6 (n: 134)'sını oluşturmaktadır. Lenf nodu diseksiyonu sayısı 15'in altı ile 15 ve üzeri olanlar olarak gruplandırılan hastaların sağ kalımları karşılaştırıldığında, 15 ve üzeri lenf nodu bulunan hastaların sağ kalımı, diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha kötü bulunmuştur.

15'den az lenf nodu çıkarılan hastalarda 5 yıllık sağ kalımı etkileyen faktörlerin çok değişkenli Cox regresyon analizi (N evreli) ile değerlendirildiğinde

N0 hastalara göre N1 hastalarda ölüm riski 4,48 kat, N2 hastalarda 4,78 kat, N3 hastalarda ise 5,14 kat daha yüksektir.

15 ve üzeri lenf nodu çıkarılan hastalarda 5 yıllık sağ kalımı etkileyen faktörlerin çok değişkenli Cox regresyon analizi (N evreli) ile değerlendirildiğinde N0 hastalara göre N2 hastalarda ölüm riski 3,00 kat, N3 hastalarda 3,40 kat daha yüksektir. Bununla birlikte istatistiksel olarak anlamlı ölüm riski artışı N0 ile N1 hastalar arasında ise kaydedilmemiştir ($p>0,05$).

Hastalar MLNO'na göre yeniden değerlendirilip yeni N evresi oluşturulmuştur ve aynı hesaplamalar bunun üzerinden tekrar yapılmıştır.

15'den az lenf nodu çıkarılan hastalarda 5 yıllık sağ kalımı etkileyen faktörlerin çok değişkenli Cox regresyon analizi (yeni N evreli model) ile değerlendirildiğinde yeni modelde yeni N0 hastalara göre yeni N2 hastalarda ölüm riski 5,74 kat, N3 hastalarda ise 4,84 kat daha yüksektir. Bununla birlikte istatistiksel olarak anlamlı ölüm riski artışı N0 ile N1 hastalar arasında ise kaydedilmemiştir ($p>0,05$).

15 ve üzeri lenf nodu çıkarılan hastalarda 5 yıllık sağ kalımı etkileyen faktörlerin çok değişkenli Cox regresyon analizi (yeni N evreli model) ile değerlendirildiğinde yeni modelde yeni N0 hastalara göre yeni N2 hastalarda ölüm riski 2,51 kat, N3 hastalarda ise 3,40 kat daha yüksektir. Bununla birlikte istatistiksel olarak anlamlı ölüm riski artışı N0 ile N1 hastalar arasında ise kaydedilmemiştir ($p>0,05$).

MLNO hesaplandıktan sonra hastaların mevcut ve yeni tümör ve N evreleri 5 yıllık sağ kalımlar ile karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$), (Çizelge 4.16.). Bu sonuç bizim lenf nodu oranı hesaplamasında doğru sınır değerler aldığımızı destekler niteliktedir.

Çizelge 4.16. Mevcut tümör ve N evresinin yeni tümör ve N evresi ile karşılaştırılması

| Değişkenler | Ex (n) | Toplam (n) | 5 yıllık sağkalım (%) | p* |
|---------------------|--------|------------|-----------------------|------|
| TNM Evreleme | | | | |
| Evre 1 | | | | |
| Mevcut | 8 | 19 | 57,9 | 1,0 |
| Yeni | 8 | 19 | 57,9 | |
| Evre 2 | | | | |
| Mevcut | 35 | 62 | 43,5 | 0,72 |
| Yeni | 30 | 56 | 46,4 | |
| Evre 3 | | | | |
| Mevcut | 108 | 121 | 10,7 | 0,81 |
| Yeni | 126 | 140 | 10,0 | |
| N evreleme | | | | |
| N0 | | | | |
| Mevcut | 30 | 60 | 50,0 | 1,0 |
| Yeni | 30 | 60 | 50,0 | |
| N1 | | | | |
| Mevcut | 30 | 39 | 23,1 | 0,51 |
| Yeni | 21 | 28 | 25,0 | |
| N2 | | | | |
| Mevcut | 38 | 44 | 13,6 | 0,98 |
| Yeni | 25 | 31 | 19,4 | |
| N3 | | | | |
| Mevcut | 67 | 73 | 8,2 | 0,99 |
| Yeni | 89 | 97 | 8,2 | |

* Log rank testi (Kaplan Meier Analizi)

Daha sonra 15'ten az lenf nodu olan hastalar ile 15 ve üzeri lenf nodu olan hastaların, mevcut ve yeni N evreleri, aynı evrede olanlar için sağ kalım ile karşılaştırılmıştır. Sonuçta hem mevcut hem de yeni N evresine sahip aynı evre hastaların, lenf nodu sayısına göre gruplandırılan hastalar arasında 5 yıllık sağ kalımları istatistiksel olarak anlamlı bir fark ifade etmemiştir ($p>0,05$). (Çizelge 4.17.)

Çizelge 4.17. Lenf nodu sayısına göre gruplanmış hastalarda mevcut ve yeni N evresinin aynı evrede olan hastalar için 5 yıllık sağ kalımlarının karşılaştırılması

| Değişkenler | Ex (n) | Toplam (n) | 5 yıllık sağkalım (%) | p* |
|--------------------------|--------|------------|-----------------------|------|
| N Evreleme | | | | |
| N0 | | | | |
| 15'den az LN çıkarılan | 17 | 37 | 54,1 | 0,42 |
| 15 ve üzeri LN çıkarılan | 13 | 23 | 43,5 | |
| N1 | | | | |
| 15'den az LN çıkarılan | 17 | 20 | 15,0 | 0,07 |
| 15 ve üzeri LN çıkarılan | 13 | 19 | 31,6 | |
| N2 | | | | |
| 15'den az LN çıkarılan | 15 | 18 | 16,7 | 0,75 |
| 15 ve üzeri LN çıkarılan | 23 | 26 | 11,5 | |
| N3 | | | | |
| 15'den az LN çıkarılan | 8 | 9 | 11,1 | 0,65 |
| 15 ve üzeri LN çıkarılan | 59 | 64 | 7,8 | |
| N evreleme (Yeni) | | | | |
| N0 | | | | |
| 15'den az LN çıkarılan | 17 | 37 | 54,1 | 0,42 |
| 15 ve üzeri LN çıkarılan | 13 | 23 | 43,5 | |
| N1 | | | | |
| 15'den az LN çıkarılan | 3 | 4 | 25,0 | 0,79 |
| 15 ve üzeri LN çıkarılan | 18 | 24 | 25,0 | |
| N2 | | | | |
| 15'den az LN çıkarılan | 7 | 8 | 12,5 | 0,83 |
| 15 ve üzeri LN çıkarılan | 18 | 23 | 21,7 | |
| N3 | | | | |
| 15'den az LN çıkarılan | 30 | 35 | 14,3 | 0,37 |
| 15 ve üzeri LN çıkarılan | 59 | 62 | 4,8 | |

* Log rank testi (Kaplan Meier Analizi)

5. TARTIŞMA

Küresel kanser yükünün yaklaşık % 55 kadarını akciğer, meme, kolorektal, prostat, mide ve karaciğer kanserleri oluşturmaktadır. Bunlar arasında mide kanseri, en sık görülen üst gastrointestinal kanser tipidir. Coğrafi olarak sık görüldüğü bölgelerde, erken uygun müdahaleler sayesinde insidansında düşüş görülse de gelişmekte olan toplumlarda hala ciddi bir sağlık sorunudur (79). Mide kanseri beşinci en sık görülen kanser türü ve dünya çapında kanser ölümünün üçüncü önde gelen nedenidir (1). Kanser tedavisindeki son gelişmelere rağmen, ilerlemiş mide kanserli hastaların prognozu zayıf kalmaktadır. Gastrektomi ve bölgesel lenf nodu diseksiyonu, mide kanserli hastalar için en güçlü tedavilerdir (80). Cerrahi sonrası prognozu belirlemek de hastanın takibi ve alternatif tedavi seçeneklerinin belirlenmesi için yol gösterici olacaktır. Tümör evresi, tümör boyutu ve midedeki yerleşim yeri, tümör pozitif bölgesel lenf nodu sayısı, perinöral invazyon varlığı, tümörün histolojik tipi ve derecesi şeklinde histopatolojik kriterler, cerrahi sonrası prognozu belirlemede kullanılmaktadır (14). Lenf nodu durumu mide kanseri hastalarının prognozunun en güçlü göstergesidir ve metastatik lenf nodlarına karşı tedavi stratejisi en önemli klinik sorundur (81). Metastatik lenf nodu sayısına göre derecelendirilen pN evresi, cerrahi olarak diseke edilen lenf nodlarının sayısına bağımlı olarak değişebildiğinden ve bu evrelemenin doğru sonuç verebilmesi için en az 15 lenf nodu diseke edilmeli şartı bulunduğundan, sayıdan bağımsız, orana dayalı evreleme sistemi, prognozu belirlemede alternatif bir yöntem olarak sunulmuştur (17).

Çalışmamızda yaş ile 5 yıllık sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmiş ve artmış yaş azalmış sağ kalım ile ilgili bulunmuştur. Ayrıca yaş, sağ kalım ile anlamlı ilişkiye sahip diğer parametreler ile birlikte karşılaştırıldığında, 5 yıllık sağ kalımla anlamlı ilişkisini ($p<0,05$) devam ettirmiş, hasta yaşının artması ile ölüm riskinin 1.03 kat arttığı görülmüştür. Yang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, hasta yaşının prognozu belirlemede anlamlı bir etkiye sahip olduğu bulunmuştur. Metastatik mide tümörü olgularında, 44 yaş ve altı için ortalama yaşam süresi 6 ayken, 75 yaş ve üzerinde bu sürenin 3 aya düştüğü gösterilmiştir. İstatistiksel sonuçlar göstermiştir ki, artan yaş ile birlikte ortalama yaşam süresinde anlamlı olarak bir düşüş görülmüştür. Ayrıca bu

çalışmada gösterilmiştir ki, en genç yaş grubu en yaşlı gruba göre iki kat daha uzun ortalama yaşam süresine sahiptir (82). Saito ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, mide kanserli hastalarının prognozunu yaşla ilişkili olduğu gösterilmiştir. 70 yaş üzerindeki hastaların prognozu, 70 yaş altındaki hastalardan daha kötü bulunmuştur ve yaş istatistiksel olarak bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. Yine bu çalışmada, iyi diferansiye kanserlerin yaşlılarda daha sık görüldüğü tespit edilmiştir ve bu hasta grubunda vasküler invazyon daha çok görülmüştür. Ancak vasküler invazyon daha sık olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamsız bir sonuç şeklinde, hematojen olmayan nüksler daha sık saptanmıştır (83). Bando ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, özellikle erken mide kanseri olgularında yaşın önemli bir prognostik bir faktör olduğu bildirilmiştir. Prognozu belirlemede kritik yaşın erkeklerde 70, kadınlarda 75 olduğu istatistiksel olarak gösterilmiştir (84).

Çalışmamızda cinsiyete göre sağ kalım analizi yapıldığında, kadın ve erkekler arasında sağ kalımda istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir, kadın ve erkek hasta grupları benzer ortalama yaşam süresine sahip olarak bulunmuştur (p: 081). Yang ve arkadaşlarının metastatik mide kanseri olguları üzerinde yaptığı bir çalışmada, kadınların erkeklerden daha uzun yaşadığı bulunmuştur. Kadınlar kendi aralarında değerlendirildiğinde, hem menapoz öncesi hem de menapoz sonrası, benzer hayatta kalma avantajına sahip oldukları görülmüştür (82). Kim ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, proksimal bölge yerleşimli mide tümörleri daha kötü prognozlu bulunmuştur ve erkeklerde bu tümörlerin daha yüksek insidanda olmasına bağlı, kadınlarda ortalama yaşam süresinin anlamlı olarak daha uzun olduğu şeklinde değerlendirilmiştir (85). Bu çalışma göstermiştir ki cinsiyetin sağ kalım üzerine etkisi tümör yerleşim yerine bağımlı olarak istatistiksel anlamlı bulunmuştur. Ancak bizim vakalarımız her zaman total gastrektomi şeklinde olmadığından makroskopik örnekleme ile tümör lokalizasyonu tahmin edilemediği ve klinik bilgi yeterli olmadığı için tümör lokalizasyonu üzerinden cinsiyet karşılaştırması yapılamamıştır.

Çalışmamızda literatür ile benzer şekilde, lenfatik ve vasküler invazyon varlığı kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur ve lenfovasküler invazyon bulunmayan olgularda 5 yıllık sağ kalım istatistiksel olarak daha yüksek tespit edilmiştir (p<0,05). Ayrıca lenfatik ve vasküler invazyon, sağ kalım ile anlamlı ilişkiye sahip

diğer parametreler ile birlikte karşılaştırıldığında, lenfatik invazyon 5 yıllık sağ kalımla anlamlı ilişkisini ($p<0,05$) devam ettirmiş, lenfatik invazyonun olması ile ölüm riskinin 1.55 kat arttığı görülmüştür. Ancak bu çoklu karşılaştırmada vasküler invazyon önemini yitirmiş ve yaşam süresi üzerinde anlamlı bir etki oluşturmamıştır. Dicken ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, lenfovasküler invazyon bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuş ve lenf nodu metastazı için bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca 5 yıllık sağ kalıma bakıldığında, lenfovasküler invazyon bulunan hastaların sağ kalımı anlamlı olarak daha kötü bulunmuştur (86). Aynı şekilde Kunisaki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da lenfovasküler invazyon bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmiş ve varlığı kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (87). Maehara ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada vasküler invazyon, daha yüksek bir tümör anjiogenezi ve hem p53 proteininin hem de VEGF'nin aşırı ekspresyonu ile yakından ilişkili bulunmuştur. Vasküler invazyon olan hastalarda metastaz oranı daha yüksek ve prognoz daha kötü değerlendirilmiştir. Ayrıca vasküler invazyonun mide kanserinde karaciğer metastazı için bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirilmiştir (88). Nakamura ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, lenfatik invazyon varlığı, lenf nodu metastazı ile ilişkili bulunmuştur. Yüksek lenfatik invazyon oranı kötü sağ kalım ile ilişkilendirilmiştir ve invazyon derinliği ve evre için bağımsız bir öngörücü olarak değerlendirilmiştir (89).

Çalışmamızda perinöral invazyonu (PNİ) olan olgular, PNİ'ü olmayan olgular ile karşılaştırıldığında, 5 yıllık sağ kalım, PNİ içermeyen olgularda istatistiksel olarak daha yüksek tespit edilmiştir ($p<0,05$). İtalya'da 1995-2012 yıllarında 455 hastayı içine alan retrospektif bir çalışmada, PNİ izlenen tümörler, PNİ izlenmeyen tümörler ile karşılaştırıldığında daha az hayatta kalma oranına sahip olduğu görülmüştür (90). Yine 539 hasta grubunda yapılan bir çalışmada, PNİ varlığı, ileri evre mide kanseri ile ilişkili bulunmuştur (91). Çin'de PNİ'nun prognoz üzerinde etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, PNİ, kötü prognoz için yüksek risk faktörü olarak bulunmuştur (92).

Vardecchia ve arkadaşlarının çalışmasında kötü diferansiye tümörler daha yüksek risk faktörü olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak daha kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (93). Bizim çalışmamızda ise tümör diferansiasyon derecesi ile

sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ancak diferansiyasyon grupları ile lenf nodu metastazı olma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p<0,01$). Buna göre diferansiyasyonu iyi olan tümörler diğerlerine göre daha az sıklıkla lenf nodu metastazı yapmaktadır. Yasuda ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, mide tümörü olguları iyi ve kötü diferansiye olarak sınıflandırılmış, bizim çalışmamızdan farklı olarak iyi diferansiye tümörler, kötü diferansiye tümörlere göre anlamlı olarak daha uzun sağ kalıma sahip olmuştur (94). Tümör diferansiyasyonun derecelendirilmesi için keskin sınırların olmaması, aynı tümör için, patologlar arasında farklı yorumlamaya neden olabilir. Bunun da diferansiyasyon ile sağ kalım arasındaki anlamsız ilişkiyi açıklayacağını düşünmekteyiz.

Tümör boyutunun görüntüleme yöntemleri ile cerrahi öncesi saptanabilme durumu, evre hakkında ön fikir oluşturarak, cerrahi tedavinin de genişliğini yönlendirmede kullanılabilmesi prognostik önemini artırmaktadır. Çalışmamızda tümör boyutu 5 cm ve altı ile 5 cm üzeri olan hastalar gruplandırılmış, tümör boyutu küçük (0-5 cm) olan tümörlerde, büyük (> 5 cm) olanlara göre 5 yıllık sağ kalım istatistiksel olarak daha yüksek tespit edilmiştir ($p<0,05$). Yokota ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, tek değişkenli analiz sonuçlarına göre, tümör boyutu mide kanseri olan hastaların sağ kalımının klinik olarak bir göstergesi kabul edilmiştir. Çok değişkenli analizde ise, bağımsız bir faktörü olmayıp, lenf nodu metastazı, invazyon derinliği ve tümör yerleşimi, tümör boyutundan daha önemli bulunmuştur (95). Saito ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, tümör boyutu 8cm ve altı ve 8 cm üzeri olarak gruplandırılmış, iki grup arasında 5 yıllık sağ kalım açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. 8 cm üzeri tümörlerin daha çok kötü diferansiye tümörler olduğu ve sıklıkla periton metastazı yaptıkları bildirilmiştir. 8 cm ve altı tümörlerin ise daha çok hematojen metastaz ile nüks yaptığı gösterilmiştir. Böylece bu çalışmada tümör boyutunun prognozu belirlemekten çok, takip sırasında ne şekilde nüks edebileceğinin öngörülmesinde yararlı olduğu gösterilmiştir (96).

Tümör boyutu diğer parametreler ile karşılaştırıldığında, çalışmamızda tümör boyutu pT evresinde artmaya neden olarak, büyük boyutlu tümörlerin tümör evresi, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek çıkmıştır ($p<0,01$). Japonya'da 1215 hasta ile yapılan, tümör boyutunun esas alındığı bir çalışmada,

daha büyük çapa sahip tümörlerin, daha derin invazyon ve dolayısıyla daha ileri evre ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca yine bu çalışmada daha büyük çapa sahip tümörlerin daha yüksek nüks oranına sahip olduğu görülmüştür (66). Xı Wang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tümör boyutu ile tümör invazyon derinliği ve lenf nodu tutulumu arasında anlamlı istatistiksel sonuçlar elde edilmiş ve boyut artışı kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (97). Ancak bizim çalışmamızda tümör boyutu ile lenf nodu metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Çalışmamızda CerbB2 durumu ile 5 yıllık sağkalım arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Dı Park ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada CerbB2 pozitif olguların daha çok intestinal tip mide kanserlerinde bulunduğu gösterilmiştir. Ancak yine aynı çalışmada CerbB2 ile yaş, cinsiyet, tümör boyutu, evre, perinöral ve lenfovasküler invazyon ile ilişki gösterilememiştir (98). Allgayer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise CerbB2'nin artmış ekspresyonunun uzamış sağ kalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur (99). Çalışmamızda literatürden farklı sonuç elde etmemizin olası nedeni, çalışmaya dahil edilen hastaların 193 (% 87.3)'ünde CerbB2 durumu değerlendirilememiş, bu analizde hasta grubunun sadece % 12.7'si gibi küçük bir grubu hesaplamaya alınmıştır.

Mide kanseri histolojik tiplerine göre yaşam süresini karşılaştırdığımızda, histolojik tipler ile sağ kalım arasında anlamlı bir fark oluşmamıştır. 3702 mide kanseri hastasının dahil edildiği bir çalışmada, hastaların %12.2'si taşlı yüzük hücreli komponent içerdiği görülmüş ve bu grubun daha invaziv ilerlediği ve daha fazla lenf nodu metastaz oranına sahip olduğu bulunmuştur (100). Kore'de yapılan başka bir çalışmada yine benzer şekilde taşlı yüzük hücreli karsinomun, diğer histolojik tiplere göre daha kötü prognoza sahip olduğu görülmüştür. Yine aynı çalışmada, erken evrede tanı alan mide kanserlerinin histolojik tipi ile prognozu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilememiştir (101). Xiaowen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise evre 1 ve 2 tümörlerde histolojik tipin prognoz üzerinde anlamlı bir etkisi izlenmezken, evre 3 tümörlerde taşlı yüzük hücreli karsinom morfolojisi göstermesi prognoz üzerinde kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (102). Yasuda ve arkadaşlarının münöz tümörler ile nonmünöz tümörleri karşılaştırdığı bir çalışmada, iki grubun prognozları arasında

anlamli bir fark elde edilememiştir. Ancak bu çalışmada 614 hastadan sadece 17 tanesi müsinöz tümöre sahip olduğu için, gruplar arasındaki örneklem sayı farklılığından dolayı anlamsız sonuç alınmış olabileceği de belirtilmiştir (94). 2010 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından Çin’de yapılan bir çalışmada, müsinöz mide tümörlü hastaların genel 5 yıllık sağ kalımı % 27.2 iken, nonmüsinöz mide tümörlü hastalar için bu oran % 42.8 bulunmuştur (P = 0.031). Ayrıca 5 yıllık sağ kalım oranı evre ile karşılaştırılmış aynı evre olan hastalar için iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır (103).

Tümörün pT evresini oluşturan invazyon derinliği ile 5 yıllık sağ kalım karşılaştırıldığında, pT evresi arttıkça (invazyon derinliği arttıkça), 5 yıllık sağ kalım istatistiksel olarak daha düşük tespit edilmiştir (p<0,05). Boku ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, seroza invazyonu varlığında, yaşam süresinin belirgin olarak azaldığı görülmüş ve seroza invazyonu ile peritoneal nüks riski arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (61). Zhao ve arkadaşlarının, mukoza ve submukozada sınırlı erken mide kanserlerini değerlendirdiği çalışmada ise, tümör invazyon derinliği ile ortalama yaşam süresi arasında anlamlı fark saptanmamıştır (104).

Bu çalışmada cerrahi sonrası tümör pozitif sınıra sahip hastalar, tümör negatif sınıra sahip hastalar ile karşılaştırıldığında, pozitif cerrahi sınıra sahip hastaların istatistiksel olarak daha az 5 yıllık sağ kalıma sahip oldukları bulunmuştur (p<0,05). Benzer şekilde Wang ve arkadaşlarının 1549 gastrektomi olmuş hastayı dahil ettikleri çalışmada, cerrahi sonrası tümör pozitif sınıra sahip olanların anlamlı olarak daha az 5 yıllık sağ kalıma sahip oldukları bulunmuştur (105).

Bu çalışmada lenf nodu metastazı varlığı ile 5 yıllık sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p<0,05) ve lenf nodu metastazı olmayan olguların daha uzun yaşam süresine sahip oldukları gösterilmiştir. Omeje ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada, gastrektomi sonrası metastatik lenf nodu sayısının erken nüks ve kötü prognoz ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (106). Yokota ve arkadaşlarının çalışmasında, 5 yıllık ortalama yaşam süresi, lenf nodu metastazı olmayan hastalarda % 92 iken, lenf nodu metastazı olan hastalarda bu

oranın % 34.5'a düştüğü gösterilmiştir ve lenf nodu metastazı kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (107).

Zhao ve arkadaşları, lenf nodu metastazının, tümör boyutu, tümör invazyon derinliği, lenfatik ve vasküler invazyon varlığı ve tümör farklılaşması ile anlamlı olarak ilişkisi olduğunu saptamışlardır. Erken mide kanserlerinin değerlendirildiği bu çalışmada genel sağ kalım % 92 bulunmuştur. Kaplan-Meier sağ kalım analizi ile de genel sağ kalımın lenf nodu metastazı, pN evresi, lenfatik veya vasküler invazyon ile anlamlı olarak korele olduğunu gösterilmiştir (104). Bizim çalışmamızda da lenf nodu metastazının göstergesi olan pN evresi ile sağ kalımın istatistiksel olarak anlamlı olduğu parametreler karşılaştırılmış, yaş, tümör boyutu, lenfatik ve vasküler invazyon varlığı, uzak metastaz varlığı sağ kalım ile anlamlı ilişkisini devam ettirmiştir.

Çalışmamızda lenf nodu diseksiyonu sayısı 15'in altı ile 15 ve üzeri olanlar olarak gruplandırılan hastaların sağ kalımları karşılaştırıldığında, 15 ve üzeri lenf nodu bulunan hastaların sağ kalımı, diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha kötü bulunmuştur. Bu durumun, cerrahi öncesi klinik olarak hastaların evrelendirilmesi ve ileri evre düşünülen hastalara daha çok lenf nodu diseksiyonu yapılmış olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Bu çalışmada lenf nodu sayısına göre gruplandırılan hastaların hem mevcut pN evresinin hem de yeni N evresinin sağ kalım ile ayrı ayrı karşılaştırılmasında, artmış evre azalmış sağ kalım ile ilişkili olup istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmiştir. Daha sonra 15'ten az lenf noduna sahip hastaların mevcut pN ve yeni N evreleri, 15 ve üzeri lenf noduna sahip hastaların mevcut pN ve yeni N evreleri ile sağ kalım üzerinden değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Sakcak ve arkadaşlarının 334 olguluk bir seri üzerindeki yaptıkları çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde, lenf nodu sayısına göre gruplanmış hastalar arasında pN1 ve pN2 evresinin sağ kalım üzerindeki etkilerinde anlamlı olarak fark saptanmıştır. Hastalar lenf nodu oranına göre yeniden evrelendiğinde, gruplanmış hastalar arasında aynı evrede olanlarda anlamlı bir fark oluşmamıştır (108).

Xu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, Grup 1 (15'ten az lenf nodu diseksiyonu olan) hastalarda pN0, pN1 ve pN2 hastalığı olan hastaların 5 yıllık ortalama yaşam süresi, grup 2'deki (15 ve üzeri lenf nodu diseksiyonu olan) hastalara göre anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur. N oranı sınıflaması uygulandığında ise, grup 1 ve 2 arasında, N1, N2 ve N3 arasında anlamlı bir fark olmayıp benzer ortalama yaşam sürelerine sahip oldukları görülmüştür. pN0 evresi ise her iki grupta, hem mevcut pN evresi hem de yeni N evresi için aynı olarak bulunmuştur (109).

Lee ve arkadaşları, çalışmalarında hastaları 15'ten az lenf nodu olan ve 15 ve üzeri lenf nodu olanlar olarak gruplamış ve her iki grup arasındaki aynı pN evresinin ortalama yaşam sürelerini hesaplamışlardır. AJCC evreleme sistemine göre baktıklarında, 15'ten az lenf noduna sahip hastaların 5 yıllık sağ kalımları anlamlı olarak daha kötü bulunmuştur. Oysa ki her iki grup lenf nodu oranına göre tekrar evrelendirilip yeniden değerlendirme yapıldığında, aynı evreler arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ayrıca yine bu çalışmada AJCC pN evresi ile orana dayalı yeni N evresinin 5 yıllık sağ kalımları karşılaştırılmış, sonuçlar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. En fazla fark yeni N2 evresinde görülmüştür ve bu fark %7.5 olarak ortaya konmuştur (110).

Zhang ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hastaları 15'ten az lenf nodu diseksiyonu olanlar ve en az 15 tane lenf nodu diseksiyonu olanlar olarak gruplamıştır. 15 ve üzeri lenf nodu bulunan hasta grubunda, hem mevcut pN kategorisinin hem de orana dayalı hesaplanan N kategorisinin, lenf nodu metastazının bir göstergesi olarak, ortalama yaşam süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. 15'ten az lenf diseksiyonu olan hastaların mevcut pN evresi, ortalama yaşam süresi ile karşılaştırınca ise, N evreleri arasında anlamlı bir fark elde edilememiştir. Özellikle bu grup hastalar için lenf nodu oranına dayalı evreleme sistemi, prognozu belirlemede bağımsız bir faktör olarak değerlendirilmiştir (17).

Sianesi ve arkadaşları, lenf nodu sayısına göre hastaları A (15'ten az lenf nodu olan) ve B (15 ve üzeri lenf nodu olan) olarak gruplandırmıştır. pN evresinin

yaşam süresi ile karşılaştırılmasında pN1 evresinde, B grubundaki hastalar A grubuna göre istatistiksel olarak daha uzun süre hayatta kalmıştır ($p < 0,03$). pN2 evresinde ise B grubu hasta popülasyonu olmadığı için, veri azlığı nedeniyle hayatta kalmada anlamlı bir fark hesaplanamamıştır. Hastalar yeni lenf nodu oranına göre tekrar evrelendirilip sonuçlar incelenince, p değeri hiçbir sınıf için anlamlı bulunmamıştır ve aynı N evresindeki her iki grup hastanın benzer ortalama yaşam süresine sahip olduğu görülmüştür (111).

Kong ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma göstermiştir ki, 15 ten az lenf nodu diseksiyonu olan hastalar, tüm lenf nodları metastatik olsa da pN evresi 3b grubuna girememektedir. pN2 evresindeki bazı hastalarda kendi grubundaki diğer hastalara göre daha kötü prognoza sahip olmuştur. Bu hastalar lenf nodu oranına göre tekrar evrelendiğinde, anlamlı olarak büyük kısmı yeni N3 evresine dahil edilmiştir. Ayrıca yeni N evresine göre gruplandırılan hastaların, aynı evrede olanlar için benzer prognoza sahip oldukları görülmüştür (112).

Feng ve arkadaşlarının pT3 evresindeki hastaları dahil ettikleri bir çalışmada, mevcut pN evresi ve orana dayalı yapılan N evresinin prognoza etkisinin değerlendirilmesinde, aynı kategoriye denk gelen evrelerin prognozunun anlamlı olarak birbirinden farklı olduğu bulunmuştur. Metastatik lenf nodu oranına göre hesaplanan ortalama yaşam süresi, pT3 mide kanseri hastalarının prognozu ile korele bulunmuştur. Bu nedenle metastatik lenf nodu oranının, pT3N3 mide kanseri hastalarının 5 yıllık sağ kalım oranlarını metastatik lenf nodu sayısı ile kıyaslamaktan daha doğru ve daha objektif olduğu düşünülmüştür (113).

Celen ve arkadaşları ise lenf nodu oranına dayalı evreleme çalışmalarında, hastaları lenf nodu sayısına göre gruplandırmaksızın, yeni evreler arasında %1 ve %10 sınırını değer alarak yaptıkları hesaplamada ortalama yaşam süresinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edememişlerdir. Ancak % 1-10'luk grubun $> \% 10$ 'luk gruptan daha fazla yaşam süresine sahip olduklarını göstermişlerdir (114).

Pedrazzani ve arkadaşlarının 526 hasta ile yaptıkları bir çalışmada, diseke edilen lenf nodu sayısı dikkate alınmaksızın, mevcut pN1 ve pN2 evresine sahip hastalar arasında, hayatta kalma oranlarının anlamsal bir farklılığı izlenmemiştir.

Ancak bu hastalar lenf nodu oranına göre yeniden evrelendiğinde yeni N1 ve N2 evreleri arasında anlamlı bir fark olduğu gösterilmiştir (115).

Bilici ve arkadaşları MLNO'nu hesaplarırken bizim çalışmamızla aynı evre sınır değerlerini kullanmıştır ve yeni evre N0 ve N1'in ortalama yaşam süreleri arasında bir fark bulmamışlardır. Ancak yeni N2 ve N3 evresine göre ortalama yaşam süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde etmişlerdir (116).

Huang ve arkadaşlarının 1289 mide kanseri olgusu ile yaptıkları çalışmada MLNO hesaplanırken evreler arasındaki sınır değer % 20 ve % 50 olarak ele alınmıştır. Bu çalışmada Pearson korelasyon testi ile metastatik lenf nodu sayısının diseke edilen lenf nodların sayısı ile anlamlı derecede ilişkili olduğunu gösterilmiştir. Fakat MLNO'na göre yapılan evrelemede, evrenin diseke edilen lenf nodundan bağımsız olduğu bulunmuştur ve lenf nodu oranı her %10 arttığında, hesaplanan 5 yıllık sağ kalım oranının % 8,14 azaldığı görülmüştür (117).

Çalışmamızda metastatik lenf nodu oranına göre derecelendirilen evrenin, diseke edilen lenf nodu sayısından bağımsız olarak, her hastada aynı evre, istatistiksel olarak bir fark oluşturmadan benzer sağ kalıma sahip olduğu literatür ile uyumlu bulunmuştur. Ancak çalışmamızın değerini kısıtlayan nokta, benzer çalışmalarda gösterilen 15'ten az lenf nodu varlığında ortaya çıkan aynı evreler arası istatistiksel farkın gösterilememiş olmasıdır.

Sonuç olarak bu çalışma ile Antalya ilini yansıtan sınırlı sayıdaki mide adenokarsinomu tanılı olguların demografik ve klinikopatolojik verilerini retrospektif olarak incelemiş olduk. Metastatik lenf nodu oranına göre yapılan yeni N evreleme sistemi üzerinden, cerrahi prosedürden bağımsız olarak, pN evresinin yaşam süresi üzerindeki etkisini inceledik. Yapılan bu limitli çalışma bu görüş için bir ön izlenim çalışması niteliğini taşıyabilir.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada, 10 yıllık süreçte, Akdeniz Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda, gastrektomi sonrası mide adenokarsinomu tanısı alan 221 vaka incelenmiştir. Elde edilen bulgular, literatürdeki bilgiler ile değerlendirildiğinde aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır.

- Cinsiyete göre tümör histolojik tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$).
- Yaş ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ve ileri yaşta daha düşük ortalama yaşam süresi beklenir
- Hastalarda yaşın artması ölüm riskini 1,03 kat artırmaktadır.
- Tümör boyutu küçük (5 cm ve altı) tümörlerde, büyük (> 5 cm) olan tümörlere göre ortalama yaşam süresi daha uzundur.
- Tümör boyutu, tümör evresi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkiye sahiptir. Ancak çalışmamızda tümör boyutu ile lenf nodu metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.
- Tümör diferansiasyonu ile 5 yıllık sağ kalım arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.
- Tümör diferansiasyonu ile lenf nodu metastazı arasında anlamlı bir ilişki vardır. İyi diferansiye tümörler diğerlerine göre daha az sıklıkta lenf nodu metastazı yaparlar.
- Lenfovasküler invazyon içermeyen olgularda, lenfovasküler invazyon içeren olgulara göre ortalama yaşam süresi daha uzundur.
- PNİ izlenmeyen olgular, PNİ izlenen olgulara göre daha uzun ortalama yaşam süresine sahiptir.
- Cerrahi sonrası tümör pozitif sınıra sahip olmak kötü prognoz ile ilişkilidir ve bu hastalarda daha düşük sağ kalım beklenmektedir.
- İnvazyon derinliği arttıkça (pT evresi) ortalama yaşam süresinde düşme izlenmiştir.

- Tümör histolojik alt tipleri ile yaş dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir ($p>0,05$).
- Uzak metastaz varlığı kötü prognoz ile ilişkilidir ve varlığı düşük sağ kalımı göstermektedir
- Metastatik lenf nodu sayısına göre derecelendirilen pN evresi arttıkça beklenen sağ kalım azalmaktadır.
- Tümör evresi ile 5 yıllık sağ kalım istatistiksel olarak anlamlı ilişkiye sahiptir ve artmış evre düşük sağ kalım ile ilişkilidir.
- Tümör evresi Evre 3 olan hastaların ölüm riski, Evre 1 hastalarinkine göre 4,74 kat daha yüksektir.
- Ölüm riski uzak metastaz varlığında, olmayanlarinkine göre 2,61 kat daha yüksektir.
- pN0 hastalara göre pN1 hastalarda ölüm riski 2,59 kat, pN2 hastalarda 3,92 kat, pN3 hastalarda ise 4,85 kat daha yüksektir.
- 15 ve üzeri lenf nodu bulunan hastaların sağ kalımı, 15'ten az lenf nodu bulunan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha kötü bulunmuştur.
- 15'ten az lenf nodu çıkarılan hastalarda, pN0 hastalara göre pN1 hastalarda ölüm riski 4,48 kat, pN2 hastalarda 4,78 kat, pN3 hastalarda ise 5,14 kat daha yüksektir.
- 15 ve üzeri lenf nodu çıkarılan hastalarda, pN0 hastalara göre pN2 hastalarda ölüm riski 3,00 kat, pN3 hastalarda 3,40 kat daha yüksektir. Bununla birlikte istatistiksel olarak anlamlı ölüm riski artışı pN0 ile pN1 hastalar arasında ise kaydedilmemiştir ($p>0,05$).
- Mevcut ve yeni N evresinde, lenf nodu sayısından bağımsız olarak aynı evreler benzer 5 yıllık sağ kalıma sahiptir.
- 15'ten az lenf nodu olan ve 15 ve üzeri lenf nodu olan hastalar, aynı mevcut pN evresinde benzer sağ kalıma sahiptir.
- 15'ten az lenf nodu olan ve 15 ve üzeri lenf nodu olan hastalar, aynı yeni N evresinde benzer sağ kalıma sahiptir.

Bizim sonuçlarımız, mide adenokarsinomu olgularında demografik ve histopatolojik verilerin prognoz üzerindeki önemini göstermekte ve cerrahi sonrası hastaların takip ve ileri tedavilerinin yönetilmesinde klinisyenlere yol gösterici bilgiler sağlamaktadır.

Lenf nodu oranına dayalı oluşturulan yeni N evresi ile mevcut N evresinin sağ kalım üzerinde benzer etkilere sahip olması, lenf nodu evrelemesi için alternatif bir yöntem sunabilir. Ancak orana dayalı evreleme sisteminin bazı temel iyileştirmelere ihtiyacı vardır. Orana dayalı derecelendirdiğimiz evrenin sınır değerleri henüz evrensel olarak belirlenmemiştir. Bu yeni sistem için en az olması gereken lenf nodu sayısı da belirsizliğini korumaktadır.

Sonuç olarak, bu ön verileri doğrulamak için gelecekte çok merkezli randomize çalışmalara ihtiyaç vardır. Lenf nodu oranına dayalı evrelemeyi daha eksiksiz ve doğru bir evreleme sistemine dahil etmek, diseke edilen lenf nodu sayısından bağımsız gruplar arasındaki farklılıkları azaltmak, mide kanseri hastaları için en iyi tedavi seçeneğinin ve doğru prognozun belirlenmesine yardımcı olacaktır.

7. ÖZET

MİDE ADENOKARSİNOMU OLGULARINDA HİSTOPATOLOJİK PROGNOSTİK KRİTERLERİN YAŞAM SÜRESİNE ETKİSİ VE METASTATİK LENF NODU ORANINA GÖRE EVRELEME TEKNİĞİ

Mide kanseri dünyada en sık görülen beşinci kanser türüdür ve kansere bağlı ölüm nedenlerinde ise üçüncü sırada yer almaktadır. Yüksek insidans ve mortalite hızı, tedavi seçeneklerini belirlemede prognostik faktörlerin önemini artırmaktadır. Tümör evresi, tümör boyutu ve midedeki yerleşim yeri, tümör pozitif bölgesel lenf nodu sayısı, perinöral invazyon varlığı, tümörün histolojik tipi ve derecesi şeklinde histopatolojik kriterler, cerrahi sonrası prognozu belirlemede kullanılmaktadır. Lenf nodu durumu ise mide kanseri hastalarının prognozunun en güçlü göstergesidir. Metastatik lenf nodu sayısına göre derecelendirilen pN evresi, cerrahi olarak diseke edilen lenf nodu sayısına bağımlı olarak değişebilmektedir. Ayrıca bu sistem ile doğru sonuç alabilmek için en az 15 lenf nodu diseke edilmiş olmalıdır. Metastatik lenf nodu oranına dayalı evreleme sistemi ise, özellikle 15'ten az lenf nodu diseksiyonu olan hastalar için alternatif bir yöntem olacağı öne sürülmüştür.

Bu çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda, 10 yıl içerisinde, gastrektomi sonrası mide adenokarsinomu tanısı almış 221 vaka dahil edilmiştir. H&E preparatlar tekrar incelenerek lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, invazyon derinliği, reaktif lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodu sayısı gibi parametreler tekrar değerlendirildi. pTNM evrelemesi, AJCC 8. baskı kriterleri göz önüne alınarak güncel evre hesaplaması yapıldı ve kriterlerin karşılaştırılmasında bu güncel evre baz alındı. Metastatik lenf nodlarının diseke edilen lenf nodlarına oranı hesaplanarak yeni N kategorisi için üç ana grup oluşturuldu ve yeni N kategorisine göre tekrardan patolojik tümör evresi hesaplandı.

Yaş, tümör boyutu, lenfatik, vasküler ve perinöral invazyon, invazyon derinliği, tümör pozitif cerrahi sınır, uzak metastaz ve lenf nodu metastazı ile 5

yıllık sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. Ancak lenf nodu sayısına göre gruplandırılan ve metastatik lenf nodu oranına göre yeniden evrelendirilen hastaların sağ kalımları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir.

Sonuç olarak hastaların demografik ve histopatolojik kriterleri prognozu belirlemede ve sağ kalımı öngörmeye yararlı parametrelerdir. Metastatik lenf nodu oranına göre derecelendirilen evre ile mevcut evre sağ kalımları arasında anlamlı fark saptanmaması, bu değerlendirmenin mevcut evreleme sistemine alternatif olacağı düşünölmektedir.

Anahtar kelimeler: mide adenokarsinomu, lenf nodu oranı, prognoz

8. ABSTRACT

THE EFFECT OF THE HISTOPATHOLOGICAL PROGNOSTIC CRITERIA ON THE LIFE TIME IN GASTRIC ADENOCARCINOMA AND STAGING TECHNIQUE ACCORDING TO METASTATIC LYMPH NODE RATIO

Gastric cancer is the fifth most common cancer in the world and is the third most common cause of cancer related deaths. High incidence and mortality rates increase the importance of prognostic factors in determining treatment options. Histopathological criteria such as tumor stage, tumor size and location in the stomach, number of tumor-positive regional lymph nodes, presence of perineural invasion, histological type and grade of the tumor are used to determine prognosis after surgery. Lymph node status is the strongest indicator of the prognosis of gastric cancer patients. The pN stage graded by the number of metastatic lymph nodes may vary depending on the number of surgically dissected lymph nodes. In addition, at least 15 lymph nodes should be dissected to obtain accurate results. The staging system based on the metastatic lymph node ratio has been suggested as an alternative method especially for patients with less than 15 lymph node dissections.

221 patients with gastric adenocarcinoma following gastrectomy were included in this study within 10 years at Akdeniz University Department of Medical Pathology. H&E preparations were reviewed and parameters such as lymphovascular invasion, perineural invasion, depth of invasion, number of reactive lymph nodes, and number of metastatic lymph nodes were re-evaluated. Current stage calculation was performed by considering pTNM staging and AJCC 8th printing criteria. This current stage was used to compare the criteria. By calculating the ratio of metastatic lymph nodes to dissected lymph nodes, three main groups were formed for the new N category and pathological tumor stage was calculated according to the new N category.

A statistically significant difference was determined between age, tumor size, lymphatic, vascular and perineural invasion, depth of invasion, tumor-positive surgical margin, distant metastasis and lymph node metastasis and 5-year survival. However, there was no significant difference between the survival rates of the patients grouped according to the number of lymph nodes and re-staging according to the metastatic lymph node ratio.

In conclusion, the demographic and histopathological criteria of the patients are useful parameters for predicting prognosis and predicting survival. No significant difference was found between the stage graded according to the metastatic lymph node ratio and the current stage survival, and this evaluation is considered to be an alternative to the existing staging system.

Key words: gastric adenocarcinoma, lymph node ratio, prognosis

9. KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018.
2. Yalcin S, Gumus M, Kilickap S, Alkis N, İlhan M, Oksuzoglu B, et al. End-of-study results of Turkish gastric cancer patients from the global REGATE study. *J BUON*. 2014;19:377-87.
3. Van Cutsem E, Sagaert X, Topal B, Haustermans K, Prenen H. Gastric cancer. *The Lancet*. 2016;388(10060):2654-64.
4. Carcas LP. Gastric cancer review. *Journal of carcinogenesis*. 2014;13.
5. Ishaq S, Nunn L. Helicobacter pylori and gastric cancer: a state of the art review. *Gastroenterology and hepatology from bed to bench*. 2015;8(Suppl1):S6.
6. Ajani JA, D'Amico TA, Almhanna K, Bentrem DJ, Chao J, Das P, et al. Gastric cancer, version 3.2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2016;14(10):1286-312.
7. Hamashima C. Current issues and future perspectives of gastric cancer screening. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2014;20(38):13767.
8. Tey J, Choo BA, Leong CN, Loy EY, Wong LC, Lim K, et al. Clinical outcome of palliative radiotherapy for locally advanced symptomatic gastric cancer in the modern era. *Medicine*. 2014;93(22).
9. Posteraro B, Persiani R, Dall'Armi V, Biondi A, Arzani D, Sicoli F, et al. Prognostic factors and outcomes in Italian patients undergoing curative gastric cancer surgery. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2014;40(3):345-51.
10. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO classification of tumours of the digestive system: World Health Organization; 2010.
11. Berlth F, Bollschweiler E, Drebber U, Hoelscher AH, Moenig S. Pathohistological classification systems in gastric cancer: diagnostic relevance and prognostic value. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2014;20(19):5679.
12. Zhu Z, Chen J. Explanation of the 7 Clinical Questions in Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines of Version 4. *Journal of Surgery*. 2018;6(5):112-5.

13. Jeong O, Park YK, Choi WY, Ryu SY. Prognostic significance of non-curative gastrectomy for incurable gastric carcinoma. *Annals of surgical oncology*. 2014;21(8):2587-93.
14. Goldblum JR, Lamps LW, McKenney JK, Myers JL. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology E-Book: Elsevier Health Sciences; 2017.*
15. Jaffer A, Ajani HI, Taheshi Sano, Laurie E. Gaspar, Jeremy J. Erasmus, Laura H. Tang, Mary Kay Whashington, Hans Gerdes, Christian W. Wittekind, Paul F. Mansfield, Cathy Rimmer, Wayne L. Hofstetter, David Kelsen. *AJCC Cancer Staging Manual Eighth Edition. Eighth Edition ed. Mahul B. Amin M, FCAP, editor. Chicago 2017.*
16. Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, Mackey JR, Joy AA, Hamilton SM. Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions. *Annals of surgery*. 2005;241(1):27.
17. Zhang B-y, Yuan J, Cui Z-s, Li Z-w, Li X-h, Lu Y-y. Evaluation of the prognostic value of the metastatic lymph node ratio for gastric cancer. *The American Journal of Surgery*. 2014;207(4):555-65.
18. Mahadevan V. *Anatomy of the stomach. Surgery (Oxford)*. 2017.
19. Ellis H. *Anatomy of the stomach. Surgery (Oxford)*. 2011;29(11):541-3.
20. Gökmen FG. *Sistemik Anatomi. İzmir Güven Kitabevi*. 2003.
21. Mills SE. *Histology for pathologists: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.*
22. Schoenwolf GC, Bleyl SB, Brauer PR, Francis-West PH. *Larsen's human embryology E-book: Elsevier Health Sciences; 2014.*
23. Hall JE. *Guyton and Hall textbook of medical physiology e-Book: Elsevier Health Sciences; 2015.*
24. Kierszenbaum AL, Tres L. *Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology E-Book: Elsevier Health Sciences; 2015.*
25. Junqueira LCU, Carneiro J, Aytakin Y, Solakoğlu S. *Temel histoloji: text & atlas: Nobel Tıp Kitabevleri; 2009.*
26. Sitarz R, Skierucha M, Mielko J, Offerhaus GJA, Maciejewski R, Polkowski WP. Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment. *Cancer management and research*. 2018;10:239.

27. Pasechnikov V, Chukov S, Fedorov E, Kikuste I, Leja M. Gastric cancer: prevention, screening and early diagnosis. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2014;20(38):13842.
28. Rahman R, Asombang AW, Ibdah JA. Characteristics of gastric cancer in Asia. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2014;20(16):4483.
29. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2014;cebp. 1057.2013.
30. Colquhoun A, Arnold M, Ferlay J, Goodman K, Forman D, Soerjomataram I. Global patterns of cardia and non-cardia gastric cancer incidence in 2012. *Gut*. 2015;64(12):1881-8.
31. Ang TL, Fock KM. Clinical epidemiology of gastric cancer. *Singapore medical journal*. 2014;55(12):621.
32. Wang F, Meng W, Wang B, Qiao L. Helicobacter pylori-induced gastric inflammation and gastric cancer. *Cancer letters*. 2014;345(2):196-202.
33. Screening P, Board PE. Stomach (Gastric) Cancer Prevention (PDQ®). PDQ Cancer Information Summaries [Internet]: National Cancer Institute (US); 2018.
34. Cheng XJ, Lin JC, Tu SP. Etiology and prevention of gastric cancer. *Gastrointestinal tumors*. 2016;3(1):25-36.
35. Praud D, Rota M, Pelucchi C, Bertuccio P, Rosso T, Galeone C, et al. Cigarette smoking and gastric cancer in the Stomach Cancer Pooling (StoP) Project. *European Journal of Cancer Prevention*. 2018;27(2):124-33.
36. den Hoed CM, Kuipers EJ. Gastric cancer: how can we reduce the incidence of this disease? *Current gastroenterology reports*. 2016;18(7):34.
37. Park YH, Kim N. Review of atrophic gastritis and intestinal metaplasia as a premalignant lesion of gastric cancer. *Journal of cancer prevention*. 2015;20(1):25.
38. Chen H-N, Wang Z, Li X, Zhou Z-G. Helicobacter pylori eradication cannot reduce the risk of gastric cancer in patients with intestinal metaplasia and dysplasia: evidence from a meta-analysis. *Gastric Cancer*. 2016;19(1):166-75.
39. Smyth E, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2016;27(suppl_5):v38-v49.

40. Dawson H, Novotny A, Becker K, Reim D, Langer R, Gullo I, et al. Macroscopy predicts tumor progression in gastric cancer: A retrospective patho-historical analysis based on Napoleon Bonaparte's autopsy report. *Digestive and liver disease*. 2016;48(11):1378-85.
41. Association JGC. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric cancer*. 2011;14(2):101-12.
42. Chen Y-C, Fang W-L, Wang R-F, Liu C-A, Yang M-H, Lo S-S, et al. Clinicopathological variation of Lauren classification in gastric cancer. *Pathology & Oncology Research*. 2016;22(1):197-202.
43. Ma J, Shen H, Kapesa L, Zeng S. Lauren classification and individualized chemotherapy in gastric cancer. *Oncology letters*. 2016;11(5):2959-64.
44. Min B-H, Byeon S-J, Lee JH, Kim K-M, An JY, Choi MG, et al. Lymphovascular invasion and lymph node metastasis rates in papillary adenocarcinoma of the stomach: implications for endoscopic resection. *Gastric Cancer*. 2018;21(4):680-8.
45. Hu B, El Hajj N, Sittler S, Lammert N, Barnes R, Meloni-Ehrig A. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *Journal of gastrointestinal oncology*. 2012;3(3):251.
46. Yasuda K, Adachi Y, Shiraishi N, Maeo S, Kitano S. Papillary adenocarcinoma of the stomach. *Gastric Cancer*. 2000;3(1):33-8.
47. DOĞUSOY GB. Mide Kanseri Patolojisi. *Turkiye Klinikleri Journal of General Surgery Special Topics*. 2013;6(3):29-34.
48. Hsueh C-S, Li W-T, Jeng C-R, Pang V, Chang H-W. Diffuse-type Gastric Mucinous and Signet Ring Cell Adenocarcinoma in a Captive California King Snake (*Lampropeltis getula californiae*). *Journal of comparative pathology*. 2018;160:10-4.
49. Zhao J, Ren G, Cai R, Chen J, Li H, Guo C, et al. Mucinous adenocarcinoma and non-mucinous adenocarcinoma: differing clinicopathological characteristics and computed tomography features in gastric cancer. *Oncotarget*. 2017;8(28):45698.

50. Pernot S, Voron T, Perkins G, Lagorce-Pages C, Berger A, Taieb J. Signet-ring cell carcinoma of the stomach: Impact on prognosis and specific therapeutic challenge. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2015;21(40):11428.
51. Odze RD, Goldblum JR. *Odze and Goldblum Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas E-Book: Elsevier Health Sciences*; 2014.
52. Boland CR, Yurgelun MB. Historical perspective on familial gastric cancer. *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology*. 2017;3(2):192-200.
53. Zhao L-Y, Li C-C, Jia L-Y, Chen X-L, Zhang W-H, Chen X-Z, et al. Superiority of lymph node ratio-based staging system for prognostic prediction in 2575 patients with gastric cancer: validation analysis in a large single center. *Oncotarget*. 2016;7(32):51069.
54. Washington K. of the AJCC cancer staging manual: stomach. *Annals of surgical oncology*. 2010;17(12):3077-9.
55. Association JGC. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric cancer*. 2017;20(1):1-19.
56. Symeonidis D, Koukoulis G, Tepetes K. Sentinel node navigation surgery in gastric cancer: Current status. *World journal of gastrointestinal surgery*. 2014;6(6):88.
57. Orditura M, Galizia G, Sforza V, Gambardella V, Fabozzi A, Laterza MM, et al. Treatment of gastric cancer. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2014;20(7):1635.
58. Guo CG, Zhao DB, Liu Q, Zhou ZX, Zhao P, Wang GQ, et al. Risk factors for lymph node metastasis in early gastric cancer with signet ring cell carcinoma. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2015;19(11):1958-65.
59. Takatsu Y, Hiki N, Nunobe S, Ohashi M, Honda M, Yamaguchi T, et al. Clinicopathological features of gastric cancer in young patients. *Gastric Cancer*. 2016;19(2):472-8.
60. Kim HW, Kim J-H, Lim BJ, Kim H, Kim H, Park JJ, et al. Sex disparity in gastric cancer: female sex is a poor prognostic factor for advanced gastric cancer. *Annals of surgical oncology*. 2016;23(13):4344-51.

61. Boku T, Nakane Y, Minoura T, Takada H, Yamamura M, Hioki K, et al. Prognostic significance of serosal invasion and free intraperitoneal cancer cells in gastric cancer. *British Journal of Surgery*. 1990;77(4):436-9.
62. Fang W-L, Huang K-H, Lan Y-T, Chen M-H, Chao Y, Lo S-S, et al. The risk factors of lymph node metastasis in early gastric cancer. *Pathology & Oncology Research*. 2015;21(4):941-6.
63. Adachi Y, Yasuda K, Inomata M, Sato K, Shiraishi N, Kitano S. Pathology and prognosis of gastric carcinoma: well versus poorly differentiated type. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2000;89(7):1418-24.
64. Ribeiro MM, Sarmiento JA, Simões MS, Bastos J. Prognostic significance of Lauren and Ming classifications and other pathologic parameters in gastric carcinoma. *Cancer*. 1981;47(4):780-4.
65. Jiang S, Ge W, Zheng L, Chen G. Analysis of clinicopathological features and prognosis in 30 cases with multifocal gastric cancer. *Zhonghua wei chang wai ke za zhi= Chinese journal of gastrointestinal surgery*. 2015;18(2):135-8.
66. Kunisaki C, Makino H, Takagawa R, Oshima T, Nagano Y, Kosaka T, et al. Tumor diameter as a prognostic factor in patients with gastric cancer. *Annals of surgical oncology*. 2008;15(7):1959-67.
67. Sarioglu S. Tumor Deposits in Gastric Cancer. *Tumor Deposits: Springer*; 2018. p. 83-108.
68. Bilici A, Seker M, Ustaalioglu BBO, Kefeli U, Yildirim E, Yavuzer D, et al. Prognostic significance of perineural invasion in patients with gastric cancer who underwent curative resection. *Annals of surgical oncology*. 2010;17(8):2037-44.
69. Ishigami S, Natsugoe S, Tokuda K, Nakajo A, Che X, Iwashige H, et al. Prognostic value of intratumoral natural killer cells in gastric carcinoma. *Cancer*. 2000;88(3):577-83.
70. Davies J, Johnston D, Sue-Ling H, Young S, May J, Griffith J, et al. Total or subtotal gastrectomy for gastric carcinoma? A study of quality of life. *World journal of surgery*. 1998;22(10):1048-55.

71. Kelly KJ, Selby L, Chou JF, Dukleska K, Capanu M, Coit DG, et al. Laparoscopic versus open gastrectomy for gastric adenocarcinoma in the west: a case–control study. *Annals of surgical oncology*. 2015;22(11):3590-6.
72. Sun Z, Li D-m, Wang Z-n, Huang B-j, Xu Y, Li K, et al. Prognostic significance of microscopic positive margins for gastric cancer patients with potentially curative resection. *Annals of surgical oncology*. 2009;16(11):3028.
73. Gravalos C, Jimeno A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Annals of oncology*. 2008;19(9):1523-9.
74. Yıldırım M, Kaya V, Demirpence O, Gunduz S, Bozcuk H. Prognostic significance of p53 in gastric cancer: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(1):327-32.
75. Luo G, Hu Y, Zhang Z, Wang P, Luo Z, Lin J, et al. Clinicopathologic significance and prognostic value of Ki-67 expression in patients with gastric cancer: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(30):50273.
76. Sun Y-Q, Xie J-W, Chen P-C, Zheng C-H, Li P, Wang J-B, et al. Low expression of CDK5 and p27 are associated with poor prognosis in patients with gastric cancer. *Journal of Cancer*. 2016;7(9):1049.
77. Liu X, Sun X, Liu J, Kong P, Chen S, Zhan Y, et al. Preoperative C-reactive protein/albumin ratio predicts prognosis of patients after curative resection for gastric cancer. *Translational oncology*. 2015;8(4):339-45.
78. Camargo MC, Kim W-H, Chiaravalli AM, Kim K-M, Corvalan AH, Matsuo K, et al. Improved survival of gastric cancer with tumour Epstein–Barr virus positivity: an international pooled analysis. *Gut*. 2013;gutjnl-2013-304531.
79. Yusefi AR, Lankarani KB, Bastani P, Radinmanesh M, Kavosi Z. Risk Factors for Gastric Cancer: A Systematic Review. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2018;19(3):591.
80. Eto K, Hiki N, Kumagai K, Shoji Y, Tsuda Y, Kano Y, et al. Prophylactic effect of neoadjuvant chemotherapy in gastric cancer patients with postoperative complications. *Gastric Cancer*. 2018;21(4):703-9.
81. Komatsu S, Ichikawa D, Nishimura M, Kosuga T, Okamoto K, Konishi H, et al. Evaluation of prognostic value and stage migration effect using positive lymph

- node ratio in gastric cancer. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2017;43(1):203-9.
82. Yang D, Hendifar A, Lenz C, Togawa K, Lenz F, Lurje G, et al. Survival of metastatic gastric cancer: Significance of age, sex and race/ethnicity. *Journal of gastrointestinal oncology*. 2011;2(2):77.
83. Saito H, Osaki T, Murakami D, Sakamoto T, Kanaji S, Tatebe S, et al. Effect of age on prognosis in patients with gastric cancer. *ANZ journal of surgery*. 2006;76(6):458-61.
84. Bando E, Kojima N, Kawamura T, Takahashi S, Fukushima N, Yonemura Y. Prognostic value of age and sex in early gastric cancer. *British journal of surgery*. 2004;91(9):1197-201.
85. Kim J-P, Lee J-H, Kim S-J, Yu H-J, Yang H-K. Clinicopathologic characteristics and prognostic factors in 10 783 patients with gastric cancer. *Gastric cancer*. 1998;1(2):125-33.
86. Dicken BJ, Graham K, Hamilton SM, Andrews S, Lai R, Listgarten J, et al. Lymphovascular invasion is associated with poor survival in gastric cancer: an application of gene-expression and tissue array techniques. *Annals of surgery*. 2006;243(1):64.
87. Kunisaki C, Makino H, Kimura J, Takagawa R, Kosaka T, Ono HA, et al. Impact of lymphovascular invasion in patients with stage I gastric cancer. *Surgery*. 2010;147(2):204-11.
88. Maehara Y, Kabashima A, Koga T, Tokunaga E, Takeuchi H, Kakeji Y, et al. Vascular invasion and potential for tumor angiogenesis and metastasis in gastric carcinoma. *Surgery*. 2000;128(3):408-16.
89. Nakamura Y, Yasuoka H, Tsujimoto M, Kurozumi K, Nakahara M, Nakao K, et al. Importance of lymph vessels in gastric cancer: a prognostic indicator in general and a predictor for lymph node metastasis in early stage cancer. *Journal of clinical pathology*. 2006;59(1):77-82.
90. De Franco L, Marrelli D, Voglino C, Vindigni C, Ferrara F, Di Mare G, et al. Prognostic value of perineural invasion in resected gastric cancer patients according to lauren histotype. *Pathology & Oncology Research*. 2018;24(2):393-400.

91. De Franco L, Marrelli D, Ferrara F, Voglino C, Di Mare G, Neri A, et al. Clinical and prognostic significance of perineural invasion in gastric cancer: A single center experience. *European Journal of Surgical Oncology*. 2016;42(10):S208.
92. Chen L, Wei S, Zaisheng Y, Lin Z, Chen X, Zeng Y, et al. Effect of perineural invasion in prognosis of 1 801 patients undergoing radical resection of gastric cancer. *Chinese Journal of Digestive Surgery*. 2017;16(3):262-8.
93. Verdecchia A, Corazziari I, Gatta G, Lisi D, Faivre J, Forman D. Explaining gastric cancer survival differences among European countries. *International journal of cancer*. 2004;109(5):737-41.
94. Yasuda K, Adachi Y, Shiraishi N, Yamaguchi K, Shiromizu A, Kitano S. Pathology and prognosis of mucinous gastric carcinoma. *Journal of surgical oncology*. 2001;76(4):272-7.
95. Yokota T, Ishiyama S, Saito T, Teshima S, Yamada Y, Iwamoto K, et al. Is tumor size a prognostic indicator for gastric carcinoma? *Anticancer research*. 2002;22(6B):3673-7.
96. Saito H, Osaki T, Murakami D, Sakamoto T, Kanaji S, Oro S, et al. Macroscopic tumor size as a simple prognostic indicator in patients with gastric cancer. *The American journal of surgery*. 2006;192(3):296-300.
97. Wang X, Wan F, Pan J, Yu GZ, Chen Y, Wang JJ. Tumor size: A non-neglectable independent prognostic factor for gastric cancer. *Journal of surgical oncology*. 2008;97(3):236-40.
98. Park DI, Yun JW, Park JH, Oh SJ, Kim HJ, Cho YK, et al. HER-2/neu amplification is an independent prognostic factor in gastric cancer. *Digestive diseases and sciences*. 2006;51(8):1371-9.
99. Allgayer H, Babic R, Gruetzner KU, Tarabichi A, Schildberg FW, Heiss MM. c-erbB-2 is of independent prognostic relevance in gastric cancer and is associated with the expression of tumor-associated protease systems. *Journal of Clinical Oncology*. 2000;18(11):2201-9.
100. Kim J-P, Kim S-C, Yang H-K. Prognostic significance of signet ring cell carcinoma of the stomach. *Surgical oncology*. 1994;3(4):221-7.

101. Kwon K-J, Shim K-N, Song E-M, Choi J-Y, Kim S-E, Jung H-K, et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of signet ring cell carcinoma of the stomach. *Gastric Cancer*. 2014;17(1):43-53.
102. Liu X, Cai H, Sheng W, Yu L, Long Z, Shi Y, et al. Clinicopathological characteristics and survival outcomes of primary signet ring cell carcinoma in the stomach: retrospective analysis of single center database. *PLoS One*. 2015;10(12):e0144420.
103. Zhang M, Zhu Gy, Zhang Hf, Gao Hy, Han Xf, Xue Yw. Clinicopathologic characteristics and prognosis of mucinous gastric carcinoma. *Journal of surgical oncology*. 2010;102(1):64-7.
104. Zhao B-W, Chen Y-M, Jiang S-S, Zhou Z-W, Li Y-F. Lymph node metastasis, a unique independent prognostic factor in early gastric cancer. *PLoS One*. 2015;10(7):e0129531.
105. Wang S-Y, Yeh C-N, Lee H-L, Liu Y-Y, Chao T-C, Hwang T-L, et al. Clinical impact of positive surgical margin status on gastric cancer patients undergoing gastrectomy. *Annals of surgical oncology*. 2009;16(10):2738-43.
106. Omejc M, Juvan R, Jelenc F, Repse S. Lymph node metastases in gastric cancer: correlation between new and old UICC TNM classification. *International surgery*. 2001;86(1):14-9.
107. Yokota T, Ishiyama S, Saito T, Teshima S, Narushima Y, Murata K, et al. Lymph node metastasis as a significant prognostic factor in gastric cancer: a multiple logistic regression analysis. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2004;39(4):380-4.
108. Sakcak I, Yıldız BD, Avşar FM, Akturan S, Kilic K, Cosgun E, et al. Does N ratio affect survival in D1 and D2 lymph node dissection for gastric cancer? *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2011;17(35):4007.
109. Xu D-z, Geng Q-r, Long Z-j, Zhan Y-q, Li W, Zhou Z-w, et al. Positive lymph node ratio is an independent prognostic factor in gastric cancer after d2 resection regardless of the examined number of lymph nodes. *Annals of surgical oncology*. 2009;16(2):319-26.

110. Lee Y-C, Yang P-J, Zhong Y, Clancy TE, Lin M-T, Wang J. Lymph Node Ratio-based Staging System Outperforms the Seventh AJCC System for Gastric Cancer. *American journal of clinical oncology*. 2017;40(1):35-41.
111. Sianesi M, Bezer L, Del Rio P, Dell'Abate P, Iapichino G, Soliani P, et al. The node ratio as prognostic factor after curative resection for gastric cancer. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2010;14(4):614-9.
112. Kong S-H, Lee H-J, Ahn HS, Kim J-W, Kim WH, Lee KU, et al. Stage migration effect on survival in gastric cancer surgery with extended lymphadenectomy: the reappraisal of positive lymph node ratio as a proper N-staging. *Annals of surgery*. 2012;255(1):50-8.
113. Feng J, Wu Y-F, Xu H-M, Wang S-B, Chen J-Q. Prognostic significance of the metastatic lymph node ratio in T3 gastric cancer patients undergoing total gastrectomy. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011;12(3289):92.
114. Celen O, Yildirim E, Berberoglu U. Prognostic impact of positive lymph node ratio in gastric carcinoma. *Journal of surgical oncology*. 2007;96(2):95-101.
115. 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 journal of surgery*. 2010;34(1):85-91.
116. Bilici A, Seker M, Ustaalioglu BBO, Yilmaz B, Doventas A, Salepci T, et al. Determining of metastatic lymph node ratio in patients who underwent D2 dissection for gastric cancer. *Medical Oncology*. 2010;27(3):975-84.
117. Huang C-M, Lin J-X, Zheng C-H, Li P, Xie J-W, Lin B-J, et al. Prognostic impact of metastatic lymph node ratio on gastric cancer after curative distal gastrectomy. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2010;16(16):2055.