



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ**

**MİDE ADENOKANSERİ NEDENİYLE KÜRATİF AMAÇLI
CERRAHİ UYGULANAN HASTALARDA SAĞKALIMI
ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN ANALİZİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Serkan KARAIŞLI

TEZ DANIŞMANI

Yrd.Doç.Dr.Emine Özlem GÜR

İZMİR

ARALIK-2017

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince cerrahinin teorik ve pratik prensiplerini öğreten, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve iyi bir cerrah ve iyi bir insan olmam konusunda destek ve yardımlarını esirgemeyen, ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı, anabilim dalı başkanı değerli hocam Sayın Prof. Dr. Mehmet Hacıyanlı'ya,

Bilgi ve deneyimlerini bana sabırla aktarmaktan çekinmeyen hocalarım Sayın Doç. Dr. Ercüment Tarcan, Sayın Doç. Dr. Fatma Tatar, Sayın Doç. Dr. Hüdaî Genç, Sayın Op. Dr. Mustafa Peşkersoy, Sayın Doç. Dr. Kemal Atahan, Sayın Prof. Dr. Osman Nuri Dilek ve Sayın Doç. Dr. Yasin Peker'e,

Uzmanlık tezimi hazırlama ve yazma aşamasında bana büyük destekleri olan, asistanlığım süresince yardımlarını benden esirgemeyen tez danışmanı hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Emine Özlem Gür'e,

Eğitimim süresince cerrahi bilgi ve becerilerini benimle paylaşan tüm uzman ağabey ve ablalarım,

Asistanlığım süresince beraber çalıştığım, dostlukları ile bana destek olan asistan arkadaşlarıma, klinikte ve ameliyathanede birlikte çalıştığım ve her zaman yardımlarını gördüğüm hemşire, personel ve sekreter arkadaşlarıma,

Tüm hayatım boyunca bana vermiş oldukları destek ve sevgiyle çok şey borçlu olduğum, bana güvenlerini hiç kaybetmeden zorlukları aşmamı sağlayan en büyük manevi destekçim olan annem, babam ve kardeşime,

Eğitim hayatımın ilk yıllarında beni 'büyük adam olmak' konusunda cesaretlendiren, 20 yıldır desteğini benden esirgemeyen ilkokul öğretmenim Sayın Ahmet Zencir'e,

Sevgisini ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim sevgili eşime teşekkür ederim.

Dr.Serkan Karışlı

İÇİNDEKİLER

SAYFA

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iii
ŞEKİLLER-GRAFİKLER LİSTESİ	iv
TABLolar LİSTESİ	v
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.TARİHÇE.....	2
2.2.EMBRİYOLOJİ.....	3
2.3.HİSTOLOJİ-FİZYOLOJİ.....	3
2.4.ANATOMİ.....	4
2.5.MİDE KANSERİ	
2.5.1.İNSİDANS.....	9
2.5.2.ETYOLOJİ.....	10
2.5.3.HİSTOPATOLOJİ.....	12
2.5.4.EVRELEME.....	17
2.5.5.PROGNOZA ETKİ EDEN FAKTÖRLER.....	19
2.5.6.TEDAVİ.....	22
3.AMAÇ.....	26
4.GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
5.BULGULAR.....	32
6.TARTIŞMA.....	53
7.SONUÇ.....	63
8.ÖZET.....	64
9.SUMMARY.....	65
10.KAYNAKLAR.....	67

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AFP: Alfa-feto protein

BT: Bilgisayarlı tomografi

CA: Kanser antijen

CEA: Karsinoembriyonik antijen

DM: Diyabetes mellitus

EBV: Epstein-Barr virüsü

EMR: Endoskopik mukozal rezeksiyon

GİS: Gastrointestinal sistem

GİST: Gastrointestinal Stromal Tümör

H.pylori: Helicobacter pylori

HT: Hipertansiyon

IMRT: Yoğunluk ayarlı radyoterapi

JRSGC: Japon Mide Kanseri Araştırma Grubu

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

KKY: Konjestif kalp yetmezliği

KAH: Koroner arter hastalığı

LP: Linitis plastica

TNM: Tümör/Nod/Metastaz

UICC: Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (Union for International Cancer Control)

VKİ: Vücut kitle indeksi

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

3D-KRT: Üç boyutlu kemoradyoterapi

4D-BT: 4 boyutlu bilgisayarlı tomografi

5-FU: 5-Fluorouracil

ŞEKİLLER-GRAFİKLER LİSTESİ	SAYFA
Şekil 1. Midenin şematik görünümü	4
Şekil 2. Midenin arterleri	5
Şekil 3. Midenin venleri	6
Şekil 4. Perigastrik lenf nodu istasyonları	7
Şekil 5. Ekstragastrik lenf nodu istasyonları	8
Şekil 6. Mide inervasyonu ve vagal sinir dalları	9
Şekil 7. Erken evre mide kanserinde makroskopik sınıflama	13
Şekil 8. Borrmann sınıflamasına göre ilerlemiş mide kanseri	13
Grafik 1. Takip süresi içinde genel sağkalım oranı	40
Grafik 2. Splenektomi durumuna göre sağkalım eğrisi	49
Grafik 3. Rezeksiyon tipine göre sağkalım eğrisi	49
Grafik 4. TNM evresine göre sağkalım eğrisi	50
Grafik 5. Lokal nüks/uzak metastaz durumuna göre sağkalım eğrisi	51

TABLolar LİSTESİ	SAYFA
Tablo 1. İleri evre mide kanserinde mikroskopik sınıflama	14
Tablo 2. UICC'ye (7.Baskı, 2010) Göre Mide Kanseri Evrelemesi	18
Tablo 3. Mide kanserinde evrelere göre 5 yıllık sağkalım oranları	19
Tablo 4. Hastaların tanımlayıcı özellikleri	32
Tablo 5. Kronik hastalık ve sigara kullanım oranları dağılımı	33
Tablo 6. Ameliyat öncesi laboratuvar değerleri	34
Tablo 7. Ameliyat bulguları	35
Tablo 8. Komplikasyonlar	35
Tablo 9. Tümörün makroskopik ve mikroskopik özellikleri	36
Tablo 10. Tümörün immunohistokimyasal özelliği	36
Tablo 11. Evrelemeye ait bulgular	38
Tablo 12. Takipte lokal nüks ve uzak metastaz durumu	39
Tablo 13. Rezeksiyon tipine göre lokal nüks ve uzak metastaz gelişme durumu	40
Tablo 14. Hastaların tanımlayıcı özelliklerine göre sağkalım sonuçları	41
Tablo 15. Hastaların kronik hastalıklarına ve sigara kullanımına göre sağkalım sonuçları	42
Tablo 16. Ameliyat öncesi laboratuvar değerlerine göre sağkalım sonuçları	43
Tablo 17. Ameliyat tipi ve komplikasyon varlığında sağkalım sonuçları	44
Tablo 18. Tümörün makroskopik, mikroskopik ve immunohistokimyasal özelliklerine göre sağkalım özellikleri	45
Tablo 19. Evreleme parametrelerine göre sağkalım özellikleri	46
Tablo 20. Lokal nüks ve uzak metastaz varlığında sağkalım bulguları	47
Tablo 21. Bağımsız Risk Faktörlerinin Lojistik Regresyon Analizi	48
Tablo 22. Univaryant ve multivaryant analizde sağkalımı etkileyen faktörler	52

1.GİRİŞ

Mide kanseri, son 30 yılda insidansında azalma olmasına rağmen, halen dünyada en sık görülen beşinci kanserdir ve kansere bağlı ölümlerin üçüncü en yaygın nedenidir (1). Erken evrede tanı konulduğunda, 5 yıllık sağkalım oranı % 90-100 civarında iken, ileri evrede tanı alan hastalarda, bu oran % 15-25' lere kadar düşmektedir. Japonya ve Doğu Asya (yaklaşık 18-25/100,000), Avrupa ve Kuzey Amerika'ya (yaklaşık 8-10/100,000) kıyasla daha yüksek mide kanseri insidansına sahiptir (2). Buna karşılık, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) mide kanseri insidansı giderek azalmakta olup, 15. en sık görülen kanserdir. 2015 yılında ABD'de 24,500 hastaya mide kanseri teşhisi konacağı ve erkeklerde kadınlara kıyasla iki kat daha fazla ortaya çıkacağı tahmin edilmektedir. 5 yıllık sağkalım yaklaşık % 29 olarak tahmin edilmiştir, bu nedenle 2016'da 10,000 ABD vatandaşının mide kanserinden öleceği öngörülmüştür (3). Türkiye'de mide kanseri sıklığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu verilerinin baz alındığı Sağlık Bakanlığı 2014 istatistikleri kılavuzuna göre, erkeklerde 100,000'de 14.3 oran ile tüm kanserler arasında beşinci, kadınlarda ise 100,000'de 6.5 oran ile altıncı sıradadır. (4). Türkiye'de mide kanserine bağlı ölüm oranı; 2015 yılı verilerine göre, erkeklerde 5.5/100,000, kadınlarda ise 2.9/100,000'dur (5).

Mide kanseri, gastroözofageal reflü veya peptik ülser hastalığı gibi basit hastalıkları kolayca taklit edebilir ve çeşitli spesifik olmayan gastrointestinal sistem (GİS) semptomları ile kendini gösterebilir. Bu özelliği ile mide kanseri tanısı kolaylıkla gözden kaçabilir. Erken doyma hissi, yutma güçlüğü veya kilo kaybı gibi belirtileri daha belirgin olan hastalar mutlaka bir üst endoskopi ile değerlendirilmelidirler (6).

Mide kanseri ile ilişkili birçok risk faktörü tanımlanmıştır. En önemli risk faktörlerinden biri, gelişmekte olan ülkelerdeki hastalarda yaygın olarak bulunan *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) enfeksiyonudur ve daha çok distal (kardia dışı) mide tümörlerinde saptanır. Çalışmalar, mide kanserli hastalarda *H. pylori* enfeksiyonu insidansının yüksek olduğunu ve uzun süren *H. pylori* enfeksiyonu nedeniyle mide kanserinin ortaya çıkma riskini %75 olarak bildirmiştir (7-9).

Diyet, mide kanseri geliştirme için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Özellikle artan tuz tüketimi, tütülenmiş veya kötü koşullarda saklanmış gıdalar, nitratlar, nitritler ve ikincil amin içeren gıdalar, riskin artırıcı faktörler olarak gösterilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), tuzlanmış konserve gıdaların fazla tüketilmesi ile mide kanseri arasında ilişki olduğunu açıklamıştır (10).

Mide kanserinin küratif tedavisi cerrahi ile mümkündür. Ancak hala lenf bezi diseksiyon sınırları, midedeki rezeksiyon sınırları ve hatta çevre organların rezeksiyon sınırları ve bunların komplikasyon ile sağkalım üzerine olan etkileri tartışmalıdır (11).

Mide kanseri ile ilgili literatürde yayınlanan çeşitli çalışmalarda prognoza etki eden faktörler araştırılmış ve çeşitli çalışmalarda farklı faktörlerin sağkalıma etkisi gösterilmiştir. Biz bu çalışmada, Ocak 2007- Ocak 2017 arasında kliniğimizde küratif gastrektomi uygulanan hastaların demografik, klinik, laboratuvar, cerrahi ve histopatolojik verilerini irdelemeyi ve ameliyat sonrası sağkalıma etki eden faktörleri araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

Morgagni 1761 yılında mide kanseri ile ilgili detaylı bilgi vermiştir. Dr. Cruveilhier, 1835'te midenin selim ve habis tümörlerini tanımlayınca kadar, mide kanseri ile ilgili ciddi bir bilgiye rastlanmamaktadır (12).

22 Ocak 1881 günü Theodor Billroth, mide kanserli hastasına subtotal rezeksiyon ve gastroduodenostomi ameliyatını ilk kez başarıyla yaptı. Billroth, pilorun 2 cm altından ve proksimalde tümörün 3 cm yukarisından rezeksiyon ve gastroduodenostomi yapmıştı. Hasta, 4 ay sonra peritonitis karsinomatoza nedeniyle öldü (13).

Ocak 1885'de Billroth, distal mide kanseri olan bir hastada rezeksiyon yaptıktan sonra mide arka yüzünden jejunum kullanarak yaptığı gastroenterostomi ile

midenin boşalmasını sağlamıştır. Bu girişim Billroth II operasyonu olarak adlandırılmıştır (14).

Türkiye'den mide tümörü için ilk gastrektomi olgusu 1925 yılında Dr. M. Kemal Öke tarafından yayınlandı (15).

Mide kanserinin makroskopik sınıflandırılması ilk olarak Borrmann tarafından 1926 yılında yapıldı ve halen bu sınıflandırma kullanılmaktadır (16).

1984'te Japon gastroenterolog Tada, T1N0 evresindeki erken evre mide kanseri olgusuna ilk kez endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR) ile kür sağlamıştır ve bu girişimin uzun dönem sağkalımı cerrahiye benzer olmakla birlikte, komplikasyon riski minimize olmuştur (17).

Yıllar içinde minimal invaziv tekniklerin gelişimi ile birlikte, erken evre mide kanserlerinde EMR ve laparoskopik wedge rezeksiyonlar ile ileri evre mide kanserlerinde tıpkı diğer batin içi cerrahi girişimlerde olduğu gibi laparoskopik ve robotik yöntemler uygulanmaya başlanmıştır.

2.2. EMBRİYOLOJİ

Mide embriyonik hayatta foregut olarak tanımlanan ön bağırsak kısmının distalinden gelişen bir GİS organıdır. 4. hafta sonlarında bir dilatasyon ortaya çıkar. 8. hafta civarında, mide ekseninde dönme hareketi görülür ve midenin ön kısmı sağa doğru yer değiştirirken, dorsal kısmı sol tarafa doğru yerleşmeye başlar (18).

Parietal hücreler pilor ve kardiyada 10. haftada ortaya çıkar. Asit salgısı ise 32. hafta civarında başlar. Esas hücreler ise 12-13. hafta civarında ortaya çıkar ama pepsinojen içermeye başladığı evre olan doğuma kadar görüntülenemez (19).

2.3. HISTOLOJİ-FİZYOLOJİ

Mide, lümeninden dışa doğru mukoza, submukoza, muskularis propriya ve seroza olmak üzere dört katmandan meydana gelir (20).

Mide mukozası histolojik olarak aralarında keskin bir sınır olmayan dört farklı bölge içerir. Bunlar kardiya, fundus, korpus ve antrumdur (21).

Midenin sekresyon faaliyetinin kontrolü; lokal, otonomik (parasempatik, sempatik) ve hormonal uyarılar varlığında sürdürülür. Mide sekresyonu; mukus hücreleri, oksintik hücreler ve esas hücreler tarafından gerçekleştirilir.

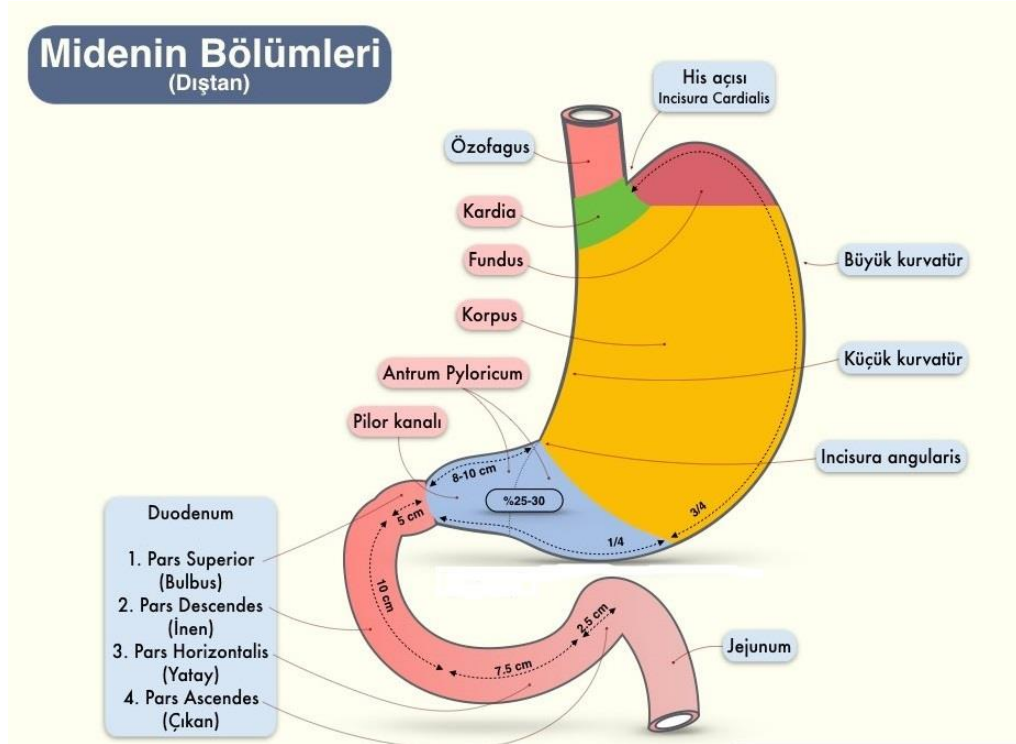
Muskularis propria dıştan lümeneye doğru sırasıyla longitudinal, sirküler ve oblik olmak üzere üç kas tabakasından meydana gelir. Muskularis propria dışında ise gevşek bağ dokusundan oluşan seroza oluşumu yer alır (18).

2.4.ANATOMİ

a) Midenin Bölümleri ve Komşulukları

Mide 5 bölümden oluşur (Şekil 1):

- 1) Kardya: Özofagus ile midenin kesişim alanıdır.
- 2) Fundus: Kardiyanın sol tarafında kalan midenin en üst parçasıdır.
- 3) Korpus: Fundus ile incisura angularis (midenin 1/3 alt ve orta kısımlarını birleştiren oblik hat) arasında kalan bölgedir.
- 4) Antrum: Korpus ile pilor arasında kalan bölüm
- 5) Pilor: Duodenuma açılan midenin son kısmıdır.

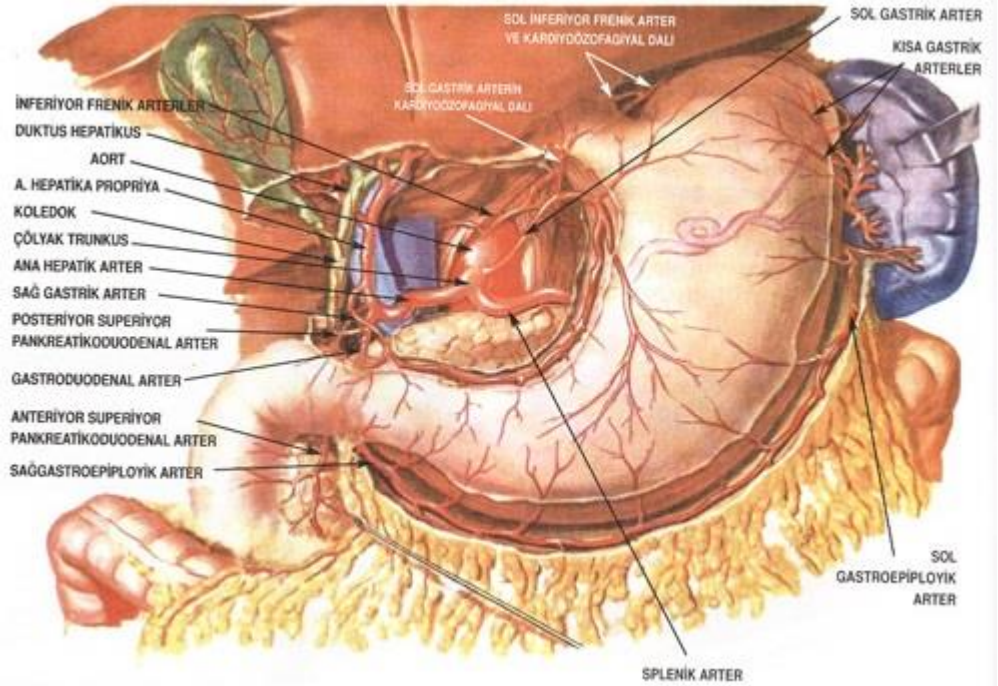


Şekil 1. Midenin şematik görünümü

Mideye giriş çıkış mekanizması, girişte alt özofagiyal sfinkter, duodenum bileşkesinde ise pilor sfinkteri olmak üzere iki sfinkter ile kontrol edilmektedir. Alt özofagiyal sfinkter, kardiya üzerindeki bölgeden oluşur (22).

b) Midenin Arterleri

Mide, arterial kan dolaşımını açısından zengin bir organdır. Midenin ana arterleri toplamda 4 tanedir (23): sol gastrik arter (a.gastrica sinistra) ve sağ gastrik arter (a.gastrica dekstra) mide küçük kurvatur alanını; sol gastroepiploik arter (a.gastroepiploica sinistra), sağ gastroepiploik arter (a.gastroepiploica dekstra) ise büyük kurvatur tarafını kanlandırır. Az miktarda arterial dolaşım kısa gastrik arterler (a.gastrica breves) ve inferior frenik arterler (a. phrenica inferior) tarafından sağlanır (Şekil 3).

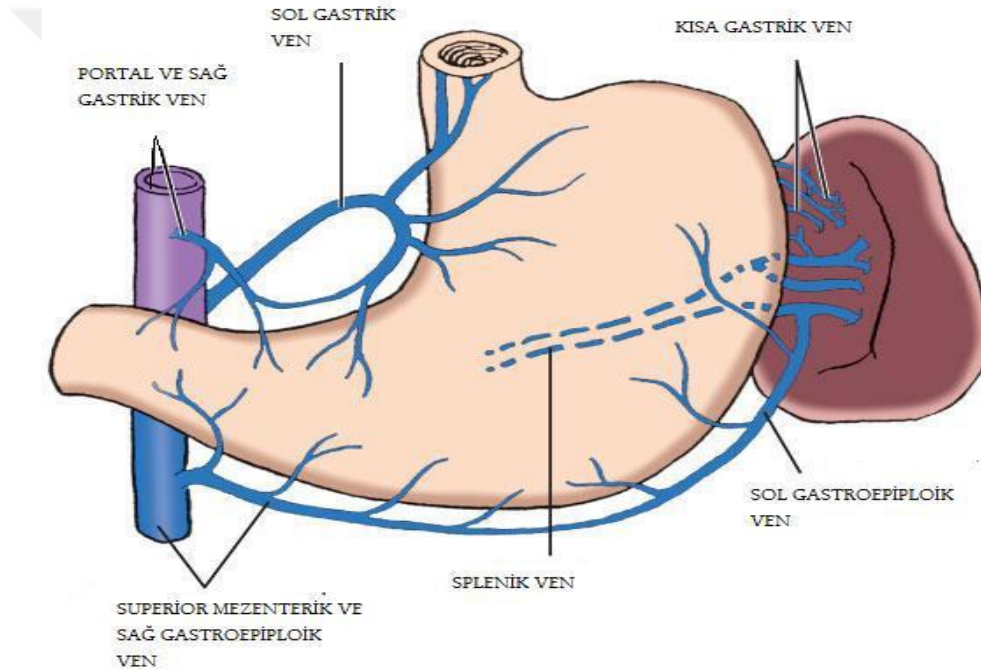


Şekil 3. Midenin arterleri

Bu arterler arasındaki zengin anastomozlardan dolayı bu 4 arterden 3'ü bağlansa bile mide viabilitesini sürdürebilmektedir (24).

c) Midenin Venleri

Sağ gastrik ven (v.gastrica dekstra), sol gastrik ven (v.gastrica sinistra), sağ gastroepiploik ven (v.gastroepiploica dekstra), sol gastroepiploik ven (v.gastroepiploica sinistra) ve kısa gastrik venler (v.gastrica breves) midenin venöz drenajını sağlayan damarlardır (Şekil 4).

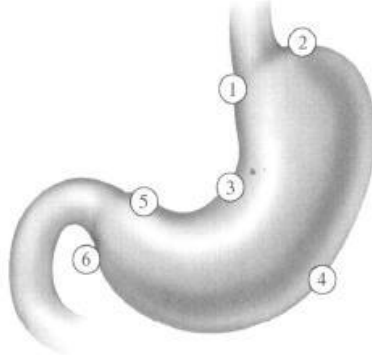


Şekil 4. Midenin venleri

d) Midenin Lenfatik Sistemi

Mide lenfatikleri arteriyel akımı yakından izler. Gastrik kanserin evrelemesinde Japon Mide Kanseri Araştırma Grubu (JRSGC) 16 nodal istasyon belirlemiştir. Bu istasyonlar lokal (N1), regionel (N2) ve uzak regionel (N3) yayılım grupları olarak sınıflandırılmıştır (22).

Perigastrik Lenf Bezleri: Perigastrik lenf bezleri N1 grubu olarak adlandırılmıştır. Japon sınıflamasına göre 1 'den 6'ya kadar olan lenf bezleridir (Şekil 5).

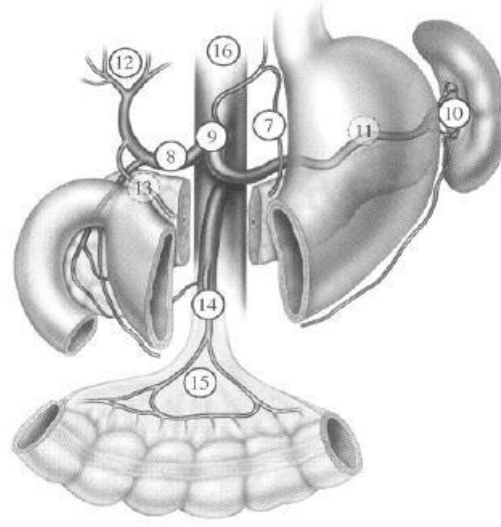


Şekil 5. Perigastrik Lenf Nodu İstasyonları

Sağ parakardiyal lenf bezleri (1), Sol parakardiyal lenf bezleri (2), Küçük kurvatur lenf bezleri (3), Büyük kurvatur lenf bezleri (4), Suprapiloric lenf bezleri (5), İnfrapiloric lenf bezleri (6)

Perivasküler lenf bezleri: Perivasküler lenf bezleri N2 grubu lenf bezleri olarak adlandırılmaktadır. Bunlar 7'den 11'e kadar olan lenf bezleridir (Şekil 6).

Sol gastrik arter lenf bezleri (7), Hepatik arter lenf bezleri (8), Çölyak lenf bezleri (9), Splenik hilus lenf bezleri (10), Splenik arter lenf bezleri (11)



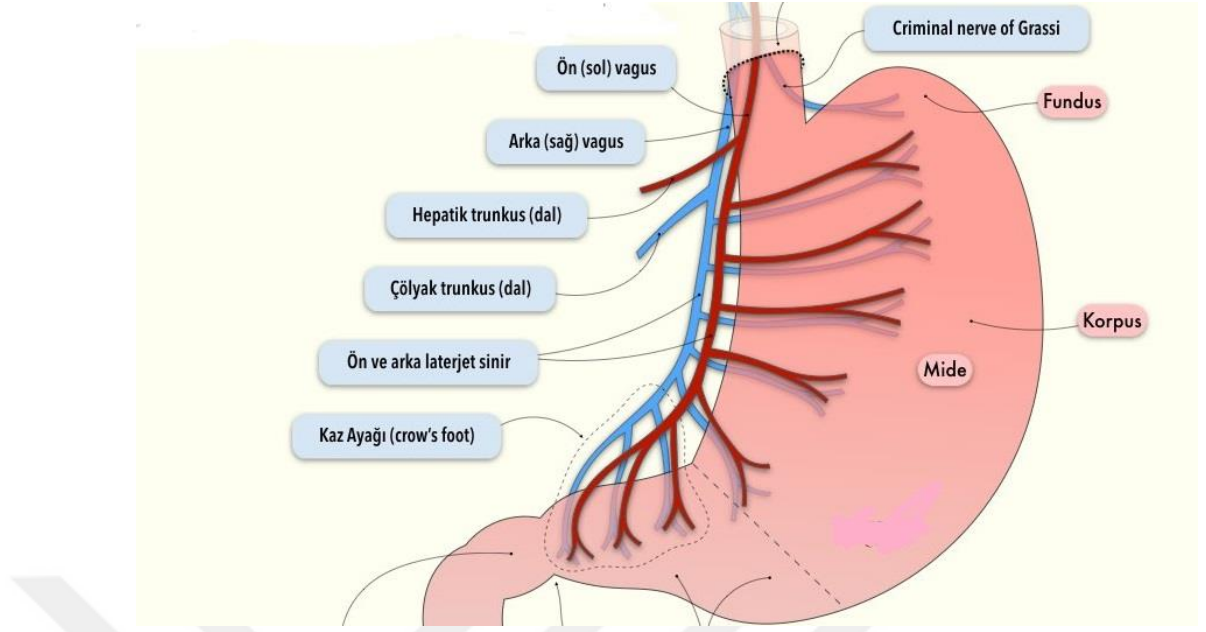
Şekil 6. Ekstragastrik lenf nodu istasyonları

Midenin Diğer Lenf Bezleri: Perivasküler lenf bezlerinden daha ilerdeki lenf bezleridir. 12, 13, 14, 15 ve 16 no'lu lenf bezlerini kapsar.

Hepatuoduodenal ligament lenf bezleri (12), Retropankreatik lenf bezleri (13), Mezenterik kök lenf bezleri (14), Middle kolik arter lenf bezleri (15), Paraaortik lenf bezleri (16)

e) Midenin Sinirleri

Sempatik ve parasempatik sinirler mide uyarılmasında rol alır. Parasempatik lifler vagal sinirden gelirken, sempatik sinir lifleri çölyak pleksustan gelir. Sol vagus özofagusun anterior yüzünde, sağ vagus ise posterior yüzünde dağılarak özofagiyal pleksusları oluştururlar. Bu pleksustan yeniden doğan ön ve arka vaguslar özofagusa bitişik olarak seyrederek ve hiatal açıklıktan abdominal kaviteye girerler (Şekil 7).



Şekil 7. Mide inervasyonu ve vagal sinir dalları

Mideye ulaşan sinir lifleri serozayı arterlerle birlikte geçerek kas tabakası içinde yer alan miyenterik (Auerbach) pleksusu ve buradan çıkan sinir lifleri de submukoza tabakasında submukoz (Meissner) pleksusu oluştururlar.

2.5.MİDE KANSERİ

2.5.1.İnsidans

Mide kanseri, son 30 yılda insidansında azalma olmasına rağmen, halen dünyada en sık görülen beşinci kanserdir ve kansere bağlı ölümlerin üçüncü en yaygın nedenidir (1). Japonya ve Doğu Asya (yaklaşık 18-25/100,000), Avrupa ve Kuzey Amerika'ya (yaklaşık 8-10/100,000) kıyasla daha yüksek mide kanseri insidansına sahiptir (2). 2012 yılında dünya genelinde ise toplam 952,000 yeni mide kanseri hastası bildirilmiştir. En sık oranda 41.8/100,000 oranında Kore'de saptanmıştır. Yine erkeklerde 62.3/100,000 kadınlarda ise 24.7/100,000 oranıyla ilk sırada bulunmaktadır (25). Dünya genelinde mide kanseri, melanom dışı cilt kanserleri dışındaki tüm kanserlerin % 6.8'i olup, kansere bağlı tüm ölümlerin % 8.8'inin nedenidir (2). Yaş standartlı insidans oranları dünya genelinde, erkeklerde kadınlara göre yaklaşık iki kat fazla olup erkek hasta insidansı Batı Afrika'da 3.3 ve

Doğu Asya'da 35.4 iken, kadın hasta insidansı Batı Afrika'da 2.6, Doğu Asya'da ise 13.8 oranındadır (2). Türkiye'de mide kanseri sıklığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu verilerinin baz alındığı Sağlık Bakanlığı 2014 istatistikleri kılavuzuna göre, erkeklerde 100,000'de 14.3, kadınlarda ise 100,000'de 6.5'tir (4). Türkiye'de mide kanserine bağlı ölüm oranı 2015 yılı verilerine göre, erkeklerde 5.5/100,000; kadınlarda ise 2.9/100,000'dur (5).

2.5.2.Etyoloji

Mide kanseri ile ilişkili birçok risk faktörü tanımlanmıştır. En önemli risk faktörlerinden biri, gelişmekte olan ülkelerdeki hastalarda yaygın olarak bulunan *Helicobacter pylori* enfeksiyonudur ve daha çok distal (kardia dışı) mide tümörlerinde saptanır (7-9).

Diyet mide kanseri geliştirme için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Özellikle artan tuz tüketimi, tütülenmiş veya kötü koşullarda saklanmış gıdalar, nitratlar, nitritler ve ikincil amin içeren gıdalar, riskin artırıcı faktörler olarak gösterilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), tuzlanmış konserve gıdaların fazla tüketilmesi ile mide kanseri arasında ilişki olduğunu açıklamıştır (10).

Sigara kullanımı, mide kanserinin 2-3 misli artmasıyla ilişkili olan diğer önemli çevresel faktördür ve fazla miktarda alkol tüketiminin de artmış bir risk oluşturabileceği bildirilmiştir (26).

Epstein-Barr virüsü (EBV) de mide kanseri ile ilişkilendirilmiştir. EBV ve viral genlerinin entegrasyonunun karsinogenezin bir nedeni olduğu gösterilmiştir (27).

Metal, asbest, kömür, lastik endüstrisinde çalışanlarda gastrik kanser daha sık görülmektedir. Düşük sosyoekonomik düzeyde çalışan ve yaşayanlarda, kötü hijyenik koşullar, çevre kirliliği mide kanserinin daha sık görülmesine neden olmaktadır (28).

Endemik olmayan bölgelerde bile A grubu bireylerde O kan grubu olanlara kıyasla mide kanser insidansının 1.2 kat arttığı ve O kan grubunun mide kanserli hastalarda daha az sıklıkta bulunduğu bildirilmiştir.

Bir prospektif çalışmada 2603 hasta hemoglobin A1c düzeylerine (≤ 4.9 , 5-5.9, 6-6.9, ve ≥ 7) göre dört gruba ayrılarak incelenmiş ve 14 yıllık takipte, 97 denekte mide kanseri geliştiği bildirilmiştir. İnsidansın HbA1c düzeyi yüksek olanlarda arttığı izlenmiştir. Regüle olmayan kan şekeri mide kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir, ancak mekanizma açıklanamamıştır (29).

Obezitenin mide kardial adenokarsinomu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Obez hastalarda H. pylori enfeksiyonu belirgin bir sıklığında artış vardır ancak bu ilişkiyi açıklayan bir mekanizma kurulmamıştır (30).

Duodenal ülser hastalarında sitokin polimorfizmi, daha yaygın gastrit ve düşük asit salgılanması sonrası mide kanseri riski artmaktadır (31).

Ailede mide kanseri öyküsü olanlarda 1.5-3 kat artmış risk saptanmıştır (32).

Aspirin kullanımı kanser mortalitesinde azalmaya yol açmakta ve bu etki prostaglandinlerin senteziyle ilişkili olan siklooksijenazların ve bunların özellikle COX-2'nin inhibisyonundan kaynaklanmaktadır (33). Mikrosatellit (tüm genom boyunca yinelenen DNA dizileri) instabiliteli tümörlerde ilginç bir şekilde aşırı eksprese edilmekle birlikte, mide kanserlerinin %70'inde de aşırı eksprese edilmektedir. Bir çalışmada, yaklaşık 635,000 bireyin prospektif mortalite oranlarının izleminde, düzenli bir şekilde aspirin kullanımının, erkeklerde 0.54, kadınlarda 0.42'lik bir risk oranıyla mide kanserine karşı koruyucu etki gösterdiği ortaya konmuştur.

Midenin prekanseröz lezyonları da etyolojide rol oynar:

***Kronik Atrofik Gastrit ve İntestinal Metaplazi:** Mide kanserli olgularının hemen %80-90'ında atrofik gastrit mevcuttur. Atrofik gastritli olguların %10'unda 10-20 yıllık süreç içerisinde mide kanseri gelişmektedir (34). Multifokal atrofik gastrit tanısı konulan hastada, antrumdan iki, korpustan iki ve incisura angularisten de bir biyopsi olmak üzere toplam en az beş biyopsi alınmalıdır. En çok atrofi ve intestinal metaplaziye rastlanan bölge incisura angularis olduğu için sınıflamada bu bölgenin de örneklenmesi gerektiği belirtilmiştir (35).

***Pernisiyöz anemi:** Pernisiyöz anemili hastalarda kanser gelişme oranı normal topluma göre 3-4 kat yüksek bulunmuştur (36).

* **Postgastrektomi:** Gastrik cerrahiden 20 yıl sonra gastrik kanser riskinin arttığı bilinmektedir. Remnant mide kanseri oluşumunun safra ve pankreas salgıları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (37).

* **Hipertrofik Gastrit:** Hipertrofik gastriti (Menetrier hastalığı) olan kişilerde mide kanseri riskinin yaklaşık %10-15 olduğu bildirilmektedir (38).

* **Mide polipleri:** Maligniteye dönüşen polipler genellikle adenomlardır. Gastrik adenomların malignite riski çeşitli çalışmalarda farklı olarak bulunmakla birlikte en yüksek risk %11'dir.

* **Gastrik Displazi:** Gastrik epitelyal displaziler en önemli kanser öncüsü lezyonlardır. Displazi çoğunlukla kronik atrofik gastrit zemininde gelişir. Hastaların %7-60'ında endoskopik görünüm normal olabilir (38).

* **Kronik Peptik Ülser:** Kronik benign ülserler pratik olarak kanserleşmezler, ancak kansere bağlı ülserler benign görünümde olabilir ve medikal tedavi ile geçici olarak iyileşebilirler.

2.5.3.Histopatoloji

Mide kanserleri, klinik ve patolojik özelliklerine göre yıllar içerisinde farklı kişi ve gruplarca değişik biçimlerde sınıflandırılmışlardır.

Makroskopik Klasifikasyon

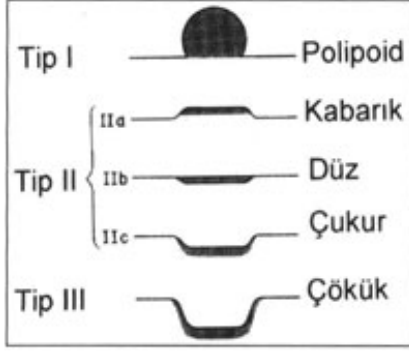
a) Erken evre gastrik karsinomlar

Erken mide tümörü lenfatik tutulumu bakılmaksızın mukoza ve submukozayı invaze etmiş tümördür.

Erken mide kanseri için Japon Gastroenterolojik Endoskopi Derneği tarafından önerilen ve kabul gören sınıflandırma kullanılmaktadır (Şekil 8) (39) :

- Tip I: Polipoid
- Tip II: Süperfisyal tip. Yüzeyden birkaç mm yükselmiş bir plak şeklinde olan tipi (Tip IIa). Mukozanın renginde sadece fokal bir değişiklik ile tanımlanmış olabilen flat tip (Tip IIb). Yüzeyden birkaç mm basılmış ve intakt veya minimal erode olmuş bir yüzeye sahip olan yüzeye göre deprese olmuş tip (Tip IIc).

- Tip III: Ülser tip. Bu lezyonlara endoskopik biyopsi yapıldığı zaman yüksek kanser riski tespit edilmiştir.



Şekil 8. Erken evre mide kanserinde makroskopik sınıflama

b) İleri evre gastrik karsinomlar

İlerlemiş gastrik karsinomların makroskopik klasifikasyonunda Borrmann sınıflaması kullanılır (Şekil 9) (40).

- Tip I: Ülserasyon içermeksizin nodüller, geniş tabanlı, polipoid bir lezyondur.
- Tip II: Bir malign ülser veya kubbesinde bir ülserasyon bulunan fungiform tümörler (ülserovejetan).
- Tip III: İnfiltratif bir tabana sahip ülsera tümör.
- Tip IV: Mukozal bir kitle veya ülserasyon olmaksızın gastrik duvarın diffüz kalınlaşmasıdır.



Şekil 9. Borrmann sınıflamasına göre ilerlemiş mide kanseri

Mikroskopik Klasifikasyon

a) Erken evre gastrik karsinomlar

Boyutları ve bölgesel lenf bezi tutulumuna bakılmaksızın, lamina propria ve/veya submukozaya invaze tümörler bu gruptadır.

b) İleri evre gastrik karsinomlar

Mide tümörlerinin histolojik sınıflandırılmasında literatürde pek çok sınıflama önerilmiştir ancak hiçbiri tümörlerin fenotipik ve genotipik özelliklerini tam anlamıyla yansıtmamaktadır. Bunlardan günümüzde kabul gören sınıflamalar Lauren ve WHO sınıflamalarıdır (Tablo 1.). Pratikte pek kullanılmayan Mulligan, Ming, Jass, Japon Araştırma Grubu, Carneiro ve Goseki sınıflamaları da bulunmaktadır.

Lauren	Ming	Jass	Mulligan	WHO	Japon Araş.Gr.
İntestinal	Ekspansif	İntestinal	İntestinal hücreli	Papiller Tubuler Musinöz	Diferansiye papiller Tubuler Müsinöz
Diffüz	İnfiltratif	Gastrik	Mukus hücreli	Taşlı yüzük hücreli	Taşlı yüzük Hücreli Az Diferansiye İndiferansiye

*Lauren Sınıflaması

1965'te yayınlanan ve tüm dünya tarafından kabul gören bu sınıflamada tümörler intestinal ve diffüz olarak iki grupta incelenir (41). Mide tümörlerinin % 70'i intestinal tiptir. Lauren sınıflamasına göre tümörlerin yaklaşık % 25'i hem intestinal hem diffüz tümör özellikleri içermekte olup bu tümörler diffüz gruba alınmaktadır.

İNTESTİNAL

Endemik alanlarda daha sık
Gastrik atrofi ile ilişkilidir
İntestinal metaplazi vardır
Erkeklerde daha sık
Hematojen yolla yayılım
Yaşla birlikte sıklığı artar

DİFFÜZ

Nadir görülen alanlarda daha sık
A kan grubu ile ilişkilidir
Kötü diferansiye, taşlı yüzük hücreler
Kadında daha sık
Lenfatik yolla yayılım
Daha genç yaşta gözlenir

İntestinal tip Bormann sınıflaması Tip I ve Tip II ye uyar. Diffüz tip ise Bormann sınıflaması Tip III ve Tip IV'e uyar.

***WHO Sınıflaması**

Bu sınıflamaya göre mide kanserleri dört temel gruba ayrılırlar:

- *Tübüler adenokarsinom
- *Papiller adenokarsinom
- *Müsinöz adenokarsinom
- *Taşlı yüzük hücreli karsinom

Diğer Mide Karsinomları:

Nöroendokrin Tümörler: Geçmişte mide yerleşimli nöroendokrin tümörler tüm gastrointestinal sistem nöroendokrin tümörleri arasında %3-4 sıklıkta görülmekte iken, günümüzde endoskopik tarama yöntemlerinin gelişmesi yanı sıra immünohistokimyanın patoloji rutinine girmesi ile bu oran % 11-41'lere ulaşmaktadır (42).

Hepatoid Adenokarsinom: İmmünohistokimyasal olarak alfa-1antitripsin, alfa fetoprotein, transferin işaretleyicileri ile pozitif sonuç verirler. Sitoplazmalarında bol miktarda glikojen içerirler (43).

Lenfoepitelyoma Benzeri İndiferansiye Karsinom: Medüller karsinom olarak da adlandırılan bu kanser Epstein-Barr virüsü ile ilişkilidir. Hücre tipi olarak lenfomalar ile karışabilir (44)

Parietal Hücreli Karsinom: Kanser hücresinin sitoplazmasında bol miktarda eozinofilik granüler bulunur (45).

Skvamöz Karsinom: Bu tanıyı koymada karsinom yerleşimi önemlidir. Kardioözefagal yerleşimli bu tümörler mide karsinomu olarak kabul edilmemektedir. Tanıda Sitokeratin 13-18, Keratin 16 gibi işaretleyiciler kullanılmaktadır (46).

Adenoskuamöz Karsinom: Adenokarsinom ve skuamöz karsinomu bir arada bulunduran formudur (47).

Koryokarsinom: Bu tümörlerde beta-HCG, human plasental laktojen gibi maddeler saptanmaktadır (48).

Mide Lenfoması: Adenokarsinomda olduğu gibi atrofik gastrit ve intestinal metaplazi üzerinde gelişir. HP ile ilişkilidir. Eradikasyon tedavisi ile tümörün gerilemesi bu ilişkiyi göstermektedir. Lenfomalarının çoğu evre I'dir (mideye sınırlı) ve hastalar sadece HP eradikasyonu ile iyileşebilirler. Prognoz genellikle iyidir. Mide ile sınırlı evre I tümörlerde % 80 kür oranı vardır (49).

Gastrointestinal Stromal Tümör (GİST): İnterstisyel Cajal hücrelerinden kaynaklandığı kabul edilen GİS mezenkimal tümörleri tüm sindirim kanalı tümörlerinin yaklaşık % 0.1-3'ünü oluşturmaktadır (50). Bu tümörler, özofagustan anüse kadar tüm sindirim kanalı boyunca görülebilir ve bazen de omentum ya da mezenterden köken alabilirler (51). Sindirim kanalında en sık görüldüğü lokalizasyon mide (% 60- 70) olup, bunu ince barsak (% 20-25), kolo-rektum (% 5) ve özofagus (% 5'in altında) takip eder (52).

Mideye Metastaz Yapan Kanserler:

Barsaklara kıyasla mideye metastaz daha yaygın görülür. Mideye en sık metastaz yapan tümörler akciğer bronkojenik karsinom, malign melanom ve meme kanserleridir (53). Mide metastazı ardından ortalama sağkalım süresi 11 aydır (54).

2.5.4.Evrelleme

Mide kanseri devamlılık nedeniyle distal özefagusa ve duodenuma; komşuluk yoluyla çevresindeki karaciğer, dalak, pankreas, diafragma, transvers kolon gibi organlara; hematojen yolla karaciğer ve uzak organlara; ekilme yoluyla peritona yayılabilir.

Tümör evrelemesinde TNM sistemi kullanılır (55):

- 1)Tümörün mide duvarına penetrasyon derecesi (T)
- 2) Lenf nodlarının tümöral tutulumu (N)
- 3) Uzak metastaz (M) ile değerlendirir.

T-Primer tümör

TX	Primer tümör değerlendirilemedi
T0	Primer tümör mevcut değildir
Tis	Karsinoma in situ: Lamina propriaya invazyon göstermeyen intraepitelyal tümör
T1	Tümör lamina propria, muskularis mukoza, ya da submukozaya invazedir.
*T1a	Tümör lamina propria ya da muskularis mukozaya invaze
*T1b	Tümör submukozayı invaze
T2	Tümör muskularis propriaya invaze
T3	Tümör viseral periton veya komşu yapıları invaze etmeden subserozal bağ dokusuna penetre olmuştur
T4	Tümör serozayı (viseral periton) veya komşu yapıları invaze etmiştir
*T4a	Tümör serozayı (viseral periton) invaze etmiştir
*T4b	Tümör çevre yapılara invazedir

N-Bölgesel lenf bezleri

NX	Bölgesel lenf nodu tutulumu değerlendirilemedi
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı mevcut değildir
N1	Metastazlı bölgesel lenf nodu sayısı 1–2’dir
N2	Metastazlı bölgesel lenf nodu sayısı 3-6 arasındadır.
N3	Metastazlı bölgesel lenf nodu sayısı ≥ 7
N3a	Metastazlı bölgesel lenf nodu sayısı 7–15 arasındadır
N3b	Metastazlı bölgesel lenf nodu sayısı ≥ 16

M-Uzak metastazlar

M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

TNM 2010 evrelemesi (Tablo 2.)

Tablo 2. UICC'ye (7.Baskı, 2010) Göre Mide Kanseri Evrelemesi (55)			
EVRE	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0

	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
IIIB	T4b	N0	M0
	T4b	N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
IIIC	T4b	N2	M0
	T4b	N3	M0
	T4a	N3	M0
IV	T herhangi	N herhangi	M1

2.5.5.Prognoza Etki Eden Faktörler

Mide kanseri, hala kansere bağlı ölümlerin önemli nedenlerinden biri olarak kabul görmektedir. Postoperatif mortalite oranlarının % 14'ten % 6'lara düşmesine rağmen, özellikle batıda hastalığın seyri kötüdür. Kötü prognozun nedeni, tanıda gecikme ile lokal ve rejyonel nüksle alakalıdır (56).

Tedavisiz hastalık halinde sağkalım bir yıldan kısadır. Erken evre mide kanserinde 5 yıllık sağkalım % 90 civarında iken, ileri evre hastalıkta bu oran % 20' lere kadar düşmektedir (57).

Evrelerine göre 5 yıllık sağkalım oranları UICC-2010 kılavuzuna göre şu şekildedir (Tablo 3.):

Tablo 3. Mide kanserinde evrelere göre 5 yıllık sağkalım oranları	
1a	95.1
1b	88.4
2a	84.0
2b	71.7
3a	58.4

3b	41.3
3c	26.1

***Hastaya Ait Faktörler**

Cinsiyet: Mide kanseri, erkeklerde kadınlara kıyasla yaklaşık 2 kat sık görülür ama cinsiyetin prognoza etkisi nadirdir.

Yaş: 40 yaşından daha genç hastalarda görülme oranı tüm mide kanserleri içinde %2.4 ile %7.9 arasındadır (58).

Yapılan çalışmalarda mide kanserli hastalarda yaş ve cinsiyetin prognozla ilişkisi saptanmamıştır (59-61).

ABO kan grubu ve kan transfüzyonu: Beş yıllık sağkalım sırasıyla % 19'a karşı % 9 olarak A kan grubu olan kimselerde O grubuna göre daha iyidir. 1710 hastayı içeren bir retrospektif çalışmada, fazla sayıda kan transfüzyonu yapılan hastalarda multivaryant analizde transfüzyonun kötü prognoz ve rekurrenste bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (62).

***Tümör İle İlişkili Faktörler**

Tümör Lokalizasyonu: Son yıllarda, mide 1/3 üst ve kardiya kanserlerinin insidansının arttığı gösterilmekle birlikte, antrum (% 50) halen en sık yerleşim bölgesidir (63). Literatürde birçok çalışma, lokalizasyon ile prognoz arasında ilişki olmadığını göstermiştir (64,65).

Tümörün büyüklüğü: Küçük olan tümörler daha iyi prognoza sahiptir. Bu daha çok invazyon derinliği ile ilişkilidir. 697 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada, tümör çapı prognostik bir faktör olmasına rağmen, multivaryant analizde prognostik bir faktör olarak bulunmamıştır (66).

Makroskopik Tip: Ülseratif kanserlerin prognozunun daha iyi, infiltratif tip kanserlerin prognozunun daha kötü olduğu bildirilmektedir. Ülsere lezyonların ağrı ve kanama gibi semptomlara sebep olarak erken tanı alması prognozunun iyi olmasında etkili bir faktördür. Literatürde yayınlanan bir çalışmada, infiltratif tipte sağkalımın belirgin şekilde kötü olduğu ve en sık nüksün peritonda meydana geldiği bildirilmiştir (67).

Histolojik tip ve diferansiyasyon derecesi: Lauren sınıflamasına göre intestinal tip tümörler, diffüz tipe oranla daha iyi prognozludurlar iyi diferansiye tümörlerin az

diferansiye tümörlere nazaran prognozları daha iyidir. Son yayınlarda ise histopatolojik gradelemenin yaşam süresini etkilemekten ziyade rezektabiliteyi etkilediği ve sağkalıma etkisini dolaylı yoldan yaptığını bildirilmektedir (68).

Evre: Mide kanserinin erken tanısı prognoz açısından son derece önemlidir. En önemli prognostik kriterdir. İnvazyon derinliği artıkça metastaz oranı artmaktadır.

Perinöral invazyon: Mide karsinomlarında tümör muskuler tabakada sınırlı olduğu zaman, perinöral invazyon varlığının prognozu olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir (69).

Lenf nodu tutulumu: Tutulan lenf bezinin bölgesi ve tutulan lenf bezi sayısı önemlidir. 5 yıllık sağ kalım lenf nodu (-) olgularda % 50 iken, lenf nodu (+) olgularda % 10' a kadar düşer. Birçok araştırmada lenf nodu metastazının yanı sıra metastatik lenf nodu sayısının önemi vurgulanmaya başlanmıştır. Lenf nodu tutulumuyla sağ kalım arasında uyumlu bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (70). Ayrıca son yıllarda metastatik lenf nodu/toplam diseke edilen lenf nodu oranının da önemli bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (71).

*Tedavi İle İlişkili Faktörler

Cerrahi: Geride makroskopik ve mikroskobik tümörün kalmadığı (R0) rezeksiyonun, sağkalımı uzattığı konusunda görüş birliği mevcuttur. Nonküratif rezeksiyonlarda ise ortalama sağkalım 1 yılın altındadır. İrrezektabl tümörü olan ve palyatif gastroenterostomi veya laparotomi yapılan hastalarda ise süre 6 ayın altındadır. Bunun aksine küratif rezeksiyon yapılan vakalarda ortalama yaşam süresi 35-75 ay arasında değişmektedir. Küratif rezeksiyon, en etkili prognostik faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir. Bozetti, invaze olan organ ile birlikte rezeksiyon sınırının tümörden 6 cm uzaklıkta ve uygun evreleme için 25 ve üstünde lenf bezi eksizyonunun gerektiğini raporlamıştır (72).

Lenfadenektomi: Lenf bezi tutulumu, mide kanserinde önemli prognostik faktörlerden biridir. Lokal kontrolü sağlamadaki yetersizlik, yetersiz lenf bezi diseksiyonu ile ilişkili görülmektedir. Japonya'da radikal lenf bezi diseksiyonu tedavinin önemli bölümüdür. D2 lenfadenektomi, küratif rezeksiyonlarda morbidite ve mortalitede belirgin artış olmaksızın, sağ kalımı olumlu şekilde arttırmaktadır.

Batı kaynaklı çalışmalarda ise D2 lenf bezi diseksiyonunun yararlı etkileri, Japon çalışmaları ile çelişkiler göstermektedir.

Laboratuvar parametreleri: Preoperatif albumin ve hemoglobin seviyelerinin düşük olmasının prognozu olumsuz etkilediği gösterilmiştir (73).

2.5.6.Tedavi

Cerrahi tedavi:

Mide kanserinin esas küratif tedavisidir. Erken mide kanserli olgularda ise EMR ve cerrahinin uygulanması mümkündür. Özellikle insidansın yüksek olduğu ve tarama programları ile erken evre mide kanseri oranı yüksek olan Japonya gibi ülkelerde EMR erken evre kanserlerde öncelikle kullanılmaktadır.

Cerrahi rezeksiyon uygulanan erken evre mide kanserli 652 olgunun değerlendirildiği İtalyada yapılan bir çalışmada, lenf nodu metastazı insidansı % 14 olarak bulunmuştur ve submukozal kanserde mukozal kansere kıyasla metastaz oranı daha yüksek saptanmıştır. Daha küçük boyutlu kanserde önemli ölçüde daha az metastatik lenf nodu (tümörler <2 cm, 2-4 cm ve > 4 cm, sırasıyla lenf nodu tutulum oranları % 9, % 20, %30) saptanmıştır (74).

Japonya'da yayınlanan ve 5265 hastayı kapsayan bir retrospektif çalışmada, erken mide kanseri olan mukozal tümörü olan olgularda tümör boyutu 3 cm den küçükse iyi diferansiye ise ve ülserle değilse lenf nodu metastazı saptanmadığı raporlandı. Submukozal tümürlü hastalarda, tümör boyutu 3 cm den küçükse iyi derecede diferansiye ise ve lenfovasküler invazyon yoksa lenf nodu metastazı olmadığı gösterilmiştir (75).

Kore'de yapılan bir diğer çalışmada ise erken mide kanserli 1308 hastaya eş zamanlı en az D2 diseksiyon da yapılmış lenf nodu metastazı 126 hastada (% 10) bildirilmiştir (76).

Bu veriler ışığında, 2 cm den küçük, ülserle olmayan mukozal kanserler ile iyi differansiye ve lenfovasküler invazyonu olmayan submukozal kanserler EMR için uygun tümörler olarak kabul edilebilirler (77).

Uzak metastazı olmayan, cerrahi riski makul seviyede olan hastalarda radikal cerrahi yapılır. Geride makroskopik tümörlü doku kalırsa R2, mikroskopik tümör kalırsa R1 ve hiç rezidü tümör kalmazsa R0 rezeksiyon olarak adlandırılır. Cerrahi operasyonda temel amaç R0 rezeksiyon sağlayabilmektir (78).

Mide distal tümörlerinde distal subtotal gastrektomi; kardial, fundus ve korpus tümörlerinde ise, proksimal gastrektomi bir seçenek olmasına rağmen, genellikle total gastrektomi yapılmaktadır (79).

Ancak, Japon otoriteler rutin olarak genişletilmiş lenf nodu diseksiyonunu (D2 veya D3) uygulamaktadırlar (80). Ancak, Avrupa’da yapılan kapsamlı çalışmalarda, D2 ve D3 gibi radikal diseksiyon yapılan hastalarda, mortalite ve morbiditenin arttığı görülmüştür. Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı tarafından yayınlanan Tedavi kılavuzları D2 lenf nodu diseksiyonu önerilmektedir.

Sentinel lenf nodu diseksiyonunun erken evre mide kanseri olan hastalar için faydalı olabileceği bildirilmiştir (81). Ancak yanlış negatiflik oranının yüksekliği nedeniyle rutin olarak uygulanmamaktadır.

Benign mide lezyonlarında laparoskopik kama rezeksiyon uygun seçim olabilir. Son yıllarda laparoskopik gastrektomi malign tümörlerde de birçok merkezce uygulanabilir hale gelmiştir (82).

278 açık ve 178 laparoskopik gastrektomiye kapsayan bir derleme çalışmasında, laparoskopik ve açık gastrektomi olguları karşılaştırılmış; laparoskopik gastrektomi, açık gastrektomiye kıyasla anlamlı olarak uzun sürmesine rağmen, daha az kan kaybı ve daha kısa hastanede kalış süresi ile öne çıkmıştır. Çıkarılan lenf nodu sayısı, veya sağkalım açısından gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir (83).

Bu küratif cerrahiler dışında, kanayan veya tıkaçıcı tümörlerde acil ve palyatif rezeksiyonlar da uygulanabilir. Pilon tıkaçıcı irrezektibl tümörlerde gastrojeunostomi yapılabilir. Benzer şekilde kardial ve prepilonik bölgeyi tıkaçıcı tümörlerde palyasyon amaçlı endoskopik stent konulabilir ya da beslenme açısından gastrotomi açılabilir.

Kemoradyoterapi

Mide kanserlerinde küratif rezeksiyon oranının artması ve postoperatif mortalite oranının azalmasına karşın, 5 yıllık sağkalım oranları tek başına cerrahi

tedavi ile %8-26 arasında değişmektedir. Prognozun kötü olması, yüksek oranda görülen nükslere ve hastaların geç tanı almasına bağlıdır. Çalışmalarda, radikal cerrahi sonrası T3-T4 veya bölgesel lenf nodu pozitifliği ve/veya cerrahi sınır (+) olan olgularda lokal nüks oranının yüksek olduğu gösterilmiştir (84).

Cerrahi sonrası adjuvan kemoradyoterapinin yalnız cerrahi yapılanlara göre sağkalım üstünlüğü ortaya konmuştur (85). Bu çalışmada üç yıllık hastaliksız sağkalım, kemoradyoterapi alan grupta, gözlem grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla %48, %31) (p=0.001). Bu çalışma sonrası, olgulara postoperatif kemoradyoterapi önerilmeye başlanmıştır.

Gruplararası en geniş çalışmada, ABD Intergroup tarafından INT-0116 kemoterapi prokolüne benzer kemoradyoterapi protokolünün tam cerrahi rezeksiyonu takiben etkileri araştırılmış. 556 hasta üzerinde yapılan çalışmanın sonuçlarına göre, hastaliksız sağ kalım oranlarında anlamlı artış olduğu görülmüştür (86).

2006'da yayınlanan prospektif randomize MAGIC çalışmasında neoadjuvan 3 kür ve adjuvan 3 kür epirubicin, sisplatin ve 5-Fluorouracil (5-FU) tedavisi alan grupta evre küçülmesi ve sağkalım artışı gözlenmiştir (87).

Randomize olmayan evre II-IV 990 olguyu içeren bir Kore çalışmasında ise, D2 rezeksiyon sonrası, INT-0116 protokolüne benzer kemoradyoterapi protokolü ile tedavi edilen 544 olgu ile sadece cerrahi uygulanan 446 olgu ile karşılaştırılmıştır. Kemoradyoterapi grubunda, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranı sırasıyla %66 ve %57 saptanmış ve istatistiksel olarak sadece cerrahi kola göre anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur (88).

Japonya'da yapılan randomize çalışmada, yalnız cerrahi yapılan hasta grubu ile adjuvan kemoterapi eklenen hasta grubu ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada tüm olgulara D2 rezeksiyon yapılmıştır. Üç yıllık genel sağkalım oranının, S-1 ile tedavi edilen hastalarda sadece cerrahi uygulanan hastalara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur (%80.5'e karşın %70.1) (89).

Son yıllarda radyoterapi teknolojisindeki gelişmeler sayesinde, mide kanserinin tedavisinde iki boyutlu radyoterapi yerine üç boyutlu kemoradyoterapi (3D-KRT) kullanılmaya başlanmıştır. 3D-KRT ile yapılan çalışmalarda, klinik hedef hacmin ideal şekilde doz aldığı, böbrek ve medulla dozlarının iki boyutluya göre daha az olduğu gösterilmiştir (90).

Mide kanserinde Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (IMRT) uygulaması ile yapılan birçok çalışmada sadece dozimetrik planların karşılaştırılması yapılmıştır (91). Özellikle IMRT ile tedavide 4D-BT (4 boyutlu bilgisayarlı tomografi) ve/veya görüntü kılavuzluğunda radyoterapi kullanılması önerilmektedir.



3.AMAÇ

Mide adenokanseri nedeniyle küratif amaçlı gastrektomi uygulanan hastaların klinikopatolojik özelliklerini irdelemek ve ameliyat sonrası sağkalıma etki eden faktörleri araştırmak ve bu sonuçları göz önüne alarak ameliyat sonrası dönemdeki prognoz ve tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine katkı sağlamak.



4.GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2007- Ocak 2017 tarihleri arasında, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde gastrektomi uygulanan 644 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Çalışmaya dahil olma kriterleri:

- *Patolojik tanısı adenokarsinom olan hastalar,
- *Tanı anında uzak metastazı olmayan hastalar,
- *Rezidü makroskopik tümör kalmayan olgular,
- *Hastane veritabanından ameliyat ve takip verilerine ulaşılabilen hastalar,
- *Nüfus veri sisteminden sağkalım ve ölüm bilgilerine ulaşılabilen hastalar,

Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

- *Adenokanser dışında patolojik tanısı olan olgular,
- * Evre IV olup palyatif cerrahi uygulanan olgular,
- *Neoadjuvan tedavi alan olgular,
- *Acil cerrahi uygulanan olgular,
- *Remnant olgular,
- *Perioperatif mortalite ile seyreden olgular,
- *Düzenli tutulmamış hasta kaydı veya operasyon notu olan olgular,
- *Sistemden kaynaklanan sorunlar nedeniyle sağkalım verilerine ulaşılamayan olgular.

Mide adenokanseri nedeniyle ameliyat edilen 359 hasta çalışmaya dahil edildi. Standart cerrahi prosedür, tümörün invazyon derecesine ve lenf nodu metastazına bağlı olarak pankreas korunarak lenf nodu diseksiyonunu içeren gastrektomi idi. Negatif cerrahi sınır elde etmek için, gerekirse komşu organların rezeksiyonu ana prosedüre eklendi (92). Geride makroskopik tümör kalmayan R0 ve R1 rezeksiyon yapılan olgular küratif amaçlı gastrektomi olarak kabul edildi (R0: Rezidü makroskopik ya da mikroskopik tümör kalmadı / R1: Rezidü mikroskopik tümör kaldı)

Ameliyat sonrası adjuvan kemoterapi, fluoropirimidin bazlı veya platin bazlı rejimler kullanılarak; R1 rezeksiyon yapılan hastalara, lenf nodu metastazı olan hastalara ve tümör derinliği T2-T3-T4 olan hastalara uygulandı. IB evresindeki hastalarda ise, kötü differansiyasyon veya lenfatik, vasküler veya perinöral invazyon yoksa adjuvan kemoterapi uygulanmadı.

Ameliyat sonrası adjuvan kemoradyoterapi, fluoropirimidin bazlı rejimler kullanılarak, R1 rezeksiyon yapılan hastalara, lenf nodu metastazı olan hastalara ve tümör derinliği T3 ve T4 olan hastalara yoğunluğu modüle edilmiş RT teknikleriyle 1.8 Gy/gün, 5 fraksiyon/haftada olmak üzere 25 fraksiyonda toplam 45 Gy dozunda uygulandı.

Çalışmaya dahil olan hastalarda sağkalıma etki eden prognostik faktörleri araştırmak amacıyla;

-Yaş (≤ 45 / 46-60 / ≥ 61)

-Cinsiyet (kadın/erkek)

- Kilo durumu (Hastaların kayıtlarında boy ve kilo ölçümlerine ulaşamadığı için vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplanamamış olup, preoperatif son bir aylık dönem içinde herhangi bir merkezde çekilmiş olan abdominal bilgisayarlı tomografide (BT) umblikus seviyesindeki rektus abdominis kası orta noktasında bulunan ciltaltı yağ tabakası ölçüldü. Hastenemizde yapılan çekimler, 64 kesitli Toshiba® Aquilion (Toshiba Medical Systems, Tokyo; Japan) cihazı ile gerçekleştirildi. Ciltaltı yağ kalınlığı; < 1 cm: zayıf, 1-3cm: normal, > 3 cm: fazla kilolu olarak kabul edildi.)

- Kan grubu (A,B,AB,0 ile A ve diğer gruplar)

- Rh antijeni (+/-)

- Kronik hastalıkların varlığı [(Diyabetes Mellitus (DM) / Hipertansiyon (HT) / Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) / Konjestif Kalp Yetmezliği (KKY) / Koroner Arter Hastalığı (KAH)] (var/yok)

-Sigara kullanımı (10 paket-yıl ve üstü: var/ 10 paket-yıl altı: yok)

-Asemptomatik hepatit B taşıyıcılığı (var/yok) (Hiçbir hastada hepatosellüler kanser, siroz, assit, özefagus varisi gibi komplikasyon yoktu)

-Preoperatif hemoglobin değeri (<12 g/dL: düşük; ≥12 g/dL: normal)

-Preoperatif protein değeri (<6.5 g/dL: düşük; ≥6.5 g/dL: normal)

-Preoperatif albumin değeri (<3.5 g/dL: düşük; ≥3.5 g/dL: normal)

-Preoperatif tümör belirteçlerinin yüksekliği; Karsinoembriyonik antijen (CEA) (<5ng/ml: normal; ≥5 ng/ml : yüksek), CA19-9 (<37 U/mL: normal; ≥37 U/mL: yüksek), alfa-feto protein (AFP) (<40ng/mL: normal; ≥40 ng/mL: yüksek) ve CA-125 (< 35 U/mL: normal; ≥35 U/mL: yüksek)

-Ameliyat tipi (total gastrektomi / subtotal gastrektomi (distal ve proksimal). Ameliyat türünün seçimi tümör yerleşimi ve tümör boyutuna göre yapıldı)

-Splenektomi durumu (var/yok)

-Rezeksiyon tipi (R0, R1)

-Majör komplikasyon durumu (var/yok) (Yara enfeksiyonu gibi minör komplikasyonlar değerlendirme dışı tutuldu.)

-Tümör boyutu (≤5 cm / >5 cm)

-Tümörün lokalizasyonu (kardiya / korpus / antrum / linitis plastica (LP))

-Lenfovasküler invazyon (var/yok)

-Perinöral invazyon (var/yok)

-Histolojik derece (iyi / orta / kötü differansiye)

-Lauren sınıflamasına göre tümörün mikroskopik tipi (diffüz / intestinal)(mikst tip olan grup diffüz tip içinde değerlendirildi) (41)

-WHO sınıflamasına göre histolojik tip (poorly cohesive (taşlı yüzük hücreli tip ve indifferansiye tip) / poorly cohesive dışı (tübüler, papiller, müsinöz tip)) (11)

-Tümörün immunohistokimyasal özelliği (c-erbB2 pozitifliği ve negatifliği)

-Tümör invazyon derinliği (T evre)

-Çıkarılan lenf nodu sayısı

-Metastatik lenf nodu sayısı (N evre)

-15'ten az lenf nodu çıkarılan hasta grubu ile 15 ve üzerinde lenf nodu çıkarılan hasta grubunda metastatik lenf nodu sayısının çıkarılan lenf nodu sayısına oranı (N oranı. N oranı 0: 0%; N oranı 1: %1-9; N oranı 2: %10-25; N oranı 3: > %25 olarak kabul edildi.)

-Tümör/Nod/Metastaz (TNM) evresi (UICC 7.Baskı, 2010'a Göre Mide Kanseri Evrelemesi) (55)

-Lokal nüks ve metastaz durumu (var/yok)

-Takipte uzak metastaz gelişen organlar ve odak sayısı (tek/çoklu)

prognostik parametre olarak belirlenip takip süresi (ay) ve sağkalım süresi (ay) göz önüne alınarak sağkalıma etkileri araştırıldı.

Hastaların sağkalım durumu, ölüm nedenine bakılmaksızın Kasım 2017 itibariyle Türkiye Cumhuriyeti Nüfus ve Vatandaşlık İşleri Genel Müdürlüğü resmi verileri baz alınarak belirlendi.

Hastaların klinik kayıtları, patoloji ve ameliyat raporları, hasta dosyalarından ve hastane otomasyon sistemi veritabanından retrospektif olarak incelendi. Hastanemiz bünyesinde tetkikleri yapılmamış dış merkezli sonuçları olan hastaların sonuçları dosyalarından ve hastane otomasyon sistemine uyumlu dış hastane verilerinden alındı.

Etik Kurul Onayı

Bu çalışmaya İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığının, 01.11.2017 tarihli ve 249 karar nolu onayı ile başlanmıştır.

İstatiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 20 (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programı kullanılmıştır. Değişkenler için ortalama±standart sapma ile yzde ve frekans değerleri kullanılmıştır. Ayrıca parametrik testlerin n şartlarından varyansların homojenliği “Levene” testi ile kontrol edildi. Normallik varsayımına ise “Shapiro-Wilk” testi ile bakıldı. İki grup arasındaki farklılıklar değerlendirilmek istendiğinde parametrik test n şartlarını sağladığı durumda “Student’s t Test”; sağlamadığında ise “Mann Whitney–U testi” kullanıldı.

Sağkalım analizi Kaplan Meier yöntemiyle, faktörlerin sağkalım sürelerinin değişkenlerin kategorileri arasında karşılaştırılması ise Log Rank Mantel Cox testiyle değerlendirilmiştir. Çalışmada bağımsız değişkenler ve bağımlı değişken (Sağkalım Durumu) arasındaki ilişkinin modeli de ortaya konmak için Binary Lojistik Regresyon analizi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Fisher’s Exact Test ve Ki Kare testi ile analiz edilmiştir. Beklenen frekansların % 20’den küçük olduğu durumlarda bu frekansların analize dahil edilmesi için “Monte Carlo Simulasyon Yöntemi” ile değerlendirme yapılmıştır.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

5.BULGULAR

a) Tanımlayıcı Özellikler

Çalışmaya toplam 359 hasta dahil edildi. Ortalama yaş $59.2 \pm 11,6$ olup (29-83), hastaların % 48.2'si 60 yaş üzerindeydi. Median yaş ise 60 olarak bulundu. Hastaların 244'ü (%68) erkek, 115'i (%32) kadındı. Erkek/kadın oranı 2.12 olarak bulundu. Kilo durumu incelendiğinde hastaların yarıdan fazlasının (%52.1) normal kilolu olduğu görüldü. Hastalar arasında, A (%44.6) kan grubu ve 0 (%32.6) kan grubuna sahip bireyler belirgin olarak ağırlıktaydı. Rh antijeni (+)'lik oranı %88 olarak bulundu.

Ortalama takip süresi 29.9 ± 26.9 ay (2-128) olarak hesaplandı. İzlem süresince hastaların 230'u (%64.1) ölümlü, 129'u (%35.9) hala hayattadır.

Tüm bulgular Tablo 4'te detaylı olarak verilmiştir.

Tablo 4. Hastaların tanımlayıcı özellikleri			
		n =359	%
Yaş	≤45	48	13.4
	46-60	138	38.4
	≥61	173	48.2
Cinsiyet	Kadın	115	32
	Erkek	244	68
Kilo Durumu	Zayıf	70	19.5
	Normal	187	52.1
	Fazla Kilolu	102	28.4
Kan Grubu	0	117	32.6
	A	160	44.6
	AB	32	8.9
	B	50	13.9
Kan Grubu	A	160	44.6
	Diğer	199	55.4
Rh Antijeni	Negatif	43	12.0
	Pozitif	316	88.0
Sağkalım Durumu	Sağ	129	35.9
	Ölen	230	64.1

Hastaların kronik hastalıkları değerlendirildiğinde, DM %13.1; HT %20.6; KOAH, %10.6; KKY %3.3 ve KAH %10.9 oranında bulunmaktaydı. Çalışma grubunda hepatit B taşıyanların oranı %3.3 (n=12) olup, 151 (%42.1) hastada sigara kullanımı olduğu saptandı.

Bulgular Tablo 5’te ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 5. Kronik hastalık ve sigara kullanım oranları dağılımı

		n=359	%
DM	Var	47	13,1
	Yok	312	86,9
HT	Var	74	20,6
	Yok	285	79,4
KOAH	Var	38	10,6
	Yok	321	89,4
KKY	Var	12	3,3
	Yok	347	96,7
KAH	Var	39	10,9
	Yok	320	89,1
Sigara	Var	151	42,1
Kullanımı	Yok	208	57,9
Hepatit B	Var	12	3,3
Taşıyıcılığı	Yok	347	96,7

DM: Diyabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KKY: Konjestif kalp yetmezliği, KAH: Koroner arter hastalığı

Laboratuvar değerleri incelendiğinde; ameliyat öncesi hastaların hemogloblin değeri % 44.6’sında düşük olarak saptandı. Total protein düzeyi bakılan 216 hastanın 61’inde (%28.2) değer düşük olarak saptandı. Preoperatif serum albumin değeri bulunan 220 hastadan 34’ünde (%15.5) hipoalbuminemi mevcuttu.

Preoperatif dönemde tümör belirteci değerlendirilmiş hastalar incelendiğinde ise; preoperatif CEA düzeyi 203 hasta içinde 40 (%19.7) hastada yüksek; CA 19-9 düzeyi 203 hastadan 43’ünde (%21.2) yüksek saptandı. AFP ve CA-125 sınırlı

sayıda hastada çalışılmış olup, serum değerinin yüksek saptanma oranları sırası ile % 14.9 ve % 13.4 olarak bulundu.

Tablo 6’da hastaların bulguları detaylı olarak verilmiştir.

		n	%
Hemoglobin	Düşük(<12)	160	44,6
	Normal (≥12)	199	55,4
	Toplam	359	100
Protein	Düşük(<6.5)	61	28,2
	Normal(≥6.5)	155	71,8
	Toplam	216	100
Albumin	Düşük(<3.5)	34	15,5
	Normal(≥3.5)	186	84,5
	Toplam	220	100
CEA	Normal(<5)	163	80,3
	Yüksek(≥5)	40	19,7
	Toplam	203	100
CA 19-9	Normal(<37)	160	78,8
	Yüksek(≥37)	43	21,2
	Toplam	203	100
AFP	Normal(<40)	114	85,1
	Yüksek(≥40)	20	14,9
	Toplam	134	100
CA-125	Normal(<35)	84	86,6
	Yüksek(≥35)	13	13,4
	Toplam	97	100

AFP: alfa-feto protein, CEA:Karsinoembriyonik antijen, CA: Kanser antijen

Hastaların ameliyat bulgularına göre; total gastrektomi 182 (%50.7), subtotal gastrektomi ise 177 (%49.3) hastaya uygulandı. 47 (% 13.1) hastaya splenektomi yapıldı. Cerrahi sınırlarda tümör görülmeyen hasta oranı %72.7 (n:261) olarak bulundu. Bulgular Tablo 7’de detaylandırılmıştır.

		n=359	%
Gastrektomi Tipi	Subtotal	177	49,3
	Total	182	50,7
Splenektomi	Var	47	13,1
	Yok	312	86,9
Rezeksiyon Tipi	R0	261	72,7
	R1	98	27,3

Ameliyat sonrası çalışma grubundaki hastaların 25'inde (%7) kısa veya uzun dönem cerrahi komplikasyon görüldü. Yara enfeksiyonları gibi minör komplikasyonların hariç tutulduğu bu grupta, en sık cerrahi komplikasyon ise anostomoz kaçağı olarak belirlendi (%3.1). Tablo 8'de komplikasyonlara yönelik veriler detaylı olarak verilmiştir.

		n	%	
Komplikasyon	Yok	334	93,0	
	Var	25	7,0	
	Toplam	359	100	
Cerrahi Komplikasyonlar	Erken Dönem	Kanama	1	0,3
		İntraabdominal apse	2	0,6
		Evisserasyon	4	1,1
		Ameliyat sonrası ileus	1	0,3
		Anostomoz kaçağı	11	3,1
		Toplam	19	5,3
	Geç Dönem	Anostomoz darlığı	1	0,3
		İnsizyonel herni	5	1,4
		Toplam	6	1,7

Antrum 163 (%45.4) hasta ile en sık tümör yerleşim yeri iken, 13 (%3.6) hastada LP saptandı. Ortalama tümör boyutu 5.19±3.2 cm (en küçüğü 0.1 cm ve en büyüğü 16 cm) olarak bulundu. Hastaların çoğunda tümör 5 cm ve altındaydı. Lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon sırasıyla 200 (%55.7) ve 189 (%52.6) hastada pozitif saptandı. Patolojik incelemede; Lauren sınıflamasına göre diffüz tip, WHO

sınıflamasına göre poorly-cohesive tip daha yaygın saptandı. Tümörlerin yarısından fazlasında (%54.6) kötü differansiye tip histoloji görüldü. Bulgular Tablo 9’da ayrıntılı şekilde verilmiştir.

Tablo 9. Tümörün makroskopik ve mikroskopik özellikleri		n=359	%
Tümör	Kardia	95	26,5
Yerleşimi	Korpus	88	24,5
	Antrum	163	45,4
	LP	13	3,6
Tümör	≤5 cm	223	62,1
Boyutu	>5 cm	136	37,9
Lenfovasküler	Var	200	55,7
İnvazyon	Yok	159	44,3
Perinöral	Var	189	52,6
İnvazyon	Yok	170	47,4
Lauren	Diffüz	196	54,6
Sınıflaması	İntestinal	163	45,4
WHO	Poorly-cohesive dışı	163	45,4
Sınıflaması	Poorly cohesive	196	54,6
Histolojik	İyi Differansiye	32	8,9
Derece	Orta Derece Differansiye	131	36,5
	Kötü Differansiye	196	54,6

LP:Linitis Plastica

Tümör hücrelerinin immunohistokimyasal incelemesi son yıllarda önem kazanmış olmakla birlikte, hastalarımızın sadece 75’inde c-erbB2 çalışılmıştır. 27 (%36) hastada tümörün immun reaktivitesi saptanmıştır (Tablo 10).

Tablo 10. Tümörün immunohistokimyasal özelliği		n	%
c-erbB2	Negatif	48	64
	Pozitif	27	36
	Toplam	75	100

Hastaların çoğunun invazyon derinliğine göre (T Evresi) ileri evre tümörü olduğu görüldü. T4 217 (%61.5) hasta ile en sık görülen evre idi. Ortalama çıkarılan lenf nodu sayısı 20.42 ± 10.64 (en az 1, en çok 60) iken, ortalama metastatik lenf nodu sayısı 6.52 ± 8.46 (en az 0, en çok 60) olarak hesaplandı. 103 (%28.6) hastada <15 lenf nodu çıkarılmışken; N oranı 3, 15 üstünde lenf nodu çıkarılan grupta ağırlıktadır (%47.3). TNM evreleme sistemine göre, hastaların %31.5'u (n:113) 3C evresine dahildir.

Evrelemeye ait bulgular Tablo 11'de detaylandırılmıştır.



Tablo 11. Evrelemeye ait bulgular

		n=359	%	
T Evresi	1a	23	6,4	
	1b	33	9,2	
	2	27	7,5	
	3	55	15,3	
	4a	204	56,8	
	4b	17	4,7	
	N Evresi	0	93	25,9
1		66	18,4	
2		78	21,7	
3a		77	21,4	
3b		45	12,5	
N Oranı		<15 nod	0	41
	1		5	1,3
	2		18	5
	3		39	10,8
	Toplam		103	28,7
	≥15 nod	0	52	14,4
		1	46	12,8
		2	37	10,3
		3	121	33,7
		Toplam	256	71,3
TNM Evre	1A	38	10,6	
	1B	21	5,8	
	2A	34	9,5	
	2B	47	13,1	
	3A	41	11,4	
	3B	65	18,1	
	3C	113	31,5	

Hastaların ameliyat sonrası takip sürecinde 29 (%8.1) hastada lokal nüks ve 89 (%24.8) hastada uzak organ metastazı ortaya çıktı. Uzak metastaz görülen 89 hastanın 75'inde (%84.3) tek odaktaydı. Uzak organ metastazı olan grupta, metastazın sıklıkla ilk görüldüğü organlar ise 31 (%34.8) hastada karaciğer ve 28 (%31.4) hastada peritonda.

Bulgular Tablo 12’de ayrıntılı olarak verilmiştir.

		n	%
Lokal nüks/Uzak metastaz	Lokal nüks	29	8,1
	Uzak metastaz	89	24,8
	Yok	241	67,1
	Toplam	359	100
Uzak metastaz	Tek odak	75	84,3
	Çoklu odak	14	15,7
	Toplam	89	100
Uzak metastazın ilk görüldüğü organ	Akciğer	11	12,3
	Beyin	1	1,1
	Karaciğer	31	34,8
	Kemik	7	7,8
	Kolon	3	3,3
	Lenf nodu	5	5,6
	Over	2	2,2
	Pankreas	1	1,1
	Periton	28	31,4
	Toplam	89	100

Nüks durumu değerlendirildiğinde; R1 rezeksiyon sonrası hastaların %51’inde (n=50) lokal nüks veya uzak metastaz gelişirken, R0 rezeksiyonda bu oran %26.1 olarak hesaplandı. R0 rezeksiyon sonrası ilerleyici hastalık, uzak metastaz ile daha sık ortaya çıkarken, R1 rezeksiyon sonrası lokal nüks veya uzak metastaz ortaya çıkma oranı, birbirine daha yakın olarak bulundu (Tablo 13).

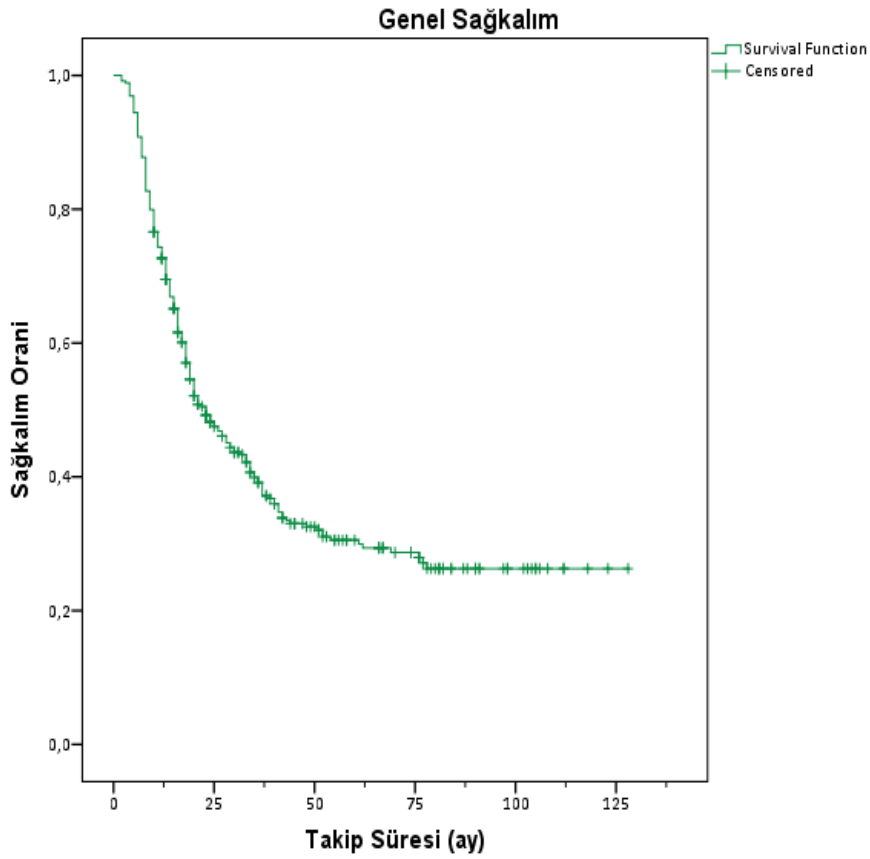
Rezeksiyon tiplerine göre oluşturulan gruplar arasında, lokal nüks/uzak metastaz davranışı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (p=0.041).

Tablo 13. Rezeksiyon tipine göre lokal nüks ve uzak metastaz gelişme durumu

		Lokal nüks	Uzak metastaz	Toplam	
		n (%)	n (%)	n (%)	
Rezeksiyon	R0	12 (10,1)	56 (47,5)	68 (57,6)	p=0.041
Tipi	R1	17 (14,4)	33 (28)	50 (42,4)	
Toplam		29 (24,5)	89 (75,5)	118 (100,0)	

b) Kaplan Meier sağkalım analizleri

Ameliyat sonrası izlem süresince, hastaların 230'u (%64.1) ölürlen, 129'u (%35.9) hala hayattadır. Median sağkalım 23 ± 2.3 (CI=18.3-27.6) ay olarak hesaplandı. Genel sağkalım eğrisi Grafik 1'de gösterilmiştir.



Grafik 1. Takip süresi içinde genel sağkalım oranı

Olguların tanımlayıcı özelliklerine göre Kaplan Meier sağkalım analiz sonuçları incelendiğinde;

Yaş gruplarına göre ortalama sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$).

Cinsiyet, kilo durumu, kan grubu ve Rh antijenine göre ortalama sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Ancak, kan grupları A ve A dışındaki gruplar olarak 2 gruba ayrıldığında, gruplar arasında ortalama sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.01$).

Bulgular Tablo 14'te detaylı olarak anlatılmıştır.

Tablo 14. Hastaların tanımlayıcı özelliklerine göre sağkalım sonuçları

		Median Sağkalım (ay)	St.Sapma	95% CI	p
Yaş	≤45	37	4,499	28,182-45,818	0.005
	46-60	26	3,153	19,820-32,180	
	≥61	18	1,446	15,166-20,834	
Cinsiyet	Kadın	24	3,255	17,621-30,379	0.773
	Erkek	20	3,533	13,076-26,924	
Kilo Durumu	Zayıf	19	1,948	15,182-22,818	0.107
	Normal	24	3,331	17,472-30,528	
	Fazla Kilolu	28	6,400	15,456-40,544	
Kan Grubu	0	28	5,920	16,396-39,604	0.063
	A	18	1,461	15,137-20,863	
	AB	32	9,948	12,503-51,497	
	B	40	16,965	6,749-73,251	
Kan Grubu	A	18	1,461	15,137-20,863	0.01
	Diğer	32	4,184	23,799-40,201	
Rh Antijeni	Negatif	26	10,074	6,256-45,744	0.504
	Pozitif	23	2,298	18,495-27,505	

KAH varlığına ve sigara kullanımına göre ortalama sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$).

DM, HT, KOAH, KKY varlığına ve hepatit B taşıyıcılığına göre ortalama sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Bulgular Tablo 15'te ayrıntılı şekilde verilmiştir.

Tablo 15. Hastaların kronik hastalıklarına ve sigara kullanımına göre sağkalım sonuçları

		Median Sağkalım (ay)	St.Sapma	95% CI	p
DM	Var	18	2,014	14,052-21,948	0.07
	Yok	24	3,359	17,416-30,584	
HT	Var	20	3,490	13,160-26,840	0.099
	Yok	24	3,962	16,235-31,765	
KOAH	Var	15	5,182	4,843-25,157	0.123
	Yok	24	2,671	18,765-29,235	
KKY	Var	17	1,732	13,605-20,395	0.297
	Yok	23	2,595	17,913-28,087	
KAH	Var	16	3,692	8,764-23,236	0.022
	Yok	24	3,344	17,446-30,554	
Sigara	Var	17	0,999	15,042-18,958	< 0.001
Kullanımı	Yok	33	3,891	25,373-40,627	
Hepatit B	Var	14	1,732	10,605-17,395	0.208
Taşıyıcılığı	Yok	24	2,680	18,747-29,253	

DM: Diyabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KKY: Konjestif kalp yetmezliği, KAH: Koroner arter hastalığı

Ameliyat öncesinde alınan kan değerleri irdelendiğinde; protein, albumin, CEA ve CA 19-9'un serum seviyelerine göre ortalama sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$).

Hemoglobin, AFP ve CA-125 serum düzeylerine göre ortalama sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Bulgular Tablo 16'da detaylı şekilde verilmiştir.

Tablo 16. Ameliyat öncesi laboratuvar değerlerine göre sağkalım sonuçları

		Median Sağkalım (ay)	St.Sapma	95% CI		p
				En az	En çok	
Hemoglobin	Düşük(<12)	20	2,971	14,176	25,824	0.38
	Normal (≥12)	25	3,384	18,367	31,633	
Protein	Düşük(<6.5)	18	2,451	13,197	22,803	0.025
	Normal(≥6.5)	28	3,695	20,759	35,241	
Albumin	Düşük(<3.5)	14	2,883	8,348	19,652	0.001
	Normal(≥3.5)	28	3,724	20,701	35,299	
CEA	Normal(<5)	30	4,355	21,464	38,536	0.024
	Yüksek(≥5)	19	3,420	12,296	25,704	
CA 19-9	Normal(<37)	33	4,518	24,144	41,856	0.008
	Yüksek(≥37)	17	1,703	13,662	20,338	
AFP	Normal(<40)	23	3,592	15,961	30,039	0.928
	Yüksek(≥40)	33	9,771	13,849	52,151	
CA-125	Normal(<35)	23	4,188	14,792	31,208	0.351
	Yüksek(≥35)	18	3,297	11,538	24,462	

AFP: Alfa-feto protein, CEA:Karsinoembriyonik antijen, CA: Kanser antijen

Ameliyat yöntemi ile perioperatif mortaliteye neden olmayan kısa ve uzun dönem komplikasyonlar açısından sağkalım değerlendirildiğinde; Gastrektomi tipine, splenektomi yapılıp yapılmamasına ve rezeksiyon tipine göre ortalama sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$).

Komplikasyon göre ortalama sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Bulgular Tablo 17’de ayrıntılı şekilde verilmiştir.

Tablo 17. Ameliyat tipi ve komplikasyon varlığında sağkalım sonuçları

		Median Sağkalım (ay)	St.Sapma	95% CI		p
				En az	En çok	
Gastrektomi	Subtotal	37	5,275	26,661	47,339	< 0.001
Tipi	Total	18	1,046	15,950	20,050	
Splenektomi	Yok	28	3,479	21,181	34,819	0.002
	Var	16	2,053	11,977	20,023	
Rezeksiyon	R0	37	3,514	30,113	43,887	< 0.001
Tipi	R1	12	1,060	9,922	14,078	
Komplikasyon	Yok	23	2,465	18,168	27,832	0.7
	Var	23	14,610	0,000	51,636	

Tümör yerleşimine, tümör boyutuna, lenfovasküler invazyona, perinöral invazyona, Lauren sınıflaması tiplerine, WHO sınıflaması tiplerine ve histolojik dereceye göre ortalama sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$).

c-erbB2 pozitifliğine göre ortalama sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Tümörün makroskopik, mikroskopik ve immunohistokimyasal özelliklerine göre sağkalım özellikleri Tablo 18’de ayrıntılı şekilde verilmiştir.

Tablo 18. Tümörün makroskopik, mikroskopik ve immunohistokimyasal özelliklerine göre sağkalım özellikleri

		Median	St.Sapma	95% CI		p
		Sağkalım (ay)		En az	En çok	
Tümör	Kardia	18	1,769	14,533	21,467	< 0.001
Yerleşimi	Korpus	19	2,653	13,799	24,201	
	Antrum	40	9,016	22,328	57,672	
	LP	8	0,585	6,854	9,146	
Tümör	≤5 cm	27	3,879	19,397	34,603	0.047
Boyutu	>5 cm	18	1,815	14,443	21,557	
Lenfovasküler	Var	16	1,110	13,824	18,176	< 0.001
İnvazyon	Yok	44	9,008	26,344	61,656	
Perinöral	Var	17	0,942	15,155	18,845	< 0.001
İnvazyon	Yok	41	7,116	27,052	54,948	
Lauren	Diffüz	20	1,887	16,302	23,698	0.009
Sınıflaması	İntestinal	32	5,224	21,761	42,239	
WHO	Poorly-cohesive	32	5,224	21,761	42,239	0.009
Sınıflaması	dışı	20	1,887	16,302	23,698	
Histolojik	İyi Differansiye	Referans				0.006
Derece	Orta Derece	29	5,248	18,714	39,286	
	Differansiye	20	1,887	16,302	23,698	
c-erbB2	Negatif	18	2,601	12,902	23,098	0.065
	Pozitif	35	9,151	17,064	52,936	

LP:Linitis Plastica

T evresi, N evresi ve TNM evresine göre ortalama sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$).

15 ve üzerinde lenf nodu çıkarılan hasta grubunda N oranına göre ortalama sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmasına karşın ($p < 0.05$); 15'ten az lenf nodu çıkarılan hasta grubunda N oranına göre ortalama sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Bulgular Tablo 19'da detaylı şekilde verilmiştir.

Tablo 19. Evreleme parametrelerine göre sağkalım özellikleri

		Median Sağkalım (ay)	St.Sapma	95% CI		p
				En az	En çok	
T Evresi	1a					
	1b	61				
	2					
	3	30	5,966	18,306	41,694	< 0.001
	4a	17	1,071	14,901	19,099	
	4b	10	1,715	6,639	13,361	
N Evresi	0					
	1	41	7,864	25,586	56,414	
	2	20	2,288	15,516	24,484	< 0.001
	3a	14	1,096	11,852	16,148	
	3b	13	1,481	10,096	15,904	
N Oranı (<15 nod)	0	36	5,635	24,955	47,045	
	1	24	11,937	0,603	47,397	0.32
	2	26	13,525	0,000	52,510	
	3	16	1,561	12,941	19,059	
N Oranı (≥15 nod)	0					
	1	48	15,198	18,212	77,788	< 0.001
	2	23	4,884	13,428	32,572	
	3	15	1,085	12,873	17,127	
TNM Evre	1A					
	1B	61	14,033	33,496	88,504	
	2A	36	16,079	4,484	67,516	
	2B	34	10,559	13,304	54,696	< 0.001
	3A	20	6,759	6,753	33,247	
	3B	22	4,374	13,427	30,573	
	3C	13	1,060	10,923	15,077	

Lokal nüks/uzak metastaz varlığına göre ortalama sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$).

İlerlemiş hastalıkta lokal nüks ya da uzak metastazdan hangisinin olduğuna; uzak metastaz olan hastalarda odak sayısına ve uzak metastazın ilk görüldüğü organa göre

ortalama sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0.05).

Bulgular Tablo 20’de ayrıntılı şekilde verilmiştir.

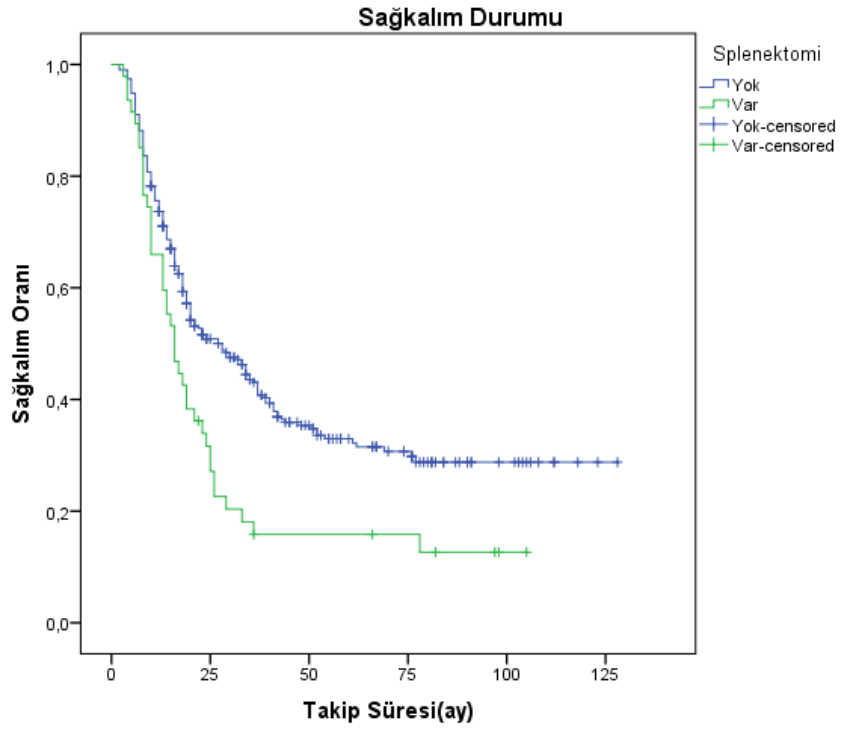
		Median Sağkalım (ay)	St.Sapma	95% CI		p
				En az	En çok	
Lokal nüks/Uzak metastaz	Var	16	1,185	13,678	18,322	< 0.001
	Yok	41	8,026	25,269	56,731	
Lokal nüks/Uzak metastaz	Lokal nüks	18	2,543	13,016	22,984	0.774
	Uzak metastaz	16	0,991	14,058	17,942	
Uzak metastaz odak sayısı	Tek odak	16	1,571	12,921	19,079	0.45
	Çoklu odak	14	2,32	9,452	18,548	
Uzak metastazın ilk görüldüğü organ	Akciğer					0.118
	Beyin					
	Karaciğer					
	Kemik					
	Kolon					
	Lenf nodu					
	Over					
	Pankreas					
Periton						

c) Bağımsız Risk Faktörlerinin Lojistik Regresyon Analizi

Tablo 21. Bağımsız Risk Faktörlerinin Lojistik Regresyon Analizi

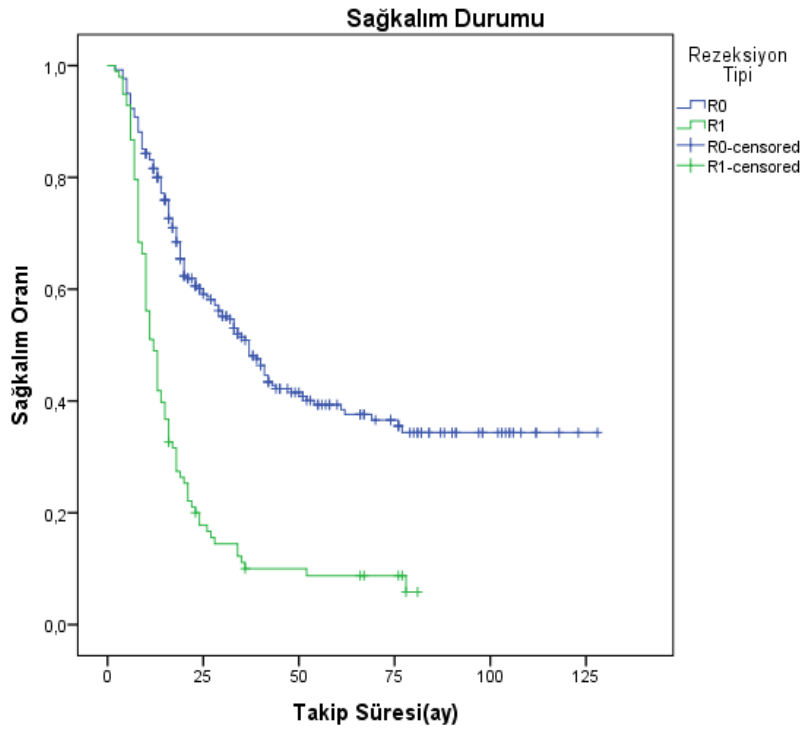
	B	S.E.	Wald	Serbestlik Derecesi	p	Odds Oranı (OR)	95% C.I.for OR	
							Alt sınır	Üst Sınır
Splenektomi	,934	,509	3,363	1	,044	2,545	,938	6,908
Rezeksiyon tipi	1,026	,432	5,649	1	,017	2,789	1,197	6,498
TNM evre			27,140	6	< 0,001			
TNM evre 1A	1,643	,647	6,447	1	,011	5,168	1,455	18,365
TNM evre 1B	1,400	,588	5,667	1	,017	4,056	1,281	12,847
TNM evre 2A	1,377	,559	6,073	1	,014	3,964	1,326	11,852
TNM evre 2B	1,783	,580	9,439	1	< 0,001	5,948	1,907	18,550
TNM evre 3A	2,287	,563	16,489	1	< 0,001	9,848	3,265	29,706
TNM evre 3B	2,747	,571	23,146	1	< 0,001	15,588	5,092	47,723
Lokal nüks/Uzak metastaz	2,123	,392	29,321	1	< 0,001	8,356	3,875	18,018

Yaş, kan grubu (A ve diğer), KAH, sigara kullanımı, protein, albumin, CEA, CA 19-9, cerrahi tipi, splenektomi varlığı, rezeksiyon tipi, tümör yerleşimi, tümör boyutu, lenfovasküler invazyon, perinoral invazyon, Lauren tipi sınıflama, WHO tipi sınıflama, histolojik derece, T evresi, N evresi, 15 ve üstünde lenf nodu çıkarılan hasta grubunda N oranı, TNM evresi, lokal nüks/uzak metastaz varlığı ile iki kategorili geriye eleme yöntemi ile lojistik regresyon yapılmıştır. Tablo 21.'de belirtilen değişkenler, bağımsız risk faktörü olarak istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$).



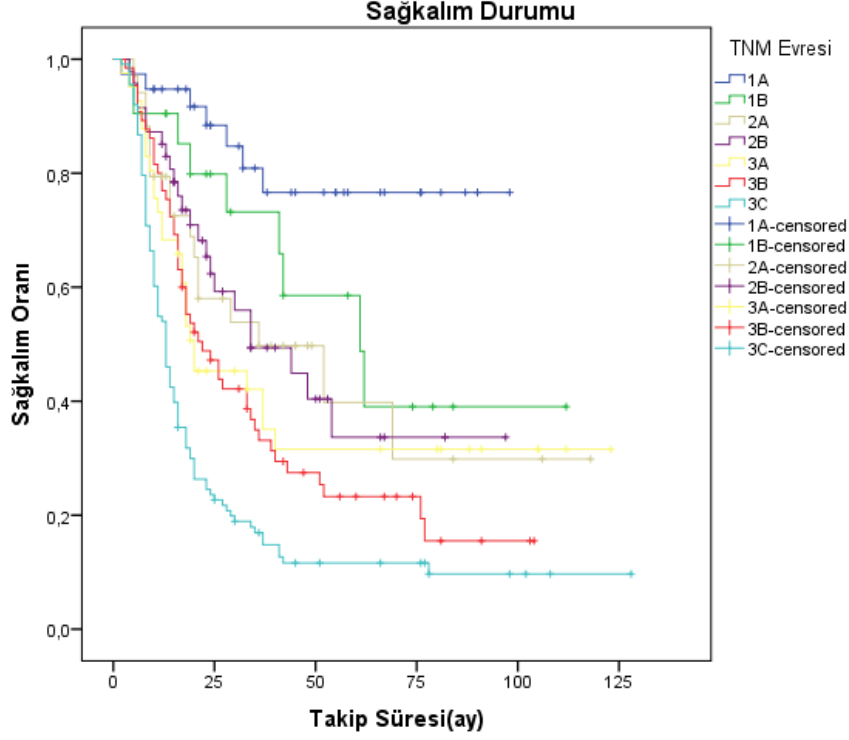
Grafik 2. Splenektomi durumuna göre sağkalım eğrisi

Splenektomi yapılanlarda, yapılmayanlara göre ölüm riski 2.545 kat daha fazladır.



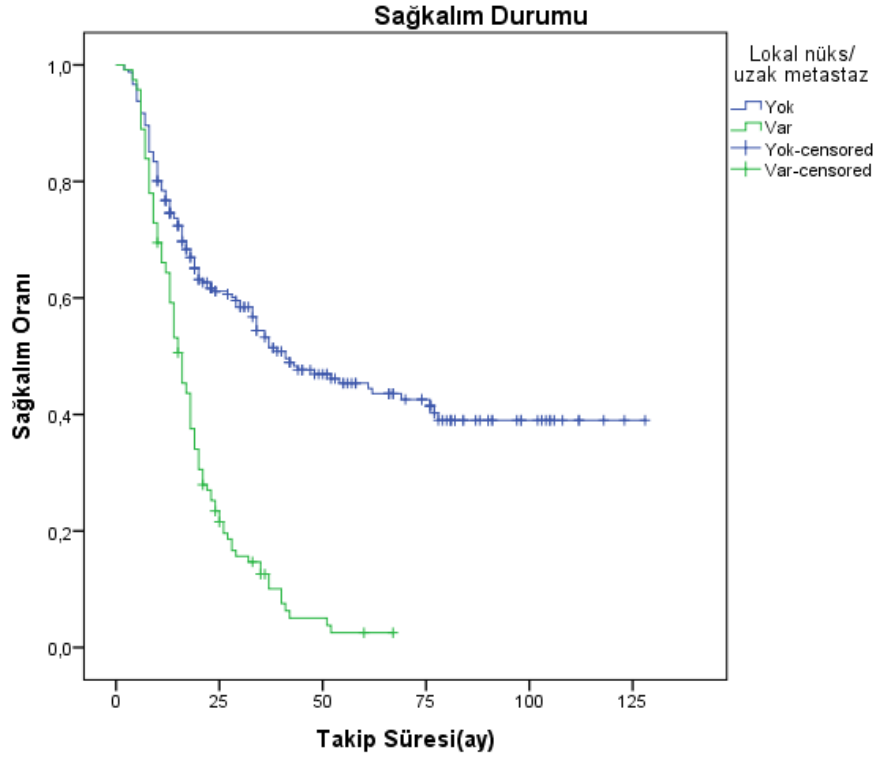
Grafik 3. Rezeksiyon tipine göre sağkalım eğrisi

Rezeksiyon tipi R1 olanlarda, R0 olanlara göre ölüm riski 2.789 kat daha fazladır.



Grafik 4. TNM evresine göre sağkalım eğrisi

TNM evresi 1B olanlarda, 1A olanlara göre ölüm riski 5.168 kat daha fazladır.
TNM evresi 2A olanlarda, 1A olanlara göre ölüm riski 4.056 kat daha fazladır.
TNM evresi 2B olanlarda, 1A olanlara göre ölüm riski 3.964 kat daha fazladır.
TNM evresi 3A olanlarda, 1A olanlara göre ölüm riski 5.948 kat daha fazladır.
TNM evresi 3B olanlarda, 1A olanlara göre ölüm riski 9.848 kat daha fazladır.
TNM evresi 3C olanlarda, 1A olanlara göre ölüm riski 15.588 kat daha fazladır.



Grafik 5. Lokal nüks/uzak metastaz durumuna göre sağkalım eğrisi

Lokal nüks/uzak metastaz olanlarda, olmayanlara göre ölüm riski 8.356 kat daha fazladır.

Yaş, kan grubu (A ve diğer), KAH, sigara kullanımı, protein, albumin, CEA, CA 19-9, cerrahi tipi, splenektomi, rezeksiyon tipi, tümör yerleşimi, tümör boyutu, lenfovasküler invazyon, perinoral invazyon, Lauren tipi sınıflama, WHO tipi sınıflama, histolojik derece, T evresi, N evresi, 15 ve üstünde lenf nodu çıkarılan hasta grubunda N oranı, TNM evresi, lokal nüks/uzak metastaz varlığı univaryant analizde sağkalımı anlamlı şekilde etkilerken, multivaryant analizde splenektomi, R1 rezeksiyon, TNM evresi ve lokal nüks/uzak metastazın bağımsız risk faktörleri olduğu saptanmıştır.

Tablo 22. Univaryant ve multivaryant analizde sağkalmı etkileyen faktörler

Univaryant analiz	p	Multivaryant analiz	p
Yaş	0.005	Splenektomi	0.044
Kan grubu (A ve diğer)	0.01	Rezeksiyon tipi	0.017
KAH	0.022	TNM evresi	< 0.001
Sigara kullanımı	< 0.001	Lokal nüks/uzak metastaz varlığı	< 0.001
Protein	0.025		
Albumin	0.001		
CEA	0.024		
CA 19-9	0.008		
Cerrahi tipi	< 0.001		
Splenektomi	0.002		
Rezeksiyon tipi	< 0.001		
Tümör yerleşimi	< 0.001		
Tümör boyutu	0.047		
Lenfovasküler invazyon	< 0.001		
Perinoral invazyon	< 0.001		
Lauren tipi sınıflama	0.009		
WHO tipi sınıflama	0.009		
Histolojik derece	0.006		
T evresi	< 0.001		
N evresi	< 0.001		
N oranı (≥ 15 nod)	< 0.001		
TNM evresi	< 0.001		
Lokal nüks/uzak metastaz varlığı	< 0.001		

KAH: Koroner arter hastalığı

6.TARTIŞMA

Mide kanseri, günümüzde Dünya’da kansere bağlı ölümlerin en sık üçüncü nedenidir. 2012 yılı verileri baz alındığında; 951,600 yeni mide kanseri olgusu tanı almış olup, bu hastaların 723,100’ü (%75.9) hayatını kaybetmiştir (1). Bu olguların yaklaşık 140,000’i Avrupa kıtasında olup, mortalite sayısı yaklaşık 107,000 (%76.4) olarak bildirilmiştir (93).

Batılı ülkelerde hastalar genellikle ileri evrede tanı alır ve bu nedenle 5 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %20-30 civarındadır (3). Hastalığın daha sık görüldüğü ülkelerde ise; tarama programlarının varlığı, artmış farkındalık ve erken evre tümör oranlarının fazla olması gibi nedenlerle sağkalım sonuçları daha iyidir. İnsidansın fazla olduğu Japonya ve Çin verilerini karşılaştıran 2009’da yayınlanan bir çalışmada, 5 yıllık sağkalım oranının Japonya’da %63.8-77.2 arasında, Çin’de ise %30-57.1 arasında olduğu bildirilmiştir (94).

Radikal gastrektomi, mide kanseri için halen en etkin tedavi yöntemidir. Radikal gastrektomi yapılan hastalarda median sağkalım 24 ay olup, 5 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %20-30’dur. Palyatif cerrahi yapılan veya tedavi almayan hastalarda ise, median sağkalım süresi sırasıyla 8 ve 5.4 ay olarak bildirilmiştir (26). Bizim çalışmamızda radikal cerrahi uygulanan hastalarda median sağkalım 23 ay olup, literatürdeki oranlara paraleldir.

Son 30 yılda mide kanserinde farkındalık artması, tarama programları, artan cerrahi tecrübe ve minimal invazif tedaviler, çeşitlenen neoadjuvan ve adjuvan tedavi protokolleri ve geliştirilen hedefe yönelik tedavi ajanları sayesinde sağkalım oranları tüm Dünya’da artmaktadır. Ameliyat sonrası sağkalım süresi; demografik, klinik, laboratuvar, cerrahi teknik ve histopatolojik bir takım parametrelere bağlı olarak değişmektedir. Literatürde, farklı parametrelerin sağkalıma olan etkisi araştırılmış ve birbirinden farkı sonuçlar bildirilmiştir.

Mide kanseri, genellikle ileri yaşta görülmektedir. Hastaların yaklaşık yarısı tanı aldığı anda 60 yaş üzerindedir. Beklenen ortalama yaşam süresinin artması sonucu, mide kanserinin ileri yaştaki insidansının genç yaşa kıyasla artacağı düşünülmektedir (95). Shim ve ark. (96) yaptığı 2643 hastayı kapsayan çalışmada hastaların %49.6’i 60 yaş üzerindedir. Yine Lui ve ark. (97) tarafından yayınlanan

1464 hastayı içeren çalışmada, 60 yaş üzerinde olan hastaların oranı %47.6 olarak bulunmuş. Yine aynı çalışmada ortalama yaş 58 olarak bildirilmiştir. SEER veritabanı kullanılarak 19295 hasta üzerinden hazırlanmış bir retrospektif çalışmada ise, median yaş 58 olarak hesaplanmıştır (98). Bizim serimizde de literatüre benzer şekilde tanı anında ortalama yaş 59.2 ± 11.6 (29-83) ve median yaş 60 olup, hastaların % 48,2'si 60 yaş üzerindedir. Literatüre baktığımızda çalışmalar; özellikle 60 yaş üstü hastalarda sağkalım süresinin, 60 ve altındaki yaştaki hastalara göre anlamlı olarak düşük olduğunu göstermektedir (96-98). Hatta, yaşın mide kanseri prognozunda bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (96-99). Bu çalışmada ise, 60 yaş üstü median sağkalım 18 ay bulunmuş olup, literatüre benzer şekilde sağkalım süresi anlamlı derecede düşük olarak saptanmıştır. Multivaryant analizde ise, yaşın bağımsız bir risk faktörü olmadığını belirledik. Bu sonuçta, hastaları birçok yazarın uyguladığı gibi 60 yaş eşik değeri ile iki grup yerine, 45 ve 60 eşik değerleri ile 3 gruba ayırmamızın rolü olabileceğini düşünmekteyiz.

Mide kanseri insidansı tüm Dünya'da erkeklerde kadınlara kıyasla yaklaşık 2 kat fazladır. Son birkaç yılda yayınlanan geniş kapsamlı serilerde erkek/kadın oranı 1,73-2,3 aralığındadır (96-99). Birçok yazar (97-99) tarafından cinsiyete göre sağkalım oranları arasında fark bulunamamışken; bazı yazarlar (96) kadın cinsiyetin iyi prognoz göstergesi olduğunu, bazı yazarlar (100) ise özellikle ileri evre tümörlerde kötü prognoz faktörü olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan analizlerde, cinsiyet bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmemiştir. Bizim serimizde de erkek/kadın oranı 2.12 bulunmuş olup, median sağkalım süresi kadın hastalarda fazla olmakla birlikte anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Dumping sendromu ve alkalın reflü gastriti gibi postgastrektomi sonuçları, beslenmede zorlanmaya ve kilo kaybına neden olabilir (101). Mide kanserli hastalarda ameliyat öncesi kilo durumu ya da VKİ'nin prognoza etkisi için yapılan yayın sayısı sınırlıdır. Bazı yazarlar (102), yüksek VKİ'nin sağkalımı anlamlı derecede artırdığını bildirmişlerdir. Buna karşın, 2017'de yayınlanan bir makalede, fazla kilo ve yüksek VKİ'nin sağkalım süresini olumlu yönde etkilemesine rağmen anlamlı derecede etkilemediği gösterilmiştir (103). Bizim çalışmamızda ise; VKİ hesaplanamaması nedeniyle preoperatif BT kesitlerinde umblikus lateralindeki ciltaltı yağ dokusu kalınlığı ölçümü yapıldı ve kilo arttıkça prognozun olumlu

etkilendiği, ancak anlamlı derecede etki olmadığı görüldü. Çalışmamız bu açıdan literatüre benzer özelliktedir. Literatürde BT kesitlerinde intraabdominal yağ dokusu ve ciltaltı yağ alanı ölçümünün prognoza etkisi araştırılmış (104); ancak çalışmamız, ciltaltı yağ kalınlığı ölçüm yönteminin prognoza etkisini araştıran ilk çalışmadır.

Kan gruplarının prognostik etkisi birçok malignite için incelenmiştir. 2016'da mide kanserli hastalarda prognoza etkisi için yapılan bir çalışmada; A kan grubu diğer gruplara kıyasla ve AB dışı gruplar AB grubuna kıyasla, anlamlı derecede kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur (105). Bizim çalışmamızda da, A kan grubu hastalarda median sağkalım 18 ay olup, bu hastaların A grubu dışındaki hastalara kıyasla anlamlı derecede kötü prognoza sahip olduğu belirlendi. Literatürün aksine, en iyi prognoza sahip kan grubu B grubu olarak bulundu ve tüm gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Rh antijeni tüm insanların yaklaşık %85'inde bulunmaktadır. Prognozu nasıl etkilediği konusunda çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. 1997'de yayınlanan 51 hastayı kapsayan makalede, Rh negatifliğinin bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (106). Ancak 2001'de İtalya'da yayınlanan 239 olguyu kapsayan karşıt makalede ise prognostik önemi olmadığı belirtilmiştir (107). Bizim serimizde de Rh antijen oranları literatüre benzer olup, sağkalım süresi açısından pozitif ve negatif gruplar arasında anlamlı farklılık görülmedi.

Kronik hastalıkların sıklığı yaşa paralel olarak artmaktadır. Mide kanseri hastalarında da bu durum geçerlidir. Ancak komorbid hastalıkların sağkalımı ne yönde etkilediği konusunda çalışma sayısı sınırlıdır. Lui ve ark. (108) tarafından 65 yaş altındaki hastaları irdeleyen bir çalışmada, hastada komorbid hastalık bulunmasının ve DM, HT, KOAH KAH'nın prognostik faktör olmadığı gösterilmiştir. 2014'te yayınlanan bir başka makalede ise, DM oranı %18, HT oranı ise %56 bulunmuş ve sadece KAH'nın kötü prognostik faktör olduğunu bildirmişlerdir (109). Bizim çalışmamızda ise, KAH univaryant analizde kötü prognostik faktör olarak belirlenmiştir.

Sigara kullanımı, kanserojen etkisi net şekilde ortaya konulmuş bir faktördür. Hiç sigara içmeyenlere kıyasla, sigara kullanan mide kanseri hastalarının sağkalım süresinde belirgin bir azalma olduğuna dair çalışmalar bildirilmiştir (110,111). Sigaranın bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (110). Genel görüşün

aksine; Çin’de yapılan 780 hastayı kapsayan bir çalışmada, sigara kullanımının sağkalıma anlamlı derecede etkisi olmadığı gösterilmiştir (112). Bizim serimizde ise sigara kullanan hasta oranı %42.1 bulunmuştur. Sigara kullanan ve kullanmayan grup arasında median sağkalım süresi açısından anlamlı farklılık bulunmuştur (sırasıyla 17 ay ve 33 ay).

Hepatit B, tıpkı sigara gibi iyi bilinen bir kanserojen olup mide kanseri ile ilişkisi ve sağkalıma etkisi konusunda sınırlı sayıda makale mevcuttur. Hepatit B insidansı %1.4 olarak hesaplanmış ve sağkalıma etkisi gösterilememiştir (108). Bu çalışmada, Hepatit B insidansı %3.3 (n=12) olarak hesaplanmıştır. Median sağkalım süresi Hepatit B taşıyıcılarında rölatif olarak daha kısa olmasına rağmen (14 ay/24 ay), taşıyıcı olmayanlara göre sağkalıma etkisi anlamlı düzeyde farklı değildi. Saptadığımız sonuç literatürdeki sonuçlara benzerdi.

Ameliyat öncesi hemoglobin değerleri, hastanın anemik olup olmadığını göstermektedir. Ameliyat öncesi aneminin sağkalımı azalttığı konusunda çoğu yazar hemfikirdir (103,112). Ancak bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilememiştir (103,112). Ameliyat öncesi beslenme durumunu gösteren protein ve albuminin düşük olmasının sağkalımı kötü yönde etkilediği, ancak prognozda bağımsız risk faktörü olmadığı bildirilmiştir (112). Bizim serimizde ise ameliyat öncesi anemik hastaların sağkalım süresinde anlamlı azalma olmadığı görüldü. Bu farklılığın nedeni olarak, tümör kanaması nedeniyle acil ameliyata alınan ve mortalite ve morbiditesi yüksek olan derin anemik hastaların çalışmaya dahil edilmemesinin olabileceğini düşünmekteyiz. Ameliyat öncesi düşük protein ve albumin değerlerinin ise sağkalımı anlamlı derecede azalttığını saptadık. Bu sonuçlarımız literatüre benzerdi.

Tümör belirteçleri ameliyat sonrası dönemle karşılaştırılarak hastalığın nüksü açısından fikir edinilmektedir. Literatüre baktığımızda, birbirinden farklı sonuçların bildirildiği görülmektedir. Çin’de aynı merkezdeki benzer hasta grubunda yapılan 2 farklı çalışmada (108,112), CEA, CA 19-9, AFP ve CA-125’in yüksek olmasının sağkalım anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir. CA-125 her iki çalışmada (108,112), CEA ve CA 19-9 ise bir çalışmada (108) bağımsız prognostik faktör olarak bildirilmiştir. Çin’de farklı bir merkezde yapılan 400 hastayı kapsayan çalışmada ise, CEA ve CA 19-9 pozitifliğinin kötü prognostik faktör olduğu ve CEA bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (113). Bizim serimizde ise CEA ve CA

19-9 yüksekliğinin kötü prognozla ilişkili olduğu görüldü ancak hiçbir tümör belirteci bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilmedi. Literatürle kıyaslandığında bu sonucun ortaya çıkmasına, tümör belirteçlerinin sınırlı sayıda hastaya çalışılmış olmasının neden olabileceğini düşünmekteyiz.

Ameliyat yöntemi ve rezeksiyon genişliği, tümör lokalizasyonuna ve tümör boyutuna göre yapılmaktadır. Proksimal yerleşimli ya da büyük çaplı tümörlerde total gastrektomi daha çok tercih edilirken, korpus-antrum yerleşimli ve küçük çaplı tümörlerde ise subtotal gastrektomi uygulanabilir. Yine proksimal yerleşimli tümörlerde proksimal gastrektomi bir başka seçenektir. Minimal invaziv cerrahinin her geçen gün yaygınlaşması ve yöntemlerin artması neticesinde, total gastrektomi olgularının oranı bazı serilerde %9-30 aralığındadır (96,114-116). Bizim çalışma grubumuzda ise total gastrektomi oranı %50.7 (n=182) olup literatüre kıyasla yüksektir. Bunun nedeninin, hastaların ağırlıklı olarak ileri evre ve büyük boyutta tümörü olması olabileceğini düşünmekteyiz. Rezeksiyon genişliğinin (total / subtotal) sağkalımı anlamlı ölçüde azalttığı, birçok yazar tarafından bildirilmiştir (96,114,115). Buna karşın, Tang ve ark. (116), müsinöz karsinomlu hasta grubunda prognoza etkisiz olduğunu göstermiştir. Hatta rezeksiyon genişliğinin bağımsız bir risk faktörü olduğu 1470 hastayı kapsayan bir çalışmada gösterilmiştir (114). Bizim serimizde ise literatüre benzer şekilde total gastrektomili hastalarını median sağkalım süresi, subtotal gastrektomi yapılan hasta grubuna göre anlamlı derecede kısadır (sırasıyla 18 ay, 37 ay) ($p < 0.05$).

Splenektominin gastrektomiye eklenmesi konusunda görüş birliği yoktur. Daha fazla lenf nodunun diseke edilebilmesini sağlaması açısından ve özellikle büyük kurvatura invaze tümörlerde cerrahi sınır negatifliği sağlanması açısından faydalı olabileceği düşünülmese de, perioperatif kanama artışı ve perioperatif morbiditeyi artırdığı gösterilmiştir (117). Direkt tümör invazyonu ya da belirgin metastatik lenf nodu olmaması halinde mümkün olduğunca splenektomi yapılmaması önerilmektedir (118). Literatürdeki çalışmalar, splenektominin sağkalımı artırmadığını hatta önemsiz ölçüde azalttığını göstermektedir (117,118). Bizim çalışmamızda ise, 47 hastaya (%13.1) splenektomi yapıldığı görülmüş ve splenektominin sağkalımı anlamlı derecede azalttığı saptanmıştır ($p=0.002$). Multivaryant analizde de splenektominin bağımsız bir risk faktörü olduğu saptandı.

Literatüre kıyasla bu farkın ortaya çıkmasında; hastalarımızın çoğunun ileri evre tümörü olması ve bu nedenle adjuvan tedaviye bağlı immunsupresyon süresince, dalağa bağlı immuniteden mahrum kalmanın ve enfeksiyonlara daha yatkın hale gelmenin etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Tümör cerrahisinin temelinde, geride tümör bırakmamanın önemi açıktır. Geride tümörün kalmadığı R0 rezeksiyon cerrahi açısından kür anlamına gelir ancak geride mikroskopik rezidü dokunun kaldığı R1 rezeksiyon, lokal nüks ve dolayısıyla kötü prognoz ile ilişkilidir. Literatürde, R1 rezeksiyonun R0 rezeksiyona göre sağkalım süresini anlamlı ölçüde azalttığı gösterilmiştir (114,119). Hatta, bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (114,119). Bizim serimizde de literatüre benzer şekilde, R1 rezeksiyon yapılan grupta sağkalım R0 rezeksiyona göre anlamlı derecede düşük olarak bulundu. Ayrıca, rezeksiyon tipi, bağımsız bir kötü prognoz faktörü olarak bulundu.

Cerrahi komplikasyonun perioperatif morbidite ve mortaliteyi artırdığı bilinmektedir. Ancak gelişen komplikasyonların, uzun dönem takipte sağkalıma etki edip etmediği konusunda literatürde yeterli çalışma yoktur. Çin’de yapılan bir çalışmada (71), komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grup arasında sağkalım süresi açısından anlamlı fark gösterilememiştir. Bizim hastalarımızda da, perioperatif mortaliteye yol açmamış majör cerrahi komplikasyonların uzun dönem takibinde prognoza etki etmediği gösterilmiştir. Farklı hasta seçim kriterleri olmasına rağmen, mevcut çalışma sonuçlarımızı destekler nitelikte idi.

Halen mide kanseri için en sık yerleşim mide distalidir. Ancak mide distal tümörleri azalmasına rağmen, özellikle Batı ülkelerinde proksimal yerleşimli tümörlerin sayısında artış görülmekte, bu da etiyolojisinde farklı nedenler olabileceğini düşündürmektedir (120). Tümör, midede bulunduğu yere göre rezeksiyon alanını ve sınırını belirler. Literatürde, distal mide hala en sık yerleşim yeri olup; distal mide kanserlerinde sağkalım, proksimal mide kanserlerine göre anlamlı derecede uzundur. Orta kesim yerleşimli tümörlerde ise sağkalım süresi, proksimal ve distal tümör arasındadır. Yine aynı yayınlarda, tümör yerleşimi bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmemiştir (96,97,108). Bizim çalışma grubumuzda ise, literatüre benzer şekilde 163 (%45.4) hasta ile distal kesim en sık yerleşim yeridir ve yerleşim distale doğru ilerledikçe sağkalım süresi anlamlı olarak

artmaktadır. Literatürü destekler nitelikte, tümör yerleşiminin bağımsız bir risk faktörü olmadığını saptadık.

Tümör boyutu sadece mide kanserinde değil, neredeyse tüm kanserlerde yapılacak rezeksiyon büyüklüğüne, hastalığın yaygınlığının anlaşılmasına ve prognozu öngörmede pay sahibidir. Birçok çalışmada, tümör boyutu arttıkça sağkalım süresinin anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir (97,108,113,115,116,118). Ancak, sağkalımın anlamlı ölçüde azalmadığı nadir çalışmalardan biri Hsu ve ark. (114) tarafından yapılmıştır. Yakın dönemde yayınlanan makalelerde, tümör büyüklüğünün bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (97,108,114,116,118). Çalışmamızda ise, 223 (%62.1) hastada tümör 5 cm veya daha küçük olup boyutun artmasının sağkalımı anlamlı derecede olumsuz etkilediği gösterilmiştir ancak multivaryant analizde boyutun bağımsız bir risk faktörü olmadığını belirledik.

Lenfovasküler ve perinöral invazyon, mikroskopik incelemede tümörün agresifliğini gösteren parametrelerdendir. Sağkalıma etkileri konusunda genel görüş, anlamlı derecede azalmış sağkalım süresi nedeniyle kötü prognoz göstergesi oldukları lehinedir (97,114,115,118). Liu ve ark. (97), her iki parametrenin de bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirmiştir. Bizim serimizde de her iki parametre hastalarının yarısından fazlasında pozitif saptanırken, literatüre benzer şekilde anlamlı derecede azalmış sağkalım süresi ile kötü prognostik faktörler oldukları belirlenmiştir.

Mide tümörlerinin histolojik sınıflandırılmasında literatürde pek çok sınıflama önerilmiştir ancak hiçbiri tümörlerin fenotipik ve genotipik özelliklerini tam anlamıyla yansıtmamaktadır. Bunlardan günümüzde kabul gören sınıflamalar Lauren (41) ve WHO (11) sınıflamalarıdır. Bu sınıflamalardan Lauren'e göre diffüz tip ve WHO'ya göre poorly-cohesive tipin daha kötü prognozlu olduğu ve sağkalım anlamlı ölçüde azalttığı gösterilmiştir (97,98,114,118). Gruplar arasında anlamlı fark olmadığını bildiren yazarlar da mevcuttur (96,115,116). Bizim hastalarımızın çoğunluğu diffüz tip ve poorly cohesive grubuna dahildi. Sağkalım süreleri açısından, WHO ve Lauren sınıflamaları alt tipleri arasında anlamlı fark olduğunu saptadık. Bu açıdan literatürdeki genel kanıya benzer sonuçlarımız olduğu görülmüştür. Histolojik derece değerlendirildiğinde, iyi differansiye tümörlerde

prognozun anlamlı derecede daha iyi olduğu bildirilmiştir (99,108,119). Bu çalışmanın bulgularına göre, literatüre benzer şekilde differansiyasyon derecesi kötüye gittikçe prognoz da anlamlı şekilde kötüleşmektedir.

HER2 geni c-erbB2 protoonkojenini sentezleyen ve daha önce varlığı meme kanserinde gösterilmiş olan gendir. Mide kanserindeki varlığının keşfedilmesinin ardından prognoza etkisi konusundaki çalışmalar yayınlanmıştır. 2012 yılında yayınlanan kapsamlı bir derlemede, HER2 geni ve etkisine yönelik yapılmış olan 39 çalışmanın 15'inde (% 39) pozitif bir HER-2 durumu ve kötü prognoz arasında bir ilişki bulunmuş olup; 13 (% 33) çalışmada ise HER2 geni, kötü klinikopatolojik özelliklerle ilişkili bulunmuştur. Geriye kalan 11 (% 28) çalışmada ise, pozitif HER2 durumu ile ne kötü sağkalım ne de klinikopatolojik özellikler arasında herhangi bir ilişki tespit edilememiştir. Özetle, incelenen toplam 39 çalışmadan 28'inde (% 72) HER2 pozitifliği ile kötü prognoz veya kötü klinikopatolojik özellikler arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (121). Bizim çalışmamızda ise, HER2 geni/ c-erbB2 protoonkojeninin sağkalıma etkisi görülmemiştir. Bu sonucun ortaya çıkmasına, testin gerçekleştirildiği hasta sayısının tüm örneklemin sadece %20'si gibi küçük bir oranda olmasının neden olduğunu düşünmekteyiz.

Mide kanseri için evreleme, tedaviyi planlama ve prognozu belirlemede ortak bir dil oluşturmak için yapılmıştır. En son 2010 yılında UICC TNM evreleme kılavuzunun 7.Baskısında (55) güncellenmiş olup, 1 Ocak 2018 tarihi itibari ile yeni sistem kullanılmaya başlanacaktır. Evre, tümör/nod/metastaz bileşenlerine göre şekillenmektedir. T evresi, tümörün invazyon derinliğini belirtmektedir. Prognostik önemi birçok yazar tarafından değerlendirilmiş ve ileri T evresinin azalmış sağkalım ve kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir (96,108,113,115,116,118,119). Hatta yazarların bir kısmı, bağımsız bir risk faktörü olduğunu düşünmektedirler (108,113,116,118,119). Bu çalışmada da, T evresi arttıkça sağkalım süresinin belirgin şekilde azaldığı saptanmıştır ancak bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilememiştir. Lenf nodu metastazını evrelemek için kullanılan N evresi, diseke edilen lenf nodu sayısından bağımsız şekilde, çıkarılan metastatik lenf nodu sayısına bağlıdır. Ancak UICC 2010 yılında yayınladığı TNM sınıflamasında (55), N evresinin daha duyarlı olabimesi için en az 15 lenf nodu eksize edilmesini önermektedir. Metastatik lenf nodunun olması, hastalığı lokal hastalıktan lokal ileri

evreye dönüştürür ki; bu sonuç hem tedavi protokolünü etkiler, hem de prognozu kötüleştirir. N evresinin artmasına bağlı olarak sağkalımın anlamlı ölçüde azaldığı bildirilmiştir (96,108,113-116,118,119). Ayrıca, N evresinin bağımsız bir kötü prognostik gösterge olduğu görüşü ağırlıktadır (108,113,116,118,119). Bizim çalışma grubunda ise, 256 (%71.3) hastada yeterli sayıda (≥ 15 nod) lenf nodu çıkarılmış olup, N evre grupları arasında sağkalım süresi açısından anlamlı farklılık bulundu. Ancak, N evre multivaryant analizde bağımsız risk faktörü olarak saptanmadı.

Metastatik lenf nodunun olması lokal ileri evre hastalık anlamına gelmektedir ve yakın zamana dek en önemli prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir. Son yıllarda lenf nodu metastazı ve TNM sistemine ek olarak, metastatik lenf nodunun çıkarılan lenf noduna oranı da prognostik faktör olarak araştırılmıştır. Ancak eşik değerler konusunda fikir birliği henüz sağlanamamıştır. Hsu ve ark. (114) en az D1 lenf nodu diseksiyonu uygulanmış 1470 hastayı içeren ve eşik değeri 0.34 olarak aldıkları çalışmalarında, N oranının artışının sağkalımı anlamlı şekilde azalttığını bildirmişlerdir. 2014 yılında yayınlanan 463 hastayı içeren bir seride ise, eşik değer 0.14 olarak alınmış ve N oranı yüksek olan hastaların düşük olanlara göre anlamlı derecede kötü prognoza sahip olduğu görülmüştür (118). İran'da yapılan ve en az 6 lenf nodunun çıkarıldığı 121 hastalık bir çalışmada ise eşik değer olarak 0.33 alınmıştır. Bu eşik değer için sağkalım süreleri arasında anlamlı fark olduğu gösterilmiştir (122). Alatengbaolide ve ark. (71) ise <15 ve ≥ 15 lenf nodu olarak iki gruba ayrılan 710 hastada eşik değerleri %0, %1-9, %10-25 ve >25 olarak aldıkları çalışmada, her iki grupta da N oranının prognostik önemini göstermişlerdir. N oranı multivaryant analizde de bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (114,118,71,122). Bizim serimizde de, bahsedilen (71) çalışmanın gruplama kriterleri baz alınarak analiz yapıldı. <15 lenf nodu çıkarılan grupta N oranı için gruplar arasında anlamlı sağkalım farkı görülmedi. Fakat ≥ 15 lenf nodu çıkarılan grupta sağkalım açısından gruplar arasında anlamlı farklılık izlendi. N oranı her iki grup için de bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmadı. Literatüre kıyasla bu farkın ortaya çıkmasına; hem birden fazla eşik değer almamız, hem de diğer çalışmaların (118,71,122) aksine çalışma grubunda R1 rezeksiyon yapılan hastaların da bulunması yol açmış olabilir.

TNM evreleme sistemi, diğer malignitelerde de olduğu gibi prognozu öngörmede ve tedavi planlamada kullanılmaktadır. Sağkalım süresini belirlemede önemi tartışılmamaktadır. Nitekim literatürde geçmiş dönemdeki neredeyse tüm yayınlarda ileri evrede sağkalımın belirgin şekilde azaldığı gösterilmiştir (96-98,116,122). Bağımsız bir risk faktörü olarak en çok kabul gören kriter olmayı sürdürmektedir (96-98,116). Bizim serimizde de TNM evre, hem sağkalım süresine anlamlı derecede etki etmekte, hem de bağımsız bir risk faktörü olarak öne çıkmaktadır. Bu açıdan literatürde bildirilen sonuçlara benzerdir.

Mide kanserlerinde küratif rezeksiyon oranının artması ve postoperatif mortalite oranının azalmasına karşın, 5 yıllık sağkalım oranları tek başına cerrahi tedavi ile %8-26 arasında değişmektedir. Prognozun kötü olması, yüksek oranda görülen nükslere ve hastaların geç tanı alınmasına bağlıdır. Çalışmalarda, radikal cerrahi sonrası T3-T4 veya bölgesel lenf nodu pozitifliği ve/veya cerrahi sınır (+) olan olgularda lokal nüks oranının yüksek olduğu gösterilmiştir (84). Nüks, sağkalım anlamlı derecede azaltmakta hatta bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (96). Bizim çalışmamızda ise 118 (%32.9) hastada nüks görülürken, bunların yaklaşık dörtte birini lokal nükslerin oluşturduğu görüldü. Nüks daha çok tek odakta saptanmış olup, uzak metastazın ilk ortaya çıktığı organ genellikle karaciğer (%34.8) ve periton (%31.4) olarak saptandı. Hastalık nüksünün literatüre benzer şekilde, anlamlı bir kötü prognostik faktör ve bağımsız bir risk faktörü olduğu görüldü. Ancak nüksün lokal ya da sistemik oluşunun, ilk ortaya çıktığı organın ve odak sayısının sağkalıma etki etmediği belirlendi. Bu sonucun ortaya çıkmasında, nüks nedeniyle evre kaymasının olması ve prognozun evreye bağımlı olarak kötüleşmesinin etken olduğu kanaatindeyiz.

Çalışmamızın bazı kısıtlamaları bulunmaktadır. Takip süresi kısadır ve retrospektif bir analizdir. İstatistiksel önyargıları önlemek ve sonuçları desteklemek için iyi tasarlanmış randomize bir klinik çalışma yapılmalıdır. Buna ek olarak, bu çalışmanın ön bulguları daha uzun takip süresi olan daha geniş bir hasta grubunda doğrulanmalıdır.

7.SONUÇ

Bu çalışmada, 10 yıllık süre boyunca üçüncü basamak bir hastanede küratif amaçla gastrektomi yapılan 359 mide kanseri hastasında demografik özelliklerin, komorbid kronik hastalıkların, ameliyat öncesi laboratuvar değerlerinin, ameliyat tipi ve komplikasyonların, tümöre ait özelliklerin, evrenin ve nüks hastalık özelliklerinin sağkalıma etkisi araştırılmıştır.

R1 rezeksiyonun, splenektominin, ileri TNM evresinin ve nüks hastalık varlığının kötü prognoz açısından bağımsız risk faktörü olduğu saptanmıştır. Bu prognostik faktörlerin saptanmasının, prognozu öngörmede, adjuvan tedavinin planlanmasında ve ameliyat sonrası takip sürecinin planlanmasında önemli yeri olacağı kanaatindeyiz. Bununla birlikte, daha fazla sayıda hastanın dahil olduğu çok merkezli randomize klinik çalışmalar ile elde ettiğimiz sonuçların desteklenmesi gerekmektedir.

8.ÖZET

Giriş: Mide kanseri, dünyada en sık görülen beşinci kanserdir ve kansere bağlı ölümlerin üçüncü en yaygın nedenidir.

Amaç: Küratif amaçlı gastrektomi uygulanan hastaların klinikopatolojik özelliklerini irdelemek ve ameliyat sonrası sağkalıma etki eden faktörleri araştırmak

Gereç-Yöntem: Ocak 2007- Ocak 2017 tarihleri arasında, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde gastrektomi uygulanan 644 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Küratif amaçlı gastrektomi yapılan 359 mide adenokanseri tanılı hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalarda, çeşitli faktörlerin sağkalıma etkisi araştırıldı.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 59.2 ± 11.6 olup (29-83), % 48.2'si 60 yaş üzerindedir. Median yaş ise 60 olarak bulundu. Hastaların 244'ü (%68) erkek, 115'i (%32) ise kadındır. Ortalama takip süresi 29.9 ± 26.9 ay (2-128) olarak hesaplandı. Median sağkalım 23 ± 2.3 ay (18.388-27.612) olarak hesaplandı. İleri yaş, A kan grubu, koroner arter hastalığı varlığı, sigara kullanımı, ameliyat öncesi protein ve albumin düşüklüğü ile karsinoembriyonik antijen ve kanser antijen 19-9 yüksekliği, total gastrektomi, splenektomi, R1 rezeksiyon, tümörün proksimal yerleşimi, büyük tümör boyutu, lenfovasküler invazyon ve perinoral invazyon varlığı, diffüz tip, poorly cohesive tip, kötü differansiye histolojik derece, ileri T evresi, ileri N evresi, 15 ve üstünde lenf nodu çıkarılan hasta grubunda ileri N oranı, ileri TNM evresi, nüks hastalık varlığı univaryant analizde sağkalımı anlamlı şekilde azaltan kötü prognostik faktörler olarak bulundu ($p < 0.05$).

Sonuç: R1 rezeksiyon, splenektomi, ileri TNM evresi ve nüks hastalığın gelişmesi, kötü prognoz açısından bağımsız risk faktörleridir.

Anahtar Kelimeler: gastrektomi, küratif rezeksiyon, mide kanseri, prognostik faktör

9.SUMMARY
ANALYSIS OF THE FACTORS AFFECTING SURVIVAL IN THE
PATIENTS WHO UNDERWENT SURGERY WITH INTENT TO CURE OF
THE GASTRIC ADENOCARCINOMA

Background: Gastric cancer is the fifth most common cancer and the third most common cause of cancer-related deaths in the world.

Aim: To investigate the clinicopathological features of the patients who underwent curative gastrectomy and to evaluate factors affecting postoperative overall survival (OS).

Methods: The medical records of 644 patients who underwent gastrectomy in İzmir Katip Çelebi University Atatürk Training and Research Hospital General Surgery Clinic between January 2007 and January 2017 were retrospectively reviewed. Among these patients, 359 gastric adenocarcinoma patients who underwent curative gastrectomy were included in the study. Several prognostic factors were investigated in these patients.

Results: The mean age of the patients was 59.2 ± 11.6 (29-83), and 48.2% of the patients were over 60 years of age. Median age was 60. 244 (68%) of the patients were male and 115 (32%) were female. The mean follow-up time was calculated as 29.9 ± 26.9 months (2-128). Median OS was calculated as 23 ± 2.3 months (18,388-27,612). In univariate analysis, advanced age, A blood group, coronary artery disease, smoking, preoperative low protein and albumin levels, preoperative elevated levels of carcinoembryonic antigen and cancer antigen 19-9, total gastrectomy, splenectomy, R1 resection, proximal tumor, large tumor size, lymphovascular invasion, perineural invasion, diffuse type, poorly cohesive type, poorly-differentiated histological grade, advanced T, N and TNM stage, advanced N ratio, recurrent disease were obtained as poor prognostic factors and associated with decreased OS ($p < 0.05$).

Conclusions: R1 resection, splenectomy, advanced TNM stage and presence of recurrent disease are independent risk factors for poor prognosis.

Key words: curative resection, gastrectomy, gastric cancer, prognostic factor



10.KAYNAKLAR

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65(2): 87–108.
2. IARC. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. (2015). Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
3. NCI. SEER Cancer Statistics Fact Sheets: Stomach Cancer. (2015). Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/stomach.html>
4. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2015, syf. 35-36.
5. Türkiye İstatistik Kurumu, Ölüm Nedeni İstatistikleri. 2015 Verileri. http://www.tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt_id=1083
6. Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, Mackey JR, Joy AA, Hamilton SM. Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions. *Ann Surg* 2005; 241:27–39.
7. Eslick GD. *Helicobacter pylori* infection causes gastric cancer? A review of the epidemiological, meta-analytic, and experimental evidence. *World J Gastroenterol* 2006; 12:2991–9.
8. Polk DB, Peek RM, Jr. *Helicobacter pylori*: gastric cancer and beyond. *Nat Rev Cancer* 2010; 10:403–14.
9. Ando T, Goto Y, Maeda O, Watanabe O, Ishiguro K, Goto H. Causal role of *Helicobacter pylori* infection in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12:181–6.
10. Peleteiro B, Lopes C, Figueiredo C, Lunet N. Salt intake and gastric cancer risk according to *Helicobacter pylori* infection, smoking, tumour site and histological type. *Br J Cancer* 2011; 104:198–207.
11. WHO Classification of Tumors of the Digestive System. Lyon: IARC; 2010.
12. Cruveilhier J. Anatomie Patologie 1. cilt Baillere, Paris 1835
13. Billroth T. Offenes schreiben an Herrn Dr. L Wittelshöfer. *Wien Med Wochenschr* 1881; 31:161-5.
14. Wölfler A. Ueber die von Herrn Professor Billroth ausgeführten resectionen des carcinomatösen pylorus. Wien: W Braumüller, 1881.
15. Öke MK. Gastrectomi pour tumeur du pylore. *Gazete medicale d'orient* 1925.

16. Borrmann R. Gewillste des Magens und duodenums İn henke F, handbuch der spezeiellen pathologisen anatomie und histologie, springer Berlin 1926
17. Peddanna N, Holt S, Verma RS. Genetics of gastric cancer. *Anticancer Res* 1995; 15:808-9.
18. Moore KL, Persaud TVN. The Developing Human (Clinically Oriented Embryology). In: *The Digestive System. Sixth Edition*, WB Saunders Company, 1998: 271-302.
19. Williams PL, Bannister LH, Berry MM, Collins P, Dyson M, Dussek JE et al. *Gray's Anatomy*. In: Collins P. *Embryology and Development. Thirty Eighth Edition*, New York: Churcill Livingstone Inc, 1995: 181-185.
20. Fawcett DW. *A Textbook of Histology (12 th ed)*. Chapman&Hall, New York 1994,pp 599-615
21. Whitehead R, *Gastrointestinal and Oesophageal Pathology*. Churchill Livingstone, Edinburg 1989;pp:714-725
22. Kajitani T. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. Part 1. Clinical clasification. *Jpn J Surg* 1981; 11: 127-139.
23. Türk Cerrahi Derneği web sitesi, Makaleler bölümü.
<http://www.turkcerrahi.com/makaleler/mide/mide-anatomisi/>
24. Mihmanlı M. Mide kanseri ve cerrahi tedavisi 2002.
25. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 . Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.
26. Russell MC, Hsu C, Mansfield PF. Primary gastric malignancies. In: Barry W, Feig MD, Denise C, Ching MD, editors. *M.D. Anderson Surgical Oncology Handbook*. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins (2012). p. 270–322.
27. Iizasa H, Nanbo A, Nishikawa J, Jinushi M, Yoshiyama H. Epstein-Barr Virus (EBV)-associated gastric carcinoma. *Viruses* 2012; 4:3420–3439.
28. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB. *Cancer Incidence in Five Continents Vol VIII*. IARC Scientific publication No: 155. 2002:118-21.
29. Ikeda F, Doi Y, Yonemoto K, Ninomiya T, Kubo M, Shikata K, et al. Hyperglycemia increases risk of gastric cancer posed by *Helicobacter pylori* infection: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2009;136:1234-1241.
30. Cho Y, Lee DH, Oh HS, Seo JY, Lee DH, Kim N, et al. Higher prevalence of obesity in gastric cardia adenocarcinoma compared to gastric non-cardia adenocarcinoma. *Dig Dis Sci* 2012;57:2687-2692.

31. Lu H, Duodenal ulcer promoting gene of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*. 2005;128(4):833.
32. Brenner H, Arndt V, Stürmer T, Stegmaier C, Ziegler H, Dhom G, Individual and joint contribution of family history and *Helicobacter pylori* infection to the risk of gastric carcinoma. *Cancer*. 2000;88(2):274.
33. Cokkinides V. American cancer society: Cancer facts and figures. Atlanta: American Cancer Society, 2005: 28, 166-8.
34. Yamamoto H, Itoh F, Fukushima H, Hinoda Y, Imai K.. Over expression of cyclooxygenase- 2 protein is less frequent in gastric cancers with microsatellite instability. *Int J Cancer* 1999; 84.4: 400-3.
35. Ye W, Ekström AM, Hansson LE, Bergström R, Nyren O. Tobacco, alcohol and the risk of gastric cancer by sub-site and histologic type. *Int J Cancer* 1999; 83.2: 223-229.
36. Maruyama K, Okabayashi K, Kinoshita T. Progress in gastric cancer surgery in Japan and its limits of radicality. *World J Surg* 1987; 11: 418-425.
37. Besisik F. Mide ve duodenum hastalıkları. *Gastroenterohepatoloji 1 ed* İstanbul:Nobel Tıp Kitapevleri 2001:99-102.
38. Genta RM, Rugge M. Gastric precancerous lesions: Heading for an international consensus. *Gut*, 1999: 45.sup. 1: I5-8.
39. Marukami T. Pathomorphological diagnosis. Definition and gross classification of early gastric cancer. *Gann Monogr Cancer Res* 1971;11:53-55.
40. Sjöblom SM, Sipponen P. Järvinen H. Gastroscopic follow up of pernicious anaemia patients. *Gut* 1993; 34: 28-32.
41. Lauren P.The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so called intestinal type carcinoma: an attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64: 31-43
42. Klöppel G, Heitz PU, Capella C, Solcia E. Pathology and nomenclature of human gastrointestinal neuroendocrine tumors and related lesions. *Word J Surg* 1996; 20: 132-141.
43. Matias-Guiu X, Guix M. Hepatoid gastric adenocarcinoma. *Pathol Res Pract* 1989; 185: 397-400.
44. Shin WS, Kang MW, Kang JH, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric adenocarcinomas among Koreans. *Am J Clin Pathol* 1996; 105: 174-181.
45. Rychterova V, Hagerstrand I. Parietal cell carcinoma of the stomach. *APMIS* 1991; 99: 1008-1012.
46. Mori M, Iwashita A, Enjoji M. Squamous cell carcinoma of stomach: report of three cases. *Am J Gastroenterol* 1986; 81: 339-342.

47. Levy R, Czernobilisky B, Geiger B. Cytokeratin polypeptide in gastrointestinal adenocarcinomas displaying squamous differentiation. *Hum Pathol* 1992; 23: 695-702.
48. Gorezyca W, Woyke S. Endoscopic brushing cytology of primary gastric choriocarcinoma. A case report. *Acta Cytol* 1992; 36:551-554.
49. Moritani N, Sugihara H, Kushima R, Hattori T. Different roles of p53 between Epstein-Barr virus-positive and -negative gastric carcinomas of matched histology. *Virchows Archiv* 2002; 440: 367-375.
50. Yamazaki D. Gastric carcinosarcoma with neuroendocrine cell differentiation and undifferentiated spindle-shaped sarcoma component possibly progressing from the conventional tubular adenocarcinoma; an immunohistochemical and ultrastructural study. *Virchows Archiv* 2003; 442: 77-81.
51. Miettinen M, Lasoto J. Gastrointestinal stromal tumors: definition, clinical, histological, immunohistochemical and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001; 438:1-12.
52. Strickland L, Letson GD, Muro-Cacho CA. Gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Control* 2001;8:252-261
53. Molés JR, Primo J, Hinojosa J, Fernández J, Lluch A. Plastic linitis as a manifestation of metastases from breast cancer. *Gastroenterol Hepatol.* 2002;25:549-551.
54. Niederau C, Sobin LH. Secondary Tumours of the stomach In. Hamilton SRR, Aaltonen LA eds. *Tumours of the digestive System*. Lyon 2000
55. Stomach. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 117-126.
56. Sahin M, Akbulut C, Dolapcioglu C, Ozpolat E, Dabak R, Aliustaoglu M, Ahishali E. Endoscopic findings of dyspeptic patients unresponsive to proton pump inhibitors. *North Clin Istanbul* 2014; 1: 158-165.
57. Milicevic M, Saidi F, Sayek I. *Mide Tümörleri. Temel cerrahi*. 4th ed. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi, 2013: 1282.
58. Sánchez-Buene F, Garcia-Marcilla JA, Perez-Flores D, Pérez-Abad JM, Vicente R, Aranda F, Ramirez P, Parrilla P. Prognostic factors in a series of 297 patients with gastric adenocarcinoma undergoing surgical resection. *Br J Surg* 1998; 85: 255-60.
59. Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ, Roder JD. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg.* 1998;228:449-461.
60. Kikuchi S, Sato M, Katada N, Sakuramoto S, Kobayashi N, Shima H, Sakakibara Y, Kakita A. Surgical outcome of node-positive early gastric cancer with particular reference to nodal status. *Anticancer Res.* 2000;20:3695-3700.

61. Medina-Franco H, Heslin MJ, Cortes-Gonzalez R. Clinicopathological characteristics of gastric carcinoma in young and elderly patients: a comparative study. *Ann Surg Oncol* 2000;7:515–519.
62. Palli D, Russo A, Saieva C, Salvini S, Amorosi A, Decarli A. Dietary and familial determinants of 10-year survival among patients with gastric carcinoma. *Cancer* 2000; 89: 1205-1213.
63. Kajiyama Y, Tsurumaru M, Udagawa H, Tsutsumi K, Kinoshita Y, Ueno M, Akiyama H. Prognostic factors in adenocarcinoma of the gastric cardia: Pathologic stage analysis and multivariate regression analysis. *J Clin Oncol*; 1997;15:2015-2021.
64. Yokota T, Kunii Y, Teshima S, Yamada Y, Saito T, Takahashi M, Kikuchi S, Yamauchi H. Significant prognostic factors in patients with early gastric cancer. *Int Surg*. 2000;85:286–290
65. Kim TH, Han SU, Cho YK, Kim MW. Perigastric lymph node status can be a simple prognostic parameter in patients with gastric cancer. *Hepatogastroenterology*. 2000;47:1475–1478.
66. Hyung WJ, Noh SH, Shin DW, Huh J, Huh BJ, Choi SH, Min JS. Adverse effects of perioperative transfusion on patients with stage III and IV gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 5-12.
67. Townsend Jr CM, Beauchamp RD, Evers M, Mattox KL. *Sabiston Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice*. Elsevier Health Sciences, 2015; 9:12-18.
68. Pacelli F, Papa V, Caprino P, Sgadari A, Bossola M, Doglietto GB. Proximal compared with distal gastric cancer: multivariate analysis of prognostic factors. *Am Surg* 2001; 67: 697-703.
69. Yokota T, Ishiyama S, Saito T, Teshima S, Yamada Y, Iwamoto K, et al. Is tumor size a prognostic indicator for gastric carcinoma? *Anticancer Res*. 2002;22:3673–3677.
70. Otsuji K, Yamaguchi T, Sawai K, Sakakura C, Okamoto K, Takahashi T. Regional lymph node metastasis as a predictor of peritoneal carcinomatosis in patients with Borrmann type IV gastric carcinoma. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94: 434-437.
71. Alatengbaolide A, Lin D, Li Y, Xu H, Chen J, Wang B, et al. Lymph node ratio is an independent prognostic factor in gastric cancer after curative resection (R0) regardless of the examined number of lymph nodes. *Am J Clin Oncol*. 2013; 36(4): 325-330.
72. Bozzetti F. *Principles of Surgery Radicality in the Treatment of Gastric Cancer*. *Surg Oncol Clin N Am* 2001;10:833-854.

73. Kim JP, Lee JH, Kim SJ, Yu HJ, Yang HK. Clinicopathologic characteristics and prognostic factors in 10.783 patients with gastric cancer. *Gastric Cancer* 1998; 1: 125-133.
74. Roviello F, Rossi S, Marrelli D, Pedrazzani C, Corso G, Vindigni C, et al. Number of lymph node metastases and its prognostic significance in early gastric cancer: a multicenter italian study. *J Surg Oncol.* 2006;94:275-280.
75. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, Ono H, Nakanishi Y, Shimoda T, Kato Y. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer.* 2000;3:219-225.
76. Lee HH, Yoo HM, Song KY, Jeon HM, Park CH. Risk of limited lymph node dissection in patients with clinically early gastric cancer: indications of extended lymph node dissection for early gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2013;20:3534-3540.
77. Shim CN, Song MK, Kang DR, Chung HS, Park JC, Lee H, Shin SK, Lee SK, Lee YC. Size discrepancy between endoscopic size and pathologic size is not negligible in endoscopic resection for early gastric cancer. *Surg Endosc.* 2014; 28:2199–2207.
78. Dikken JL, Baser RE, Gonen M, Kattan MW, Shah MA, Verheij M, van de Velde CJ, Brennan MF, Coit DG. Conditional probability of survival nomogram for 1-, 2-, and 3-year survivors after an R0 resection for gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2013;20:1623-1630.
79. Sayek İ.:Temel cerrahi, Mide tümörleri. Ankara,Güneş kitapçılık 2012,c:1 s:1284
80. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Kurokawa Y, Nashimoto A, Kurita A, Hiratsuka M, Tsujinaka T, Kinoshita T, Arai K, Yamamura Y, Okajima K. Japan Clinical Oncology Group. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 2008;359:453-462.
81. Miyashiro I, Hiratsuka M, Kishi K, Takachi K, Yano M, Takenaka A, Tomita Y, Ishiguro S. Intraoperative diagnosis using sentinel node biopsy with indocyanine green dye in gastric cancer surgery: an institutional trial by experienced surgeons. *Ann Surg Oncol* 2013;20:542-546.
82. Abdel Khalek M, Joshi V, Kandil E. Robotic-assisted laparoscopic wedge resection of a gastric leiomyoma with intraoperative ultrasound localization. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2011;20:360-364.
83. Yoshikawa T, Cho H, Rino Y, Yamamoto Y, Kimura M, Fukunaga T, Hasegawa S, Yamada T, Aoyama T, Tsuburaya A. A prospective feasibility and safety study of laparoscopy-assisted distal gastrectomy for clinical stage I gastric cancer initiated by surgeons with much experience of open gastrectomy and laparoscopic surgery. *Gastric Cancer* 2013;16:126-132.
84. Gunderson LL. Gastric cancer--patterns of relapse after surgical resection. *Semin Radiat Oncol* 2002;12:150-161.

85. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725-730.
86. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, Hundahl SA, Estes NC, Ajani JA, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol*. 2012;30:2327-2333.
87. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJH, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:11-20.
88. Kim S, Lim DH, Lee J, Kang WK, MacDonald JS, Park CH, et al. An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1279-1285.
89. Tsujinaka T, Fujitani K, Hirao M, Kurokawa Y. Current status of chemoradiotherapy for gastric cancer in Japan. *Int J Clin Oncol* 2008;13:117-20.
90. Soyfer V, Corn BW, Melamud A, Alani S, Tempelhof H, Agai R, et al. Three-dimensional non-coplanar conformal radiotherapy yields better results than traditional beam arrangements for adjuvant treatment of gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:364-369.
91. Ringash J, Perkins G, Brierley J, Lockwood G, Islam M, Catton P, et al. IMRT for adjuvant radiation in gastric cancer: a preferred plan? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:732-738.
92. Cheng CT, Tsai CY, Hsu JT, Vinayak R, Liu KH, Yeh CN, Yeh TS, Hwang TL, Jan YY. Aggressive surgical approach for patients with T4 gastric carcinoma: promise or myth?. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1606–1614.
93. Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: analysis of the European Cancer Observatory. *Eur J Cancer* 2015; 51: 1164–1187.
94. Li ZX, Kaminishi M. A comparison of gastric cancer between Japan and China. *Gastric Cancer* 2009;12:52-53.
95. Etoh T, Katai H, Fukagawa T, Sano T, Oda I, Gotoda T, et al. Treatment of early gastric cancer in the elderly patient: results of EMR and gastrectomy at a national referral center in Japan. *Gastrointest Endosc*. 2005;62:868–871.
96. Shim JH, Song KY, Kim H-H, et al. Signet ring cell histology is not an independent predictor of poor prognosis after curative resection for gastric cancer. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93(27):e136.doi:10.1097/MD.000000000000136.

97. Liu X, Cai H, Sheng W, Yu L, Long Z, Shi Y, et al. (2015) Clinicopathological Characteristics and Survival Outcomes of Primary Signet Ring Cell Carcinoma in the Stomach: Retrospective Analysis of Single Center Database. *PLoS ONE* 10(12): e0144420. doi:10.1371/journal.pone.0144420
98. Liu K, Wan J, Bei Y et al. Prognostic Impact of Different Histological Types on Gastric Adenocarcinoma: a Surveillance, Epidemiology, and End Results Database Analysis. *Pathol Oncol Res* 2017; 23: 881-887.
99. Ahmad A, Khan H, Cholankeril G, Katz SC, Somasundar P. The impact of age on nodal metastases and survival in gastric cancer. *J Surg Res* 2016 May 15;202:428-35.
100. Kim HW, Kim JH, Lim BJ, et al. Sex disparity in gastric cancer: female sex is a poor prognostic factor for advanced gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2016;23:4344–4351.
101. Bae JM, Park JW, Yang HK, Kim JP. Nutritional status of gastric cancer patients after total gastrectomy. *World J Surg* 22, 254–260; discussion 260–261, 1998.
102. Jun DH, Kim BJ, Park JH, Kim JG, Chi KC, Park JM, Kim MK, Kang H. Preoperative body mass index may determine the prognosis of advanced gastric cancer. *Nutr Cancer* 2016;68:1295–1300.
103. Huang L, Wei ZJ, Li TJ, Jiang YM, Xu AM. A prospective appraisal of preoperative body mass index in D2-resected patients with non-metastatic gastric carcinoma and Siewert type II/III adenocarcinoma of esophagogastric junction: results from a large-scale cohort. *Oncotarget* 2017; 8: 68165–68179.
104. Kim JH, Chin HM, Hwang SS, Jun KH. Impact of intra-abdominal fat on surgical outcome and overall survival of patients with gastric cancer *Int J Surg* 2014;12:346-352.
105. Xu YQ, Jiang TW, Cui YH, Zhao YL, Qiu LQ. Prognostic value of ABO blood group in patients with gastric cancer. *J Surg Res* 2016;201:188–195.
106. Mayer B, Schraut W, Funke I, Jauch KW, Mempel W, Johnson JP, Schildberg FW. The Rhesus D-negative phenotype is an independent predictor of poor prognosis in curatively (RO) resected gastric cancer patients. *Br J Cancer* 1997;75:1291-1294
107. de Manzoni G, Verlato G, Di Leo A, Tasselli S, Bonfiglio M, Pedrazzani C, Guglielmi A, Cordiano C. Rhesus D-phenotype does not provide prognostic information additional to TNM staging in gastric cancer patients. *Cancer Detect Prev* 2001; 25:161-165.
108. Liu S, Feng F, Xu G, Liu Z, Tian Y, Gou M, et al. Clinicopathological features and prognosis of gastric cancer in young patients. *BMC Cancer* 2016;16: 478.

109. Papenfuss WA, Kukar M, Oxenberg J, Attwood K, Nurkin S, Malhotra U, Wilkinson NW. Morbidity and mortality associated with gastrectomy for gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:3008–3014.
110. Smyth EC, Capanu M, Janjigian YY, Kelsen DK, Coit D, Strong VE, et al. Tobacco use is associated with increased recurrence and death from gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19:2088e94.
111. Gong EJ, Ahn JY, Jung HY, Lim H, Choi KS, Lee JH, et al. Risk factors and clinical outcomes of gastric cancer identified by screening endoscopy: a case-control study. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:301e9.
112. Feng F, Tian Y, Guo M, Liu S, Xu G, Liu Z et al. Comparison of clinicopathological features and prognosis of gastric cancer located in the lesser. *Clin Transl Oncol* 2017;19:457-463.
113. Dang Y, Ouyang X, Wang K, Zhang F, Huang Q. Evaluation of the Clinical Significance of Serum Carcinoembryonic Antigen in Patients with Resectable Gastric Adenocarcinoma. *Arch Med Res* 2016;47:196-199.
114. Hsu JT, Wang CW, Le PH, Wu RC, Chen TH, Chiang KC, Lin CJ, Yeh TS. Clinicopathological characteristics and outcomes in stage I-III mucinous gastric adenocarcinoma: a retrospective study at a single medical center. *World J Surg Oncol* 2016;14:123.
115. Ueno D, Matsumoto H, Kubota H, Higashida M, Akiyama T, Shiotani A, Hirai T. Prognostic factors for gastrectomy in elderly patients with gastric cancer. *World J Surg Oncol* 2017;15:59.
116. Tang X, Zhang J, Che X, Lan Z, Chen Y, Wang C. The clinicopathological features and long-term survival outcomes of mucinous gastric carcinoma: a consecutive series of 244 cases from a single institute. *J Gastrointest Surg* 2016;20:693-699.
117. Sano T, Sasako M, Mizusawa J, Yamamoto S, Katai H, Yoshikawa T, Nashimoto A, Ito S, Kaji M, Imamura H, Fukushima N, Fujitani K. Randomized Controlled Trial to Evaluate Splenectomy in Total Gastrectomy for Proximal Gastric Carcinoma. *Ann Surg*. 2017; 265: 277–283.
118. Wang F, Chang YC, Chen TH et al. Prognostic significance of splenectomy for patients with gastric adenocarcinoma undergoing total gastrectomy: A retrospective cohort study. *Int Surg* 2014; 12: 557–565.
119. Liu K, Zhang W, Chen X, Chen X, Yang K, Zhang B, Chen Z, Zhou Z, Hu J. Comparison on Clinicopathological Features and Prognosis Between Esophagogastric Junctional Adenocarcinoma (Siewert II/III Types) and Distal Gastric Adenocarcinoma: Retrospective Cohort Study, a Single Institution, High Volume Experience in China. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1386.
120. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF Jr. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer*. 1998;83:2049–2053.

121. Jorgensen JT, Hersom M. HER2 as a Prognostic Marker in Gastric Cancer - A Systematic Analysis of Data from the Literature. *J Cancer*. 2012;3:137–144.

122. Taghizadeh-Kermani A, Yahouiyani SZ, AliAkbarian M, Seilanian Toussi M. Prognostic Significance of Metastatic Lymph Node Ratio in Patients with Gastric Cancer: an Evaluation in North-East of Iran. *Iran J Cancer Prev*. 2014; 7:73-79.

