



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,  
BOZYAKA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ**

**MİDE-ÖZOFAGOGASTRİK BİLEŞKE KANSERLERİNDE  
OPERASYON ÖNCESİ TROMBOSİT/LENFOSİT ORANININ  
KOMPLİKASYON GELİŞİMİ VE SAĞ KALIMI ÖNGÖRMEDEKİ ROLÜ**

**Dr. Hüseyin FENERCİOĞLU**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İZMİR/2021**





**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,  
BOZYAKA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ**

**MİDE-ÖZOFAGOGASTRİK BİLEŞKE KANSERLERİNDE  
OPERASYON ÖNCESİ TROMBOSİT/LENFOSİT ORANININ  
KOMPLİKASYON GELİŞİMİ VE SAĞ KALIMI ÖNGÖRMEDEKİ ROLÜ**

**Dr. Hüseyin FENERCİOĞLU**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr.Enver İLHAN**

**İZMİR/2021**

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	ii
TABLO LİSTESİ.....	iii
ŞEKİL LİSTESİ.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. MİDENİN EMBRİYOLOJİSİ.....	2
2.2. MİDENİN ANATOMİSİ.....	2
2.2.1. Midenin Arteriyel ve Venöz Dolaşımı .....	3
2.2.2. Midenin Lenfatik Dolaşımı.....	3
2.2.3. Midenin Sınırları.....	7
2.3. MİDENİN HİSTOLOJİSİ VE FİZYOLOJİSİ.....	7
2.4. MİDE KANSERİ.....	8
2.4.1. Epidemiyoloji.....	8
2.4.2. Etiyoloji.....	8
2.4.3. Risk Faktörleri.....	9
2.4.4. Prekanseroz Lezyonlar.....	9
2.4.5. Patoloji ve Tümör Patogenezi.....	11
2.4.6. Klinik Bulgular .....	12
2.4.7. Tanı Yöntemleri.....	13
2.4.8. Tarama.....	14
2.4.9. Evreleme.....	14
2.4.10. Tedavi.....	17
2.4.11. Komplikasyonlar.....	25
2.4.12. Prognostik Faktörler.....	28
2.5. TROMBOSİT LENFOSİT ORANININ KLİNİK KULLANIMI...31	
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
4. BULGULAR.....	35

5. TARTIŞMA .....	52
6. SONUÇLAR .....	58
7. KAYNAKLAR .....	59
ÖZGEÇMİŞ .....	69
EKLER.....	72



## TEŞEKKÜR

Genel cerrahi eğitimi sürecimde her türlü desteği gösteren, tez danışmanım Prof. Dr. Enver İLHAN'a,

Asistanlık sürecimde gerek bilgi ve tecrübeleri gerekse abilikleri ile hep yanımda olan klinik uzmanlarımız Doç. Dr. Orhan ÜREYEN, Op. Dr. Mehmet Tahsin TEKELİ ve Op. Dr. Murat UZ başta olmak üzere, beraber çalıştığım tüm hocalarım ve uzmanlarıma,

Üzerimde büyük emekleri olan servis kıdemlilerim Op. Dr. Emrah DADALI, Op. Dr. Uğur GÖKÇELLİ'ye, Op. Dr. Demet ALAY'a ve beraber çalıştığım Dr. İsmail Can TERCAN, Dr. İlhan DURSUN, Dr. Abidin Gazi ALAGÖZ, Dr. Ali Murat YILDIRIM ve Dr. Murat Can KALE'ye,

Çalışmaktan keyif aldığım asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Hayatımın her anında desteklerini hissettiğim beni bu günlere getiren annem Pervin FENERCİOĞLU ve babam Muhammet FENERCİOĞLU'na, manevi desteği için oğlum Yağızalp FENERCİOĞLU'na

Gerek asistanlık sürecim, gerekse tez hazırlama sürecimde büyük emeği olan sevgili eşim Uzm. Dr. Özge FENERCİOĞLU'na,

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hüseyin FENERCİOĞLU

İzmir-2021

## SİMGELER VE KISALTMALAR

**APACHE:** Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

**APC:** Adenomatöz Polipozis Koli

**ASA:** American Society of Anesthesiologists

**BT:** Bilgisayarlı Tomografi

**CA 19-9:** Kanser Antijeni 19-9

**CEA:** Karsinoembriyonik antijen

**DNA:** Deoksiribo Nükleik Asit

**EUS:** Endoskopik ultrasonografi

**GLOBOCAN:** The Global Cancer Observatory

**HCl:** Hidroklorik Asit

**HP:** Helikobakter pilori

**IL:** İnterlökin

**JRSGC:** Japanese Research Society for Gastric Cancer

**KT:** Kemoterapi

**LN:** Lenf Nodu

**NLO:** Nötrofil Lenfosit Oranı

**PET:** Pozitron emisyon tomografisi

**ROC:** Receiver Operating Characteristic

**RT:** Radyoterapi

**SOFA:** Sepsis-related Organ Failure Assessment

**TLO:** Trombosit-Lenfosit Oranı

**TNM:** Tümör Lenf Nodu Metastaz

**TTF-1:** Tiroid Transkripsiyon Faktör 1

**UICC:** The Union for International Cancer Central

**VKİ:** Vücut Kitle İndeksi

**WHO:** World Health Organization

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1:</b> Japon Gastrik Kanser Derneği'nin Sistemine Göre Mide Lenf Nodlarının Sınıflaması .....	6
<b>Tablo 2:</b> TNM Evrelemesi.....	15
<b>Tablo 3.</b> The Union for International Cancer Central (UICC) TNM Sınıflaması.....	16
<b>Tablo 4:</b> Hastaların Cinsiyetlerine Göre Yaş Ortalamaları.....	35
<b>Tablo 5:</b> Hastaların Genel Özellikleri.....	36
<b>Tablo 6:</b> Hastaların Hemogram Parametreleri.....	37
<b>Tablo 7:</b> Clavien-Dindo Sınıflamasına Göre Hastaların Komplikasyonları.....	38
<b>Tablo 8:</b> Hastaların Postoperatif Komplikasyon Durumuna Göre Hemogram Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	39
<b>Tablo 9:</b> Hastaların Postoperatif Komplikasyon Durumuna Göre Hemogram Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	40
<b>Tablo 10:</b> Hastaların Sağkalım Durumuna Göre Hemogram Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	42
<b>Tablo 11:</b> TNO, NLO ve TLO Değerlerinin ROC Analizi .....	42
<b>Tablo 12:</b> TLO'ya göre Hemogram Parametreleri.....	44
<b>Tablo 13:</b> TLO'ya göre Hastaların Genel Özellikleri.....	45
<b>Tablo 14:</b> Genel Sağkalıma Etki Eden Faktörlerin Tek Değişkenli Sonuçları.....	49
<b>Tablo 15:</b> Genel Sağkalıma Etki Eden Faktörlerin Çok Değişkenli Cox Regresyon Sonuçları.....	51

## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1-a:</b> Japon Gastrik Kanseri Derneği Lenf Nodu İstasyonları .....	4
<b>Şekil 1-b:</b> Özofagus Hiatusunda,İnfradiyafragmatik Ve Paraaortik Bölgelerde Lenf Nodlarının yeri .....	5
<b>Şekil 2:</b> Mide Kanseri Standart Tedavi Algoritması.....	18
<b>Şekil 3-a:</b> Total Gastrektomide Lenf Nodu Diseksiyonu.....	19
<b>Şekil 3-b:</b> Distal Gastrektomide Lenf Nodu Diseksiyonu.....	19
<b>Şekil 3-c:</b> Pilor Gastrektomide Lenf Nodu Diseksiyonu.....	20
<b>Şekil 3-d:</b> Proksimal Gastrektomide Lenf Nodu Diseksiyonu.....	21
<b>Şekil 4:</b> Özofagogastrik Bileşke Kanserlerinde Lenf Nodu Diseksiyon Algoritması.....	22
<b>Şekil 5:</b> Endoskopik rezeksiyon uygulanan hastalar için ek tedavi algoritması.....	24
<b>Şekil 6:</b> TLO için ROC Eğrisi.....	43
<b>Şekil 7:</b> TLO'ya Göre Sağkalım Grafisi.....	44
<b>Şekil 8:</b> Genel Sağkalım Grafiği.....	47

## ÖZET

**Amaç:** Mide kanseri görülme sıklığı ve prognozu açısından önemli bir sağlık problemidir. Birçok kanserde olduğu gibi mide kanserinde de hastalığın seyrini tanı anında öngörmek tedavi kararını belirlemede önemli yer tutmaktadır. Son yıllarda tam kan sayımı parametreleriyle kanserler arasında prognoz açısından ilişki olabileceği ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Mide ve özofagogastrik bileşke kanseri nedeniyle ameliyat ettiğimiz hastalarda prognostik faktörlerin sağkalım ile ilişkisinin belirlenmesi ve hastaların tanı anındaki trombosit-lenfosit oranının (TLO) sağkalım ve komplikasyon ile olan ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** 2010-2020 yılları arasında, SBÜ İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği 1. Kısımda mide ve özofagogastrik bileşke kanserleri nedeniyle radikal gastrektomi+D2 lenf nodu diseksiyonu yapılan 93 hasta dahil edildi. Veriler retrospektif olarak incelendi. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 21.0 yazılımı kullanıldı. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplandı. TLO değeri için ROC analizi yapılarak cut-off değeri belirlendi.

**Bulgular:** Hastaların 67'si erkek, 26'sı kadındı ve yaş ortalamaları  $63.74 \pm 12.7$  idi. Hastalar postoperatif komplikasyona göre 2 gruba ayrıldığında, komplikasyon olan grupta çıkarılan lenf nodu sayısı daha az, lenfovasküler invazyon daha fazlaydı. TLO ile sağkalım arasındaki ilişki incelendiğinde; TLO artışıyla yaşam sürelerinin anlamlı ölçüde kısaldığı görüldü. Tek değişkenli analize göre; yaş, ASA skoru, TNM evresi, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, patolojik lenf nodu sayısı, çıkarılan lenf nodu sayısı ve TLO'nun sağkalıma etkisi olduğu görüldü. Bu faktörler çok değişkenli Cox regresyon analiziyle incelendiğinde patolojik lenf nodu sayısı, çıkarılan lenf nodu sayısı ve yaşın bağımsız prognostik faktörler olduğu saptandı.

**Sonuç:** Mide ve özofagogastrik bileşke kanserinde tanı anındaki TLO ile sağkalım arasında istatistiksel olarak ilişki olup, bu oran arttıkça sağkalım oranları azalmakta ve prognoz daha kötü olmaktadır. Mide ve özofagogastrik bileşke kanserinde TLO, mide kanseri hastalarında klinik önemi tahmin etmek için basit, ucuz ve kullanışlı bir öngörücü biyobelirteç olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Mide kanseri, prognostik faktörler, sağkalım, TLO

## ABSTRACT

**Aim:** Gastric cancer is important health problem of its incidence and prognosis. As in many cancers, predicting the course of the disease at the time of diagnosis plays an important role in determining the treatment decision in gastric cancer. In recent years, studies have been carried out possible relationship between complete blood count parameters and cancers in terms of prognosis. Relationship between prognostic factors and survival operated for gastric and esophagogastric junction cancer, evaluate the relationship platelet-lymphocyte ratio(PLR), diagnosis with survival and complications.

**Materials and Methods:**93 patients, underwent radical gastrectomy+D2 lymphadenectomy for gastric and esophagogastric junction cancers 2010-2020 in the SBU Izmir Bozyaka Training and Research Hospital General Surgery Clinic 1st Section were included. Data were analyzed retrospectively. SPSS 21.0 used evaluate the data. Survival analysis calculated by the Kaplan-Meier method.The cut-off value was determined by ROC analysis for the PLR value.

**Results:** 67 male, 26 female and mean age was  $63.74 \pm 12.7$ . Patients were divided into two groups for postoperative complication, lymph nodes removed the group with complications was less and the rate of lymphovascular invasion was higher. When the relationship between PLR and the survival of patients in our study is examined; It was statistically shown that the life span was significantly shortened with the increase of PLR.Univariate analysis; age,ASA score, TNM stage, lymphovascular invasion, perineural invasion, pathological lymph nodes removed and PLR effect on survival. Multivariate Cox regression analysis, it was found pathological lymph nodes, lymph nodes removed and age were independent prognostic factors.

**Conclusion:** There is statistically significant relationship between PLR at the time of diagnosis and survival in gastric and esophagogastric junction cancer. As this rate increases, survival rates decrease and prognosis becomes worse. PLR in gastric cancer can be simple, inexpensive and useful predictive biomarker to estimate clinical significance gastric and esophagogastric junction cancer.

**Key Words:** Gastric cancer, prognostic factors, survival, PLR

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Mide kanseri dünyada en sık görülen beşinci kanser olup, kanser ile ilişkili ölümlerde üçüncü sırada yer almaktadır (1). Tüm dünyada ve ülkemizde oldukça sık görülen ve yüksek mortalite ile seyreden mide kanserinde sağkalım açısından önemli olabilecek prognostik faktörleri araştırmak oldukça önem taşımaktadır.

Prognostik faktörleri belirlemedeki temel amaç, yüksek riskli hastaların saptanması ve tedaviye mümkün olduğunca erken başlamaktır. Bu amaçlarla, hastalıkları önceden belirleyebilecek, tanıda, takipte kullanılacak ve tedaviyi yönlendirebilecek faktörler üzerine yeni araştırmalar yapılmaktadır.

Kanserin gelişmesi ve ilerlemesinde kanser hücrelerine verilen inflamatuvar cevap temel süreçtir (2). İnflamasyonun ve diğer nedenlerin etkilediği bazı tam kan sayımı parametrelerindeki değişiklikler kanser prognozu ve sağkalımı tahmin etmede kullanılabilir (3). Son yıllarda tam kan sayımı parametreleriyle kanserler arasında prognoz açısından ilişki olabileceği ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır (4,5). Mide kanseri bu çalışma alanlarından bir tanesi olup, kötü prognozlu ve sağkalım oranlarının düşük olması nedeniyle oldukça önemlidir.

Biz de çalışmamızda duyarlı bir preoperatif belirteç olduğu düşünülen basit, ucuz ve neredeyse tüm merkezlerde bakılabilen hemogram parametrelerinden yola çıkarak ölçülebilecek TLO'nun mide ve özofagogastrik bileşke kanseri hastalarında postoperatif komplikasyonlarda ve sağkalımda öngörülebilirliğini değerlendirmeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. MİDENİN EMBRİYOLOJİSİ

Mide, özofagus ve duodenum gibifetal hayatta ön bağırsaktan gelişen bir gastrointestinal sistem organıdır. Fetal hayatın 4. haftasında ön bağırsak distal ucunda fuziform dilatasyon olarak görülür ve buradan mide gelişir. Bu gelişim sırasında dorsal kısmın ventral kısımdan daha hızlı büyümesi, 7-8. haftalarda midenin kraniokaudal eksen boyunca rotasyonu ve embriyo boyunun büyümesi ile midenin normal şekli ortaya çıkar ve anatomik pozisyonu olan T10-L3 hizasına yerleşir. Mideye gelen vagal sinirler de rotasyon ile özofagusun sağ ve sol kenarı boyunca uzanarak yer değiştirir. Sol vagal sinir midenin anterioruna, sağ vagal sinir ise midenin posterioruna yerleşir. Rotasyon sonunda kaudal kısım sağa ve yukarıya doğru hareket ederek fundusu, kraniyal kısım sola ve hafifçe aşağıya hareket ederek piloru oluşturur (6).

### 2.2. MİDENİN ANATOMİSİ

Özofagus ile duodenum arasında yer alan mide topografik olarak 5 kısma ayrılır. Mide ile özofagusun birleştiği alana kardiya denilir. Midenin en üst kısmını fundus oluşturur ve süperiorunda diafragma, lateralinde dalak ile sınırlıdır. Fundusun inferiorunda korpus yer almaktadır. Midenin alt ve orta kısmının birleşerek oluşturduğu çentik olan incisura angularis ile pilor arasında antrum bulunur. Pilor; mide ile duodenum arasındaki geçiş alanıdır. Mide fundusu ile özofagusun sol alt sınırı arasındaki açıya his açısı denmektedir. Mide çıkımında duodenum bulbusu ile pilor arasında pilor sfinkteri bulunmaktadır (7).

Midenin büyük kısmı batın üst kadranında lokalizedir. Gastroözofageal bileşke yukarıda diafragmatik hiatusun 2-3 cm aşağısında yer alır. Gastrosplenik ligament, büyük kurvatur proksimalini dalağa bağlar (8). Hepatogastrik ligament (küçük omentum) karaciğerin ön ve arka yüzünü örten alt kenarında mideye uzanan visseral peritondur ve duodenum 1. kıtasına uzanan kısmına hepatoduodenal ligament denilir. Özofagus distali ile kardiya kısmını örten periton ise buradan diafragmaya uzanır ve gastrofrenik ligamenti oluşturur. Yukarıda büyük kurvaturdaki periton sol tarafta

dalağı örter ve gastrosplenik ligamenti oluşturur. Mide büyük kurvatur distal tarafı ile transvers kolon arasındaki periton yapraklarından oluşan yapı gastrokolik ligament olarak isimlendirilir (9).

### **2.2.1.Midenin Arteriyel ve Venöz Dolaşımı**

Mide en zengin kanlanan organlardan biri olup, arteriyel kanlanmasının büyük kısmını çölyak akstan almaktadır. Dört ana arterden kanlanmaktadır:

- sağ gastrik arter (hepatik arter dalı)
- sol gastrik arter (çölyak trunkus dalı ve midenin en büyük arteri)
- sağ gastroepiploik arter (gastroduodenal arterden köken alan ve midenin en büyük ikinci arteri )
- sol gastroepiploik arter (splenik arterden köken alan)

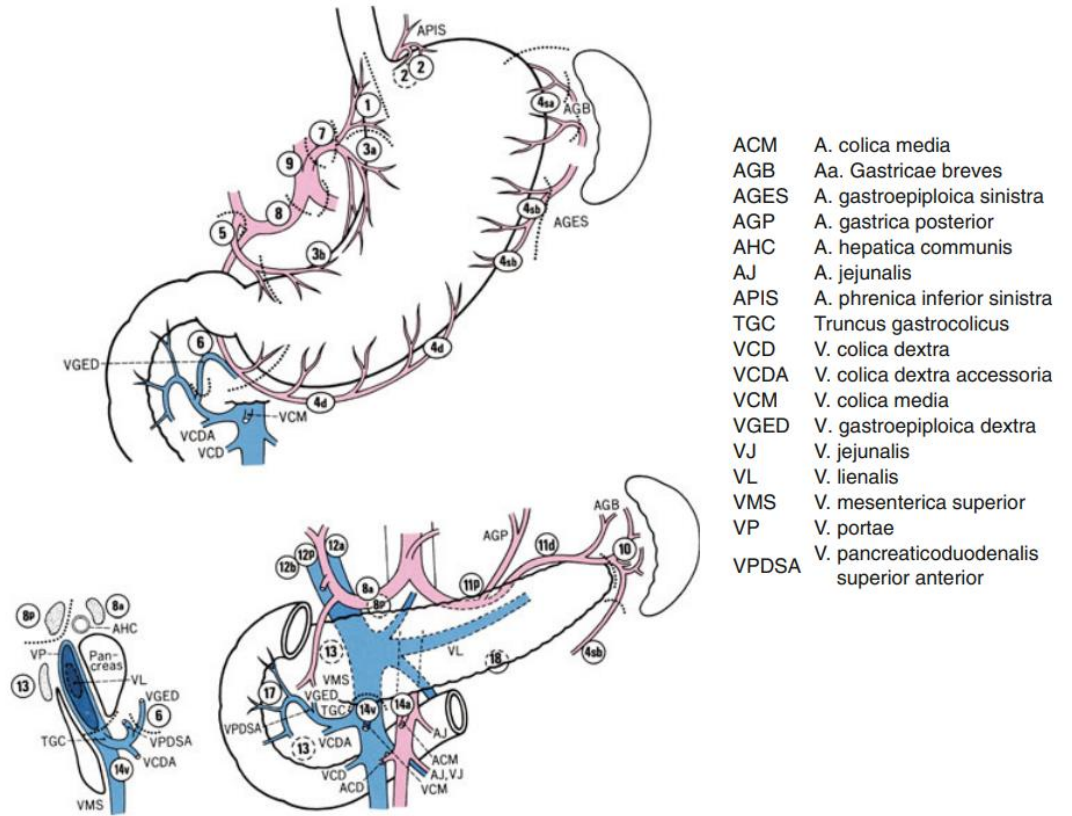
Fundus bölgesinde splenik arterden köken alan kısa gastrik arterler midenin beslenmesine katılmaktadır.

Midenin venöz dolaşımı temel olarak arteriyel dolaşımı takip etmektedir. Sol gastrik ven (koroner ven) ve sağ gastrik ven çoğunlukla portal vene drene olmaktadır. Sağ gastroepiploik ven superior mezenterik vene drene olmaktadır, sol gastroepiploik ven ve kısa gastrik venler splenik vene drene olmaktadır (7).

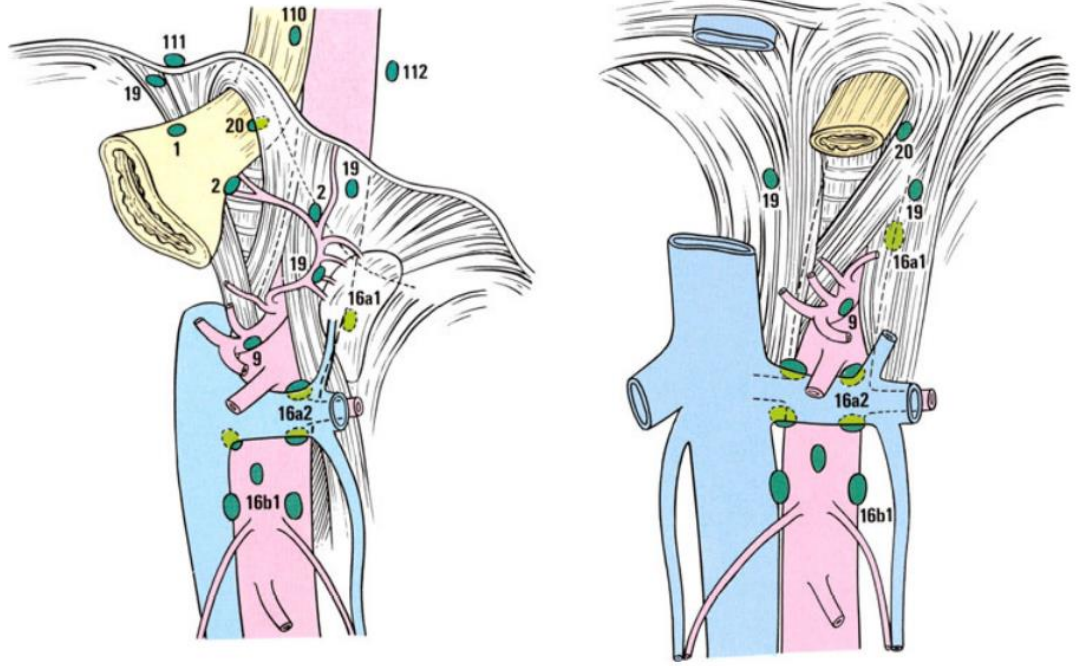
### **2.2.2. Midenin Lenfatik Dolaşımı**

Mide zengin bir lenfatik ağa sahiptir. Lenfatik damarlar mukozada başlayarak submukoza, muskuler tabaka ve son olarak serozaya geçerek mide komşuluğundaki lenf nodlarına drene olurlar. Drene olan bu lenf bezleri mideyi besleyen arterlerin etrafındaki lenf nodlarına ve sonrasında önce çölyak arter lenf nodlarına ve aort etrafı lenf nodları aracılığı ile duktus torasikus yolu ile venöz sisteme bağlanırlar. Lenfatik ağın ve venöz ağın intramural olarak zengin anastomozları nedeniyle malign bir tümör birkaç santimetre uzağındaki mide duvarını tutabilir ya da tümöre yakın lenf nodları negatif iken uzak olan lenf nodlarının tümör tutulumu olduğu görülebilir (7).

Günümüzde Japon Gastrik Kanser Derneği'nin tanımladığı mide lenf nodları sınıflaması kullanılmaktadır. Japon sistemine göre mideyi drene eden lenf nodları toplam 23 adet istasyondan oluşmaktadır (Şekil 1-a,1-b). 1-20'ye kadar istasyonlar ve 110-111-112 nolu istasyonlardan oluşmaktadır (Tablo 1). 19-112 nolu lenf nodları tümör özofagusu da invaze ettiği zaman önemlidir (10).



Şekil 1-a: Japon Gastrik Kanser Derneği lenf nodu istasyonları (10).



**Şekil 1-b:** Özofagus hiatusunda ve infradiyafragmatik ve paraaortik bölgelerde lenf nodlarının yeri (10).

**Tablo 1:** Japon Gastrik Kanser Derneği'nin Sistemine Göre Mide Lenf Nodları Sınıflaması (10).

Lenf nodu	Lenf nodu istasyonları anatomik yerleşimi
1	Sağ parakardial LN, sol gastrik arterin asendan kolunun ilk dalı boyunca
2	Sol parakardiyal LN, sol subfrenik arterin özofagokardiyak dalı boyunca
3a	Küçük kurvatur LN, sol gastrik arterin dalları boyunca
3b	Küçük kurvatur LN, sağ gastrik arterin 2. dalı ve distal kısmı boyunca
4sa	Sol büyük kurvatur LN, kısa gastrik arter boyunca (perigastrik alan)
4sb	Sol büyük kurvatur LN, sol gastroepiploik arter boyunca (perigastrik alan)
4d	Sağ büyük kurvatur LN, sağ gastroepiploik arterin 2. dalı ve distal kısmı boyunca
5	Pilor üstü LN, sağ gastrik arterin 1. dalı ve proksimal kısmı boyunca
6	Pilor altı LN, sağ gastroepiploik arterin ilk dalı ve proksimal kısmı boyunca, sağ gastroepiploik ven ve anterior superior pankreatoduodenal venin birleşimine kadar
7	sol gastrik arterin kökü ile asendan dalının kökeni arasındaki gövdesi boyunca
8a	Anterosuperior LN, Common hepatic arter boyunca
8b	Posterior LN, Common hepatic arter boyunca
9	Çölyak arter LN
10	Dalak hilusu LN, pankreas kuyruğunun distalinde splenik artere bitişik olanlar ve kısa gastrik arterlerin köklerinde ve 1. mide dalına proksimal sol gastroepiploik arter boyunca olanlar dahil
11p	Proksimal splenik arter LN, orijini ile pankreasın kuyruk ucu ortasına kadar
11d	Distal splenik arter LN, orijini ile pankreas kuyruğu ucunun ortasından pankreas kuyruğunun sonuna kadar
12a	Hepatoduodenal ligaman LN, Sağ ve sol hepatic kanalların birleştiği yer ile pankreasın üst sınırı arasındaki kaudal yarıda, propria hepatic arter boyunca
12b	Hepatoduodenal ligament LN, safra kanalı boyunca sağ ve sol hepatic kanalların birleştiği yer ile pankreasın üst sınırı arasındaki kaudal yarı
12p	Hepatoduodenal ligament LN, sağ ve sol hepatic kanalların birleştiği yer ile pankreasın üst sınırı arasındaki kaudal yarı
13	Pankreas başının kraniyalinin duodenal papilla arka yüzeyindeki LN
14v	SMV boyunca LN
15	Orta kolik damarlar boyunca LN
16a1	Diyafragmatik aort hiyatusunda paraaortik LN
16a2	Çölyak arterin başlangıç noktasının üst kenarı ile sol renal venin alt sınırı arasındaki paraaortik LN
16b1	Sol renal venin alt sınırı ile inferior mezenterik arter orijininin üst sınırı arasındaki paraaortik LN
16b2	İnferior mezenterik arterin başlangıç noktasının üst sınırı ile aort bifurkasyonu arasındaki paraaortik LN
17	Pankreas kılıfının altındaki pankreas başının ön yüzeyindeki LN
18	Pankreas gövdesinin alt sınırı boyunca LN
19	İnfradiafragmatik LN ağırlıklı olarak subfrenik arter boyunca
20	Diyafragmatik özofagus hiatusunda paraözofageal LN
110	Alt torakstaki paraözofageal LN
111	Özofagustan ayrı supradiafragmatik LN
112	Özofagus ve özofagus hiatusundan ayrı posterior mediastinal LN

### 2.2.3. Midenin Sinirleri

Midenin innervasyonu vagusdan parasempatik, çölyak pleksustan da sempatik sistem ile sağlanmaktadır. Vagus özofagus çevresinde dallara ayrılır. Bu dallar hiatusun üzerinde sağ ve sol vagus sinirini meydana getirir. Gastroözofagial bileşkesol vagus önde,sağ vagus arkada görülmektedir. Sol vagus hepatic dalı verdikten sonra küçük kurvatur boyunca devam eder ve laterjetin anterior siniri ismini alır. Grassi'nin kriminal siniri sağ veya posterior vagus sinirinin ilk dalıdır ve tekrarlayan ülserlerin sebebinde önemli rol aldığına inanılır. T5-T10'dan köken alan sempatik sinirler splenik sinirden çölyak gangliyonuna kadar seyretmektedir (8).

### 2.3. MİDENİN HİSTOLOJİSİ VE FİZYOLOJİSİ

Mide duvarı içten dışa doğrumukoza, submukoza, muskularis propriya ve seroza olarak 4 katmandan oluşmaktadır. Midenin 2/3 proksimal kısmında; mukoza, yüzeyde epitelial tabaka ve epitelin içine açılan glandlardan oluşur. Mide yüzeyinde tek katlı kübik epitel, mukus ve alkalın sekresyonlarla mide iç yüzeyini korur. Glandların boyun kısmında mukus salgılayan hücreler, daha aşağıda pepsinojen salgılayan şef hücreler, hidroklorik asit (HCl) salgılayan parietal hücreler, yüzey epitel ve diğer gland hücrelerine dönüşebilen progenitor hücreler ve serotonin salgılayan endokrin hücreler bulunur. 1/3 distal kısımdaki mukozada ise yüzey epitel ve mukus salgılayan boyun hücreleri dışında gastrin salgılayan G hücreleri bulunur (11). Submukoza mukoza altındaki tabakadır ve elastik liflerden zengindir. Meissner sinir pleksusunu, vasküler yapıları ve lenfatik ağı içermektedir. Muskularis propria tabakasında 3 sıra kas lifi bulunmaktadır. Muskularis propria dışında seroza yer almaktadır (12). Midenin günlük salgısı ortalama 1500 ml. kadardır. Parietal hücreler HCl ve intrinsik faktör salgılayan; esas hücreler pepsinojen salgılayan. HCl ortaya çıkışı H-K(Hidrojen-Potasyum) ATPaz pompası ile olur. Plazma hücreleri, kan grubu proteinlerinin ve IgA moleküllerinin sekresyonunda görevlidir. S hücrelerinde üretilen sekretin molekülü, HCl salınımını azaltır. Vagal uyarı ve gastrin molekülü mideden asit salgılatmaktadır (13).

## **2.4. MİDE KANSERİ**

### **2.4.1. Epidemiyoloji**

GLOBOCAN 2018 verilerine göre mide kanseri dünyada en sık görülen beşinci kanser olup, kanser ilişkili ölümlerde ise üçüncü sırada yer almaktadır (14). Mide kanseri insidansı %5.7 ve mortalitesi %8.2dir. Yaşa bağlı insidans 60 yaşlarında artar ve 80 yaşlarında en yüksek orana ulaşır. Erkeklerde 2.2 kat daha fazla görülmektedir. Erkeklerde mide kanseri insidansı %7.2 ve mortalite %9.2 iken kadınlarda insidans %4.1, mortalite %6.5'tir. Erkeklerde kardiyaya yerleşimli kanser riski 5 kat, non-kardiyaya yerleşimli mide kanseri riski ise 2 kat daha fazladır (15). Sağ kalım süresi hastalığın tanı anındaki evresine göre değişmektedir. 5 yıllık sağ kalım ameliyat edilen evre 1A ve 1B tümörler için sırasıyla %94 ve %88 iken; ameliyat edilen evre 3C tümörler için %18'dir. Metastaz yapmadan tanı alan ve tedavi edilen hastalarda sağ kalım belirgin şekilde artmaktadır (16).

### **2.4.2 Etiyoloji**

Mide kanserinde etiyolojik faktörlerden olan beslenme ve çevresel faktörler uzun yıllardır araştırılmaktadır. Japonya, Kore, İrlanda ve Kolombiya gibi ülkelere mide kanseri diğer ülkelere göre daha sık görülmektedir (17). Yüksek risk bölgelerinden düşük risk bölgelerine göç eden ırkların sonraki nesillerde mide kanseri sıklığının azaldığı saptanmıştır. Bu da genç yaşlardan itibaren etiyolojik faktörlere maruz kalmanın kanser oluşma riskini arttırdığını göstermektedir. Çalışmalarda karbonhidratların, turşuların, tuzlanmış et ve balıkların mide kanseri riskini arttırdığı; süt, taze sebzeler, vitamin C'den zengin diyetin de riski azalttığı gösterilmiştir. Aşırı düşük ya da aşırı yüksek yağ oranı da kanser riskini yükseltmektedir (18). Nitrit ve nitratlar da mide kanseri etiyopatogenezinde önemlidir. Nitratlar kurutulmuş tahıllarda ve gıda koruyucularında bulunmaktadır. Nitritler gıdalar ile alınmakla birlikte genellikle nitratlardan oluşmaktadır.

Sigaranın da mide kanseri etiyopatogenezi üzerine etkisi gösterilmiştir. Metal, asbest, kömür, lastik endüstrisinde çalışanlarda gastrik kanser daha sık görülmektedir.

Düşük sosyoekonomik düzey, çevre kirliliği mide kanserinin daha sık görülmesine neden olmaktadır (18).

### 2.4.3. Risk Faktörleri

Mide kanserinde tanıdan yaklaşık birkaç yıl önce görülen hipoklorhidri %85-92 oranındadır. Bu ortamda bakteri sayısının arttığı ve bunun sonucunda gıda ile alınan nitratın nitrite çevrildiği, sonrada diyetdeki aminlere dönüştüğü kabul edilmektedir. Kronik atrofik gastrit ile karsinom birlikteliği sıktır. Bu iki durumun pH yükselmesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (19). Helicobacter Piloni(HP)'nin adenokarsinom oluşumunda etkili fenotipik değişikliklere neden olduğu bulunmuştur. HP; kronik gastrit, multifokal mukozal atrofi, intestinal metaplazi ve intraepitelyal neoplazi basamaklarının izlendiği prekanseröz sürece neden olmaktadır (19,20). HP enfeksiyonu serbest oksijen radikallerinin oluşmasına neden olur ve bu oksidan maddeler DNA hasarına yol açar. Bu hasarlar doku tamir bölgelerinde hücre proliferasyonu ile apoptoz arasındaki dengeyi bozar (20).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda kanser ile diyet arasında sıkı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu ilişki intestinal tipte daha öne çıkmaktadır. Uygun miktarda sebze ve meyve tüketimi riski azaltır. Riski azaltmasının sebebi antioksidan özellikte olmasıdır (21). Non-steroid anti inflamatuvar ilaç kullanımı ve aspirin kullanımının mide kanseri riskini azalttığı düşünülmektedir. Ancak bazı kişilerde bu ilaçların kullanımına bağlı kanama riski ve bazı sağlık sorunlarına yol açabileceği belirtilmiştir (22).

### 2.4.4. Prekanseröz Lezyonlar

**İntestinal Metaplazi:** Mide kanseri için yüksek risk taşıyan toplumlarda intestinal metaplazide yüksek oranda prevalans olduğu gösterilmiştir. Mide kanseri riskinin düşük olduğu alanlara göç edilmesi ile intestinal metaplazi prevalansında azalma olduğu görülmüş ve bundan dolayı mide kanseri görülme sıklığında da azalma olduğu tespit edilmiştir (23).

**Atrofik Gastrit:** Atrofik gastrit glandüler epitelin pariyetal ve ana hücre kaybıyla progresif atrofisidir. Atrofik gastrit görülme sıklığı yüksek olan toplumlarda mide kanserinin de sıklığı artmıştır (24). Midede asit üretiminin azalması nedeniyle

yükselen pH ile midede bakteriyel kolonizasyon oluşmakta ve bakteriyel nitrat redüktaz enzimi ile genotoksik nitrozaminler ortaya çıkarak uzun vadede kanser nedeni olabilmektedir. Atrofi ile erken dönemde lamina propria fibrozisi ile sonuçlanan glandüler kayıplar izlenir ve ileri dönemde metaplazik epitel oluşur (25).

**Pernisiyöz Anemi:** Pernisiyöz anemide görülen kronik otoimmün atrofik gastrit, mide kanseri için bir risk faktörüdür. Yapılan araştırmalarda mide kanserli hastaların %2'sinde saptanan pernisiyöz anemi, intestinal tip mide kanserini 3-5 kat arttırmaktadır (26).

**Hipertrofik Gastrit:** Menetrier hastalığı (hipertrofik gastropati) olan hastalarda mide kanseri riski yaklaşık olarak %10 olup, hastalarda hem diffüz tip hem de intestinal tip mide kanseri görülmektedir (27).

**Mide Polipleri:** Adenomatöz ve hiperplastik olmak üzere ikiye ayrılır. Boyutu 1,5 cm'den büyük olan hiperplastik poliplerde kanser gelişme riski artmaktadır (28). 2 cm'den büyük mide adenomatöz polipleri karsinom riski taşımaktadır. Yapılan çalışmalarda ise malignite riski farklılık göstermekle birlikte en yüksek oran %11'dir (29).

**Postgastrektomi:** Benign sebeplerden yapılan ve total olmayan gastrektomilerden sonra malignite riski artmaktadır (30). Özellikle Billroth II ameliyatlarından sonra görülen remnant mide kanseri süreyle doğrudan bağlantılıdır. Özellikle ameliyattan 20 yıl sonra riskin arttığı görülmüştür. Yapılan bu gastrektomiler sonrasında intestinal metaplazi ve atrofik gastrit gelişmesinin daha sık olduğu bulunmuştur (31).

**Gastrik Displazi:** Hafif, orta ve ağır displazi olarak üçe ayrılmaktadır. Ağır displazi erken mide karsinomlarında %40-100, ilerlemiş mide karsinomlarında %5-80, peptik ülserli vakalarda %1 oranında görülmüştür (32). Yapılan prospektif çalışmalarda hafif derecedeki displazinin %60-70 oranında gerilediği; orta derecede displazisi olanlarda %10-15, ağır derecede displazisi olanlarda ise %20-80 oranında karsinom geliştiği bulunmuştur. Ağır displazi ile ilgili cerrahi önerildiği gibiyakın takipte önerilmektedir (33).

**Kronik Peptik Ülser:**Kronik benign ülserler pratik olarak kanserleşmezler, ancak kansere bağlı ülserler benign görünümde olabilir ve medikal tedavi ile geçici olarak iyileşebilirler. Bu sebepten mide ülserlerinde endoskopik biyopsi alınarak histolojik ayırım mutlaka yapılmalıdır. Yapılan geniş kapsamlı çalışmalar sonucunda gastrik ülser tanısı alan hastaların 9 yıllık takiplerinde kanser gelişme risk oranı 1,8 olarak bulunmuştur (34).

**Helikobakter Piloni:** HP enfeksiyonunun sık olduğu yerlerde mide kanseri görülme sıklığının arttığı bulunmuştur. HP içerdiği üreaz enzimi ile üreden amonyak üretmekte, amonyak da midede hücre çoğalmasını uyarmakta ve mutajen etki artmaktadır. Antioksidan olan askorbik asit konsantrasyonu azalmaktadır. Bunun sonucunda, mide üzerine mitojen etkili birleşiklerin oluşmasının engellenmesini önler. HP oluşturduğu inflamasyon sonucunda mide mukozasına göç eden nötrofillerin salgıladıkları serbest oksijen radikalleri de mutasyona neden olabilmektedir. HP eradikasyonunun mide kanserinden korunmada önemli bir yeri olduğu düşünülmektedir (35).

#### 2.4.5. Patoloji ve Tümör Patogenezi

Mide neoplazmlarının %95'ini adenokarsinomlar, %5'ini ise nöroendokrin tümörler, skuamöz hücreli tümörler ve mide lenfomaları oluşturur. Mide adenokarsinomları histolojik ve makroskopik özelliklerine göre farklı şekillerde sınıflandırılmışlardır.

Makroskopik özelliklerine göre 1926 yılında Borman tarafından 5 tipe ayrılmıştır:

- Tip I: Ülserasyon olmayan, polipoid
- Tip II: Fungiform, ülserovejetan
- Tip III: Ülsero infiltratif
- Tip IV: Diffüz infiltratif (linitis plastica)
- Tip V: Sınıflandırılmayan mide kanserleri

Histolojik özelliklerine göre, 1965 yılında Lauren tarafından intestinal tip ve diffüz tip olmak üzere iki ana tipe ayrılmıştır. Bu iki alt tipte morfolojik görünüm, patogenezi, epidemiyoloji ve genetik faktörlerde farklılıklar bulunmaktadır. Morfolojik

farklılık interselüler adezyon moleküllerinden kaynaklanmaktadır. İntestinal tipte adezyon molekülü korunmuştur. Diffüz tipte ise adezyon molekülleri kaybolmuştur ve hücreler glandüler yapılar oluşturmadan çoğalırlar (36). İntestinal tip kanserler yüksek riskli popülasyonlarda daha yaygındır ve genellikle sporadik olarak ortaya çıkar. Dördüncü dekad ve sonrasında prekanseröz lezyonlarla başlayan kaskad sırasıyla; nonatrofik gastrit, atrofik gastrit, intestinalmetaplazi, displazi ve invaziv karsinom şeklinde ilerler (37).

Mide adenokarsinomları WHO sınıflamasına göre; intestinal tip kanserler papiller, tübüler ve mikst adenokarsinomlar olmak üzere 3 alt tipe ayrılırken; diffüz kanserler taşlı yüzük hücreli ve zayıf koheziv olmak üzere iki alt tipe ayrılır. Lauren'e göre indetermine olarak sınıflandırılan alt tipler ise; WHO sınıflandırmasında, miksedkarsinom, adenoskuamöz karsinom, skuamöz hücreli karsinom, hepatoid adenokarsinom, koryokarsinom, karsinosarkom gibi alt tiplere ayrılmıştır (38).

Tümör kaskadında çeşitli proonkogenler ve tümör süpressör genleri rol oynamaktadır. K-ras ve APC proonkogenmutasyonunun mide adenokarsinomu ile ilişkisi gösterilmiştir (39). p53 gen kaybının intestinal metaplazi, displazi ve mide adenokarsinomu gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (40). Mukoza epitelinden salgılanan protein yapıda bir peptid olan TTF-1'de görülen ekspresyon kaybının intestinal metaplazilerde ve mide adenokarsinomlarında rol oynadığı gösterilmiştir (41). DNA hipermetilasyonu, asetilasyonu gibi epigenetik faktörlerin de mide adenokarsinomunun moleküler patolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (42).

#### **2.4.6. Klinik Bulgular**

Mide kanseri genellikle erken evrede bulgu vermediğinden, hastalar ileri evrelerde tespit edilmektedir. Erken evre olgular genellikle tarama amaçlı yapılan tetkiklerle ya da hastanın geçmeyen reflü, ülser gibi şikayetleri üzerine yapılan endoskopiler ile saptanmaktadır. Hastada dispepsi şikayeti ile birlikte "kırmızı bayrak" belirtileri (disfaji, demir eksikliği anemisi, istemsiz kilo kaybı, inatçı kusmalar, epigastrik kitle, kronik gastrointestinal kanama, >55 yaş açıklanamayan ve inatçı dispepsi) olması klinisyeni uyarmalıdır. Semptomlar kanserin yerleşimine göre çeşitlilik gösterir. İştahsızlık ve kilo kaybı en sık başvuru sebebi olup; ağrı, hematemez, melena ileri evrelerde daha sıktır. Fizik muayene bulguları ileri evrelerde

ortaya çıkar. Sol supraklavikular bölgede saptanan Virchow nodülü adı verilen lenfadenopati patognomoniktir. Rektal tuşede Douglas çukurunda ele gelen tümör saptanması, Blumer rafi ve kadın hastalarda overde tümör saptanması (Krukenberg tümörü) mide kanserini düşündürür. Asit ise peritoneal yayılım akla getirir (43).

#### **2.4.7. Tanı Yöntemleri**

##### **Endoskopi**

Endoskopimide kanseri tanısında en önemli yöntemdir. Bir lezyonda kanserden şüphelenilse de kesin tanı patolojik incelemeler ile konulur. Biyopsi %80-85 oranında doğru sonuç vermektedir. Fırçalama yöntemiyle doğruluk oranı %95'tir. 2 cm'den büyük adenomatöz poliplerde %60 oranında malignleşme görüldüğünden, adenomatöz poliplerin 2-4 yıl aralıklarla takip edilmesi ve büyük boyuttaki poliplerin endoskopi ile eksizyonu önerilmektedir. Uzak doğu ve Japonya'da endoskopinin tarama yöntemi olarak kullanılması nedeniyle mide kanseri vakalarının %35-50'si erken evrede tanı almaktadır. Batı ülkelerindeki hastalarda ise mide kanseri daha ileri evrelerde tanı almaktadır (44).

Endoskopik ultrasonografi (EUS) ile 3 mm'den büyük perigastrik lenf nodları tespit edilebilir. EUS ile tümörün invazyon derinliği tam olarak ortaya konabilir. Tümörün invazyon derinliği, evre ve prognozla ilişki gösterir. EUS'un tümör ve fibrotik dokunun ayrımını net yapamaması dezavantaj oluşturmaktadır (45).

##### **Bilgisayarlı Tomografi**

Bilgisayarlı Tomografi (BT) mide kanseri evrelendirmede kullanılır. Abdominal ve torakal BT ile hem primer kanser, hem de uzak metastazlar tespit edilebilmektedir (46).

##### **Pozitron Emisyon Tomografisi**

Pozitron emisyon tomografisi (PET), kanser hücrelerinin radyoaktif işaretli glukozu daha çok kullanması ile son zamanlarda birçok kanser çeşidinde olduğu gibi mide kanserinde de evreleme amaçlı sıklıkla kullanılmaktadır. Abdomen dışındaki metastazları gösterebilmesi en önemli avantajıdır. Ancak pahalı bir yöntem olması kullanımını sınırlamaktadır (45).

## **Tümör Belirteçleri**

Karsinoembriyjenik antijen (CEA) mide kanserli hastalarda yüksek saptanabilmektedir (47). Fakat düşük sensitivite ve spesifitesi sebebiyle mide kanseri tanısında kullanılması uygun değildir (48). Karbonhidrat antijeni 19-9 (CA 19-9) mide kanserinde %42 duyarlılığa ve %58.82 negatif prediktif değere sahiptir (49).

### **2.4.8. Tarama**

Mide kanseri için tarama ülkelere göre değişiklik göstermektedir. Japonya ve Güney Kore ulusal tarama programını uygularken dünyanın geri kalanı evrensel ya da popülasyon merkezli tarama programlarını uygulamaktadır. Tarama, endoskopi ve kontrastlı radyografi ile yapılır. Tarama için kullanılan serum pepsinojen ve trefoil faktör 3değerleri ile HP serolojisinin sonuçları tartışmalıdır (50).

### **2.4.9. Evreleme**

Tümör evrelemesinde TNM sistemi kullanılır (51). Tümörün mide duvarına penetrasyon derecesi (T), lenf nodlarının tümöral tutulumu (N) ve uzak metastaz (M) ile değerlendirilmekt

**Tablo 2:** 8. TNM Evrelemesi (52).

<b>T-Primer tümör</b>
TX: Primer tümör değerlendirilemedi.
T0: Primer tümör mevcut değildir.
Tis: Karsinoma in situ: Lamina propria invazyon göstermeyen intraepitelyal tümör
T1: Tümör lamina propria, muskularis mukozaya ya da submukozaya invaze
T1a: Tümör lamina propria ya da muskularis mukozaya invaze
T1b: Tümör submukozaya invaze
T2: Tümör muskularis propria invaze
T3: Tümör viseral periton veya komşu yapıları invaze etmeden subserozal bağ dokusuna penetre
T4: Tümör serozaya (viseral periton) veya komşu yapılara invaze
T4a: Tümör serozaya (viseral periton) invaze
T4b: Tümör çevre yapılara invaze
<b>N-Bölgesel lenf bezleri</b>
NX: Regional lenf nodu tutulumu değerlendirilemedi.
N0: Regional lenf nodu metastazı mevcut değildir.
N1: Metastazlı regional lenf nodu sayısı 1-2
N2: Metastazlı regional lenf nodu sayısı 3-6
N3: Metastazlı regional lenf nodu sayısı $\geq 7$
N3a: Metastazlı regional lenf nodu sayısı 7-15
N3b Metastazlı regional lenf nodu sayısı $\geq 16$
<b>M-Uzak metastazlar</b>
M0: Uzak metastaz yok.
M1: Uzak metastaz var.

**Tablo 3:** The Union for International Cancer Central (UICC) 8. TNM sınıflaması (53).

Evre 0	Tis N0 M0
Evre IA	T1 N0 M0
Evre IB	T2 N0 M0
	T1 N1 M0
Evre IIA	T3 N0 M0
	T2 N1 M0
	T1 N2 M0
Evre IIB	T4a N0M0
	T3 N1 M0
	T2 N2 M0
	T1 N3 M0
Evre IIIA	T4a N1 M0
	T3 N2 M0
	T2 N3 M0
Evre IIIB	T4b N0 M0
	T4b N1 M0
	T4a N2 M0
	T3 N3 M0
Evre IIIC	T4b N2 M0
	T4b N3 M0
	T4a N3 M0
Evre IV	T herhangi N herhangi M1

## 2.4.10. Tedavi

### Cerrahi tedavi

Adenokarsinom tanısı alan hastalarda endoskopi, BT, US veya evreleme amaçlı yapılan laparoskopi sonrası:

Metastaz yoksa

- T1a N0 tümörlerde endoskopik rezeksiyon endikasyonu var ise endoskopik rezeksiyon; Endoskopik rezeksiyon sonrası eCura A/B hastalarda takip, eCura C olan hastalarda takipte yapılabilir ancak D1/D1+ Gastrektomi

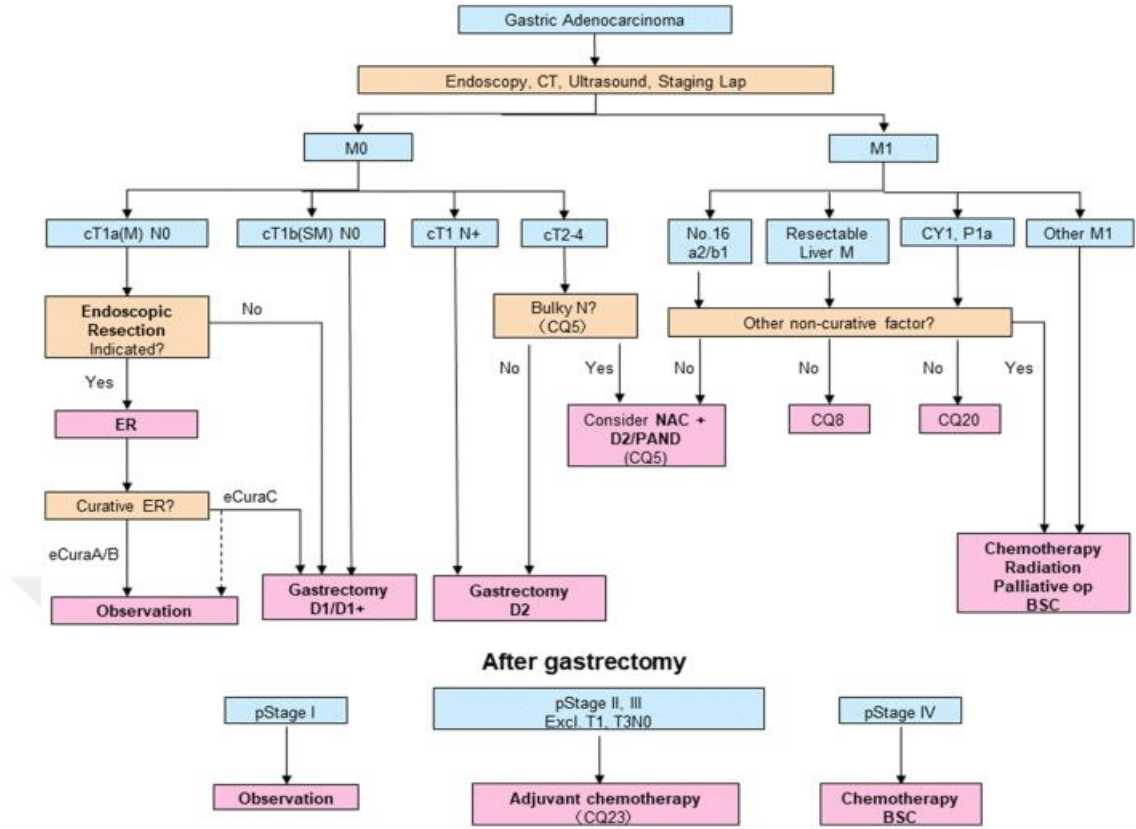
T1a N0 tümörlerde endoskopik rezeksiyon endikasyonu yok ise D1/D1+ gastrektomi öneriliyor.

- T1b N0 tümörlerde D1/D1+ gastrektomi
- T1 N+ tümörlerde D2 gastrektomi
- T2-4 tümörlerde hantal lenf nodu yoksa D2 gastrektomi, varlığında ise neoadjuvan kemoterapi sonrası D2/PAND gastrektomi öneriliyor.

Metastaz varsa

- 16 a2/b1 lenf nodunda tutulum var ise ve bunun dışında non-küratif faktör yokluğunda neoadjuvan kemoterapi sonrası D2/PAND gastrektomi
- Diğer durumlarda kemoterapi, radyoterapi, palyatif bakım, destek tedavisi öneriliyor.

Gastrektomi sonrası evre 1 hastalarda takip, evre 2 ve 3 hastalarda adjuvan kemoterapi ve evre 4 hastalarda kemoterapi ve destek tedavileri öneriliyor.

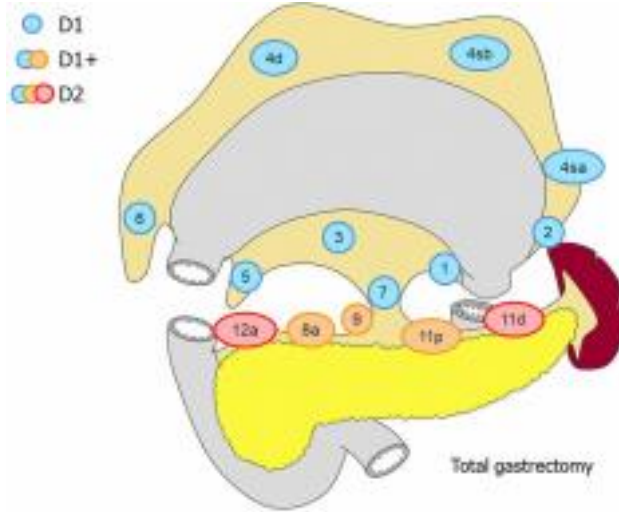


**Şekil 2:** Mide Kanseri Standart Tedavi Algoritması (2018 Japon Mide Kanseri Tedavi Kılavuzu 5. Edisyon'dan alıntılanmıştır) (55).

## Lenf Nodu Diseksiyonu

Total gastrektomide

- D0: D1'den az lenfadenektomi
- D1: No. 1–7.
- D1+: D1 + No. 8a, 9, 11p.
- D2: D1 + No. 8a, 9, 11p, 11d, 12a. (Özofagusa invaze tümörlerde, D1+ diseksiyona 110 nolu, D2'de ise 19,20, 110 ve 111 nolu lenf nodu istasyonları eklenmeli) (Şekil 3-a) (54).

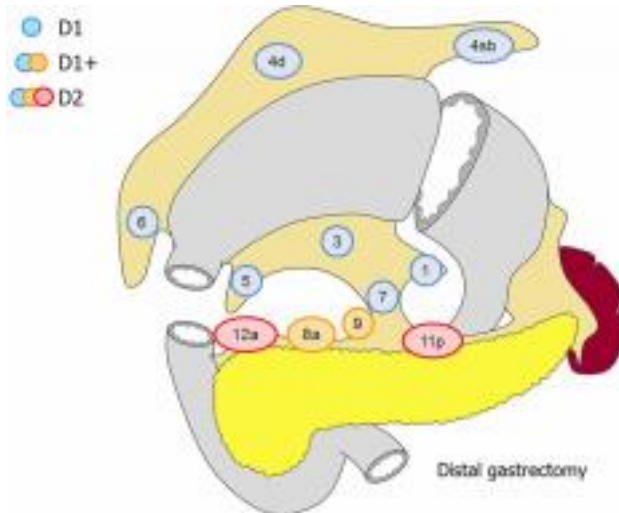


**Şekil 3-a:** Total gastrektomide lenf nodu diseksiyonu.

(D1 de mavi , D1+ için ek olarak turuncu, D2 için ek olarak kırmızı lenf nodları diseke edilmelidir.)

#### Distal gastrektomide

- D0: D1'den az lenfadenektomi
- D1: No. 1, 3, 4sb, 4d, 5, 6, 7.
- D1+: D1 + No. 8a, 9.
- D2: D1 + No. 8a, 9, 11p, 12a. (Şekil 3-b) (54).

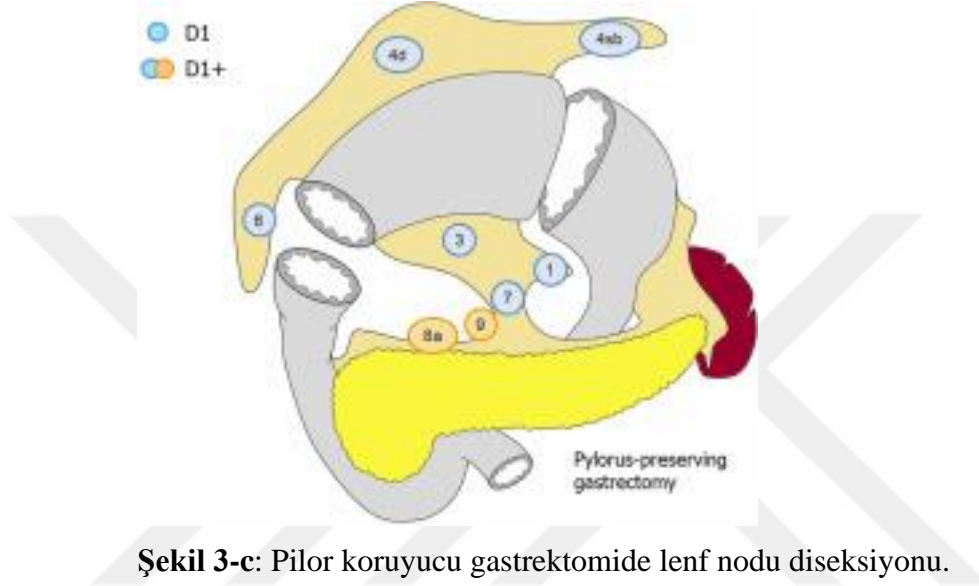


**Şekil 3-b:** Distal gastrektomide lenf nodu diseksiyonu.

(D1 de mavi , D1+ için ek olarak turuncu, D2 için ek olarak kırmızı lenf nodları diseke edilmelidir.)

### Pilor koruyucu gastrektomi

- D0: D1'den az lenfadenektomi.
- D1: No. 1, 3, 4sb, 4d, 6, 7.
- D1+: D1 + No. 8a, 9. (Şekil 3-c)

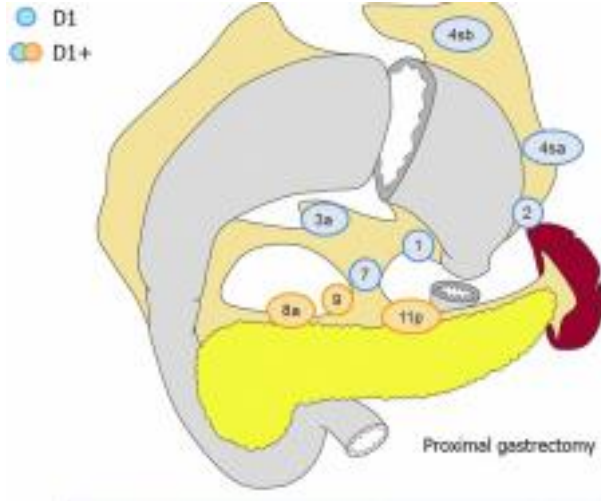


Şekil 3-c: Pilor koruyucu gastrektomide lenf nodu diseksiyonu.

(D1 de mavi , D1+ için ek olarak turuncu lenf nodları diseke edilmelidir.)

### Proksimal gastrektomi

- D0: D1'den az lenfadenektomi.
- D1: No. 1, 2, 3a, 4sa, 4sb, 7
- D1+: D1 + No. 8a, 9, 11p. (Özafagusa invaze tümörlerde, D1+ diseksiyona 110 nolu lenf nodu istasyonu eklenmeli) (Şekil 3-d).



**Şekil 3-d** Proksimal gastrektomide lenf nodu diseksiyonu.

(D1 de mavi , D1+ için ek olarak turuncu lenf nodları diseke edilmelidir.)

Gastroözofageal bileşkede tümörlerinde, tümör çapı 4 cm den küçükse özofagusta, büyük kısmı özofagusta veya özofagus ve midede eşit kısmı olmasına göre skuamöz hücreli karsinomda;

- T1 tümörlerde
  - 1,2,3,7 + 19,20 + Orta ve alt mediastinal lenf nodları
- T2 ve üstü tümörlerde
  - 1,2,3,7 + 8a,9,11p + 19,20 + üst, orta ve alt mediastinal + servikal lenf nodları

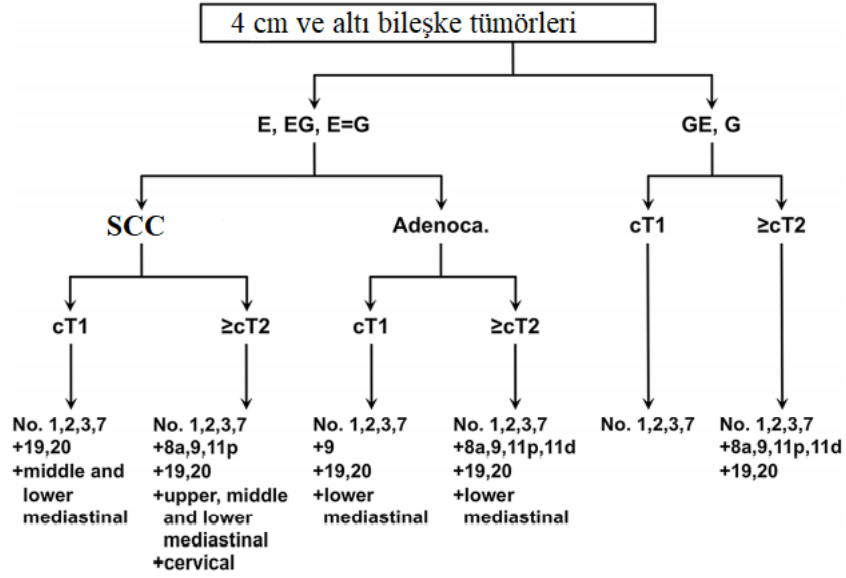
Adenokarsinomda

- T1 tümörlerde
  - 1,2,3,7 + 9 + 19,20 + Orta ve alt mediastinal lenf nodları
- T2 ve üstü tümörlerde
  - 1,2,3,7 + 8a,9,11p,11d + 19,20 + alt mediastinal lenf nodları

Midede ve büyük kısmı mide bir kısmı özofagusta ise

- T1 tümörlerde
  - 1,2,3,7 nolu lenf nodları

- T2 ve üstü tümörlerde
  - 1,2,3,7 + 8a,9,11p,11d lenf nodlarının eksizyonu önerilmektedir. (Şekil 4)



**Şekil 4:** Özofagogastrik Bileşke Kanserlerinde Lenf Nodu Diseksiyon Algoritması

### Endoskopik tedavi

Endoskopik rezeksiyonun tedavi değerlendirmesinde primer tümörün tamamıyla çıkarılması ve Lenf nodu metastazı olasılığı dikkate alınması gereken iki önemli faktördür

- Endoskopik kürability A (eCuraA)
  1. Kanserde ülseratif bulguların olmaması (UL0)
  2. En blok rezeksiyon, herhangi bir tümör boyutu, differansiye tip, pT1a, negatif horizontal marjın (HM0)
  3. negatif vertikal marjın (VM0)
  4. lenfovasküler invazyon olmaması (Ly0, V0).(indifferansiye lezyon 2 cm derinliği aşıyorsa (eCuraC-2) olarak sınıflandırılır.

Kanserde ülseratif bulgular (UL1) olduğunda, en blok rezeksiyon, tümör boyutu  $\leq 3$  cm, diferansiye tip, pT1a, HM0, VM0, Ly0, V0 rezeksiyon hala eCuraA olarak sınıflandırılır.

- Endoskopik kürability B (eCuraB)

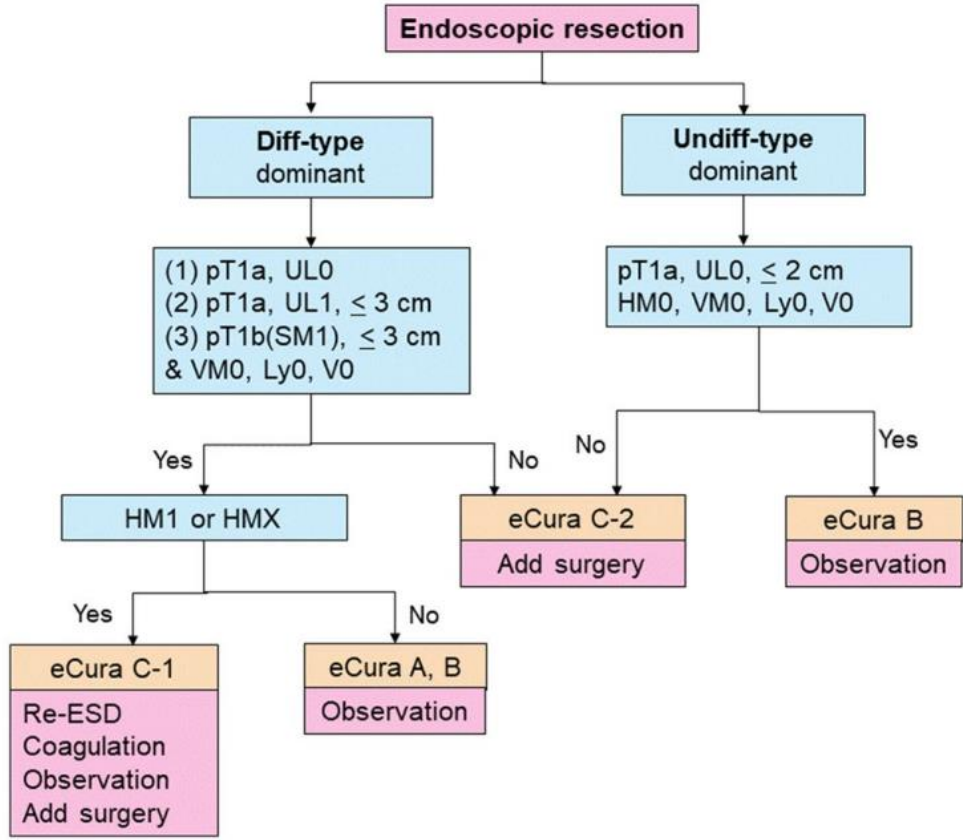
UL0, en blok rezeksiyon, pT1a, HM0, VM0, Ly0, V0, tümör boyutu  $\leq 2$  cm pT1b kanser için de eCuraB: diferansiye tip, en blok rezeksiyon, pT1b1 (SM1) ( $< 500 \mu\text{m}$  muskularis mukozadan), HM0, VM0, Ly0, V0, tümör boyut  $\leq 3$  cm. indiferansiye tip submukozal invazyon yapmışsa eCuraC-2

- Endoskopik kürability C (eCuraC)

eCuraA veya eCuraB koşulları karşılamadığında eCuraC olarak sınıflandırılır.

Rezeksiyon, diferansiye tip ve eCuraA veya eCuraB olarak sınıflandırılacak diğer tüm kriterleri karşıladı ancak en blok halinde rezeke edilmedi ya da pozitif horizontal marjin çıkarsa eCuraC-1 olarak sınıflandırılır

Diğer tüm eCuraC rezeksiyonları eCuraC-2 alt sınıfı olarak değerlendirilir (Şekil 5).



Şekil 5: Endoskopik rezeksiyon uygulanan hastalar için ek tedavi algoritması

### Medikal tedavi

### Kemoterapi

İleri evre mide kanserinde kemoterapide için florouracil (5-FU), tegafur / 5-kloro-2,4-dihidroksipiridin /potasyum oksonat (S-1), levofolinat kalsiyum, kapesitabin, sisplatin, oksaliplatin, irinotekan, dosetaksel, paklitaksel, nabpaklitaksel, trastuzumab, ramucirumab ve nivolumab gibi kemoterapötik veya moleküler hedeflenmiş ajanlar kullanılır

Bu ajanlar, monoterapi veya kombinasyon tedavisi olarak klinik denemelerde elde edilen kanıtlara göre kullanılır.

**Adjuvan kemoterapi:** Postoperatif adjuvan kemoterapi, küratif bir rezeksiyonu takiben rezidüel tümör hücrelere etki ederek nüksü azaltmayı hedefler.

Japonya'da S-1'in etkinliği 2006 yılında ACTS GC çalışması (56,57) ile kanıtlanıncaya kadar, adjuvan kemoterapiyi destekleyen somut kanıtlar üretilmeden farklı rejimler denenmiştir. Bundan sonra, S-1 ve dosetaksiel kombinasyonunun faz III JACCRO GC-07 çalışmasında, tek başına S-1'e göre relapssız sağkalımda evre III mide kanseri için önemli bir faydası olduğu gösterilmiştir (58).

Evre II / III mide kanseri için kapesitabin + oksaliptin kombinasyonunun relapssız sağkalım açısından etkinliği 2002 yılında Kore'de (CLASSIC) gerçekleştirilen bir faz III klinik çalışmada gösterilmiştir (59).

#### **2.4.11. Komplikasyonlar**

Mide kanseri rezeksiyonu sonrası hastaların yaklaşık %20'sinde postoperatif komplikasyonlar gelişmektedir. Ameliyata bağlı komplikasyonları intraoperatif ve postoperatif olarak iki gruba ayırabiliriz.

#### **Ameliyat Sırasında Görülen Komplikasyonlar**

- Dalak yaralanması
- Karaciğer yaralanması.
- Safra yolu yaralanması
- Pankreas yaralanması
- Kolon yaralanması
- Diafragma yaralanması
- Duktus torasikus yaralanması
- Damar yaralanmaları

#### **Ameliyat Sonrası Erken Dönem Komplikasyonlar**

1) **Kanama:** Postoperatif erken dönem intralüminal kanama, değişik seviyelerde gastrektomi geçiren hastaların %5inde görülebilmektedir. Kanama lokalizasyonu olarak ilk akla gelecek yer anastomoz hattıdır. Postoperatif dönemde

şok bulguları gelişen hastalarda ekstraluminal olarak intraperitoneal kanama mutlaka akla getirilmelidir (60).

**2) Sarılık:** Tümörün karaciğere yapışıklık gösterdiği bölgedeki postoperatif ödem koledokun parsiyel obstruksiyonuna yol açabilir.

**3) Akut pankreatit:** Postoperatif pankreatitlerin çoğunda neden, diseksiyon esnasında oluşan direkt pankreatik travmadır. Oluşan pankreatit genellikle ödematöz pankreatit formundadır.

**4) Duodenal güdük kaçağı:** Duodenal kaçak ciddi sıvı ve elektrolit kaybına neden olarak mortaliteyi ve morbiditeyi artıran önemli bir komplikasyondur. Pankreatik enzimler ve safranin da karın içine kaçması ile kimyasal ve bakteriyel peritonitlere neden olur.

**5) Anastomoz kaçağı:** Postoperatif anastomoz kaçağında teknik sorunlar, iskemi, diabet, ateroskleroz, hipoproteinemi, immüsupresyon gibi birçok faktör suçlanmaktadır.

**6) Mide güdüğü nekrozu:** Nadir bir komplikasyondur. Subtotal gastrektomi yapılan hastalarda, sol gastrik arter kökünden bağlanır ve splenektomi de eklenirse nekroz oluşma ihtimali artar.

**7) Mide stazi:** Genellikle ülser cerrahisinde yapılan vagotomiler sonucu görülen bir komplikasyondur. Mide kanseri nedeniyle subtotal gastrektomi yapılan hastalarda daha seyrek görülmektedir (61).

**8) Anastomozda darlık:** Erken postoperatif dönemde Billroth I, Billroth II ve RouxY işlemlerini takiben stoma obstruksiyonu görülebilir. Görülme sıklığı ortalama %5'tir ve hastaların 1/3'ünde reoperasyon gerekir.

**9) Karın içi apse:** En ağır komplikasyonlardan biri intraabdominal sepsistir. Etiyolojide ameliyat sırasında dışarıdan bulaşma, intraabdominal içi boş organ perforasyonu ve ameliyat sonrası dönemde anastomoz kaçağı saptanır.

**10) Yanlış gastroileostomi:** Nadir bir komplikasyondur. Ameliyat sonrası kötü ağız kokusu, erken dönemde ishal ve elektrolit dengesizlikleri oluşur. Malnutrisyon ve fekaloid kusma görülür.

**11) Stres ülseri:** Subtotal gastrektomi yapılan hastalarda görülen bu komplikasyon, günümüzde antiasitler, H<sub>2</sub> reseptör blokerleri ve proton pompa inhibitörleri kullanımı ile kontrol altına alınabilir (62).

### **Ameliyat Sonrası Geç Dönem Komplikasyonlar**

**1) Dumping sendromu:** Pilorik sfinkter mekanizmasının değiştirilmesi, ortadan kaldırılması veya devre dışı bırakılmasından kaynaklanır. İki şekilde görülür. Erken dumping sendromu; besinlerin hızlı boşalması ve aynı zamanda yüksek osmolariteli, yüksek karbonhidratlı besinleri plazma volümünde düşme ile başlayan hipotansiyon, flushing ve diyare semptomları ile kendini gösterir. Geç dumping sendromunda yemeklerden 1-3 saat sonra ortaya çıkan vazomotor semptomlar vardır. Yemek sonrası karbonhidratların jejunuma ani boşalması sonucunda ani kan şekeri yükselmesi meydana gelirse jejunumdan enteroglukagon salgılanır. Bu da insülin salınımına ve reaktif hipoglisemi nedeni ile taşikardi, halsizlik, terleme yakınmalarına yol açar (63,64).

**2) Afferent loop sendromu:** Afferent loopun stoma veya stomaya yakın bir yerde mekanik parsiyel obstruksiyonu sonucu gelişir. Anastomozda veya özofagojejunostomide keskin açılanma, anastomoz sızıntısına sekonder enflamasyon, adezyonlar veya tümör nüksü nedeniyle görülür (65).

**3) Roux staz sendromu:** Roux bacağındaki ektopik pacemakerlar ters peristaltizm ile intestinal içeriği yukarı sürükler ve staza yol açar. 45 cm den uzun bırakılan Roux bacağının staz oluşturduğu söylenmektedir (66).

**4) Fitobezoar oluşumu:** Bezoar, mide ve ince barsakta, yabancı ve intrinsek materyalden oluşan bir kitledir. Mide cerrahisi sonrası daha çok meyve ve sebze içerikli bezoarlar oluşur.

**5) Diyare:** Tüm vagotomilerde tipine göre postvagotomik diyare oluşabilir. Gastrik stazla birlikte hipoasidite, ince barsak dismotilitesi, safra kesesi ve pankreas fonksiyonlarının bozulması, villuslarda ve epitelyal enzim aktivitesinde azalma, splanknik kan akımında azalma, malabsorbsiyon, bakteri kolonizasyonu, safra tuzu atılımında artma sayılabilir.

**6) Alkalen reflü gastrit:** Alkalen reflü gastrit en sık düzeltme ameliyatına ihtiyaç duyulan komplikasyondur. Alkalen reflü pilorun bypass edildiği, rezeke edildiği veya piloroplasti ile bozulduğu durumlarda gerçekleşir. Safra, duodenal ve pankreatik sekresyonların gastrik poşa geçişinde oluşur.

**7) Reflü özofajit:** Billroth I'de %50, Billroth II'de %27, total gastrektomi ve özofagojejunostomi yapılan hastalarda ise %30 oranında reflü görülmüştür. Özofajit oluşumu; rezeksiyon, bypass veya pilorun destrüksiyonu nedeni ile duodenal içeriğin reflüsü sonucu gelişmektedir.

**8) Marjinal ülser:** Genellikle anastomoza komşu efferent jejunal anastomoz oluşurlar. Benign mide ülseri nedeni ile yapılan rezeksiyonlar ve mide kanseri nedeni ile yapılan rezeksiyonlardan sonra seyrek, fakat duodenal ülser için yapılan gastrotomilerde daha sıktır.

**9) Malabsorbsiyon-Malnutrisyon:** Yağ ve protein malabsorbsiyonuna karşın, kilo kaybının en sık nedeni postprandiyal semptomlar nedeni ile hastanın gıda alımında kısıtlanmasıdır.

**10) Anemi ve vitamin eksiklikleri:** Mide rezeksiyonları sonrası aneminin nedeni; demir, vitamin B12 ve folik asidin nutrisyonel eksikliğidir. Duodenumun devre dışı kalması sonrası hipoasidite, intrinsik faktör eksikliği neden olur.

**11) Anastomozda stenoz:** Geç dönemde benign ya da nüklere bağlı malign darlık meydana gelebilir. Benign stenozların tedavisinde endoskopik ve cerrahi dilatasyon en sık kullanılan yöntemlerdir. Malign stenozlarda ise uygun hastalar reoperasyona adaydır (66).

#### **2.4.12. Prognostik Faktörler**

Mide kanseri tedavideki ilerlemelere rağmen, kansere bağlı ölümlerin önemli nedenlerinden biridir. Postoperatif mortalite %14'ten %6'ya inmesine rağmen özellikle batı ülkelerinde prognoz kötüdür. Sağkalımın kötü olması tanı gecikme, lokal ve bölgesel nüklele ilişkilidir. Erken mide kanserleri ve Japonya'dan gelen çalışma sonuçları dışında 5 yıllık yaşam süresi %25- 40'tır (67). Yaşam süresi kötü olmakla birlikte tedavi sonrası sağkalım ile ilişkili çok sayıda faktör vardır. Yaşam

süresinde belirgin bir düzelmenin olmamasının nedeni büyük çoğunluğunun geç dönemde (evre III ve evre IV) tanı almasıdır (68).

### **Hastaya ait faktörler**

**Cinsiyet:**Mide kanseri erkek cinsiyette iki kat fazla görülmesine rağmen, prognozda her iki cinsiyet arasında anlamlı fark saptanmamıştır(69).

**Yaş:**Yapılan çalışmalarda genç hastalarda prognoz daha kötüdür. Bunun nedeni; tanıda gecikme, histolojik indifferansiye tip lezyonların yüksek oranda olması ve hızlı progresyon göstermesidir (70).

**Obezite:**Son yapılan çalışmalarda vücut kitle indeksi (VKİ) ile özofagus adenokarsinomu arasında güçlü bir ilişki, mide adenokarsinomu arasında zayıf bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (71).

**Kan grubu:** A kan grubunda mide kanserinin sık görüldüğü bilinmektedir. Beş yıllık sağkalım A kan grubunda, 0 kan grubuna göre daha iyidir (%19, %9) (72).

**Tümör lokalizasyonu:** Son yıllarda mide 1/3 üst ve kardiya kanserlerinin insidansının arttığı gösterilmekle birlikte, antrum (%50) halen en sık yerleşim bölgesidir. Proksimal bölge tümörlerinin çoğu ileri evre tümörler olup, distal tümörlere göre prognozları daha kötüdür. Proksimal bölge tümörlerinin kötü diferansiye olması, mediastinal/periözofagiya lenfatik yayılım yapma eğilimlerinin daha fazla olması ve ileri evrede tanı konulması prognozunu kötü olma nedenleridir (73). Antral bölge tümörlerinde ise pilorik obstrüksiyona bağlı gelişen erken teşhis prognozunu iyi olmasına neden olmaktadır (74).

**Tümör büyüklüğü:** Küçük tümörlerin prognozu daha iyidir. Bu daha çok invazyon derinliği ile alakalıdır (75).

**Tümörün makroskopik tipi:**İnfiltratif tip mide kanserinin prognozu daha kötüdür. Ülseratif tip mide kanserleri kanama ve ağrı nedeniyle erken tanı aldığı için prognozu daha iyidir (76).

**Tümörün histolojik tip ve diferansiyasyon derecesi:**İntestinal tip tümörler, diffüz tip tümörlerden, iyi diferansiye tümörler de az diferansiye tümörlerden daha iyi prognozludur.

**Tümörün evresi:** Erken evrede tanı prognozda en önemli faktördür (77). İnvazyon derinliği arttıkça metastaz ihtimali artmaktadır. Bazı çalışmalarda invazyon derinliğinin lenf nodu tutulumundan bağımsız olarak sağkalımı etkilediği bildirilmektedir. Tümörün invazyon yeteneği makroskopik görünümü ile ilişkilidir. Polipoid tümörler intraluminal büyür ve bu tümörlerin infiltratif tümörlere göre metastaz yapma oranı daha düşüktür, dolayısı ile prognozları daha iyidir (78). Hastaların çoğunun tanı konulduğunda evre III ve IV'te olması prognozu kötü etkilemektedir. Evre IV mide kanserinde 5 yıllık sağkalım oranı ortalama %20'nin altındadır (79).

**Perinöral invazyon:** Mide kanserlerinde tümör müküler tabakaya sınırlı olduğu zaman, perinöral invazyon varlığının prognozu olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir (80).

**Lenf nodu tutulumu:** Tutulan lenf nodunun (LN) sayısı ve bölgesi sağ kalımı belirgin bir şekilde etkilemektedir. 5 yıllık sağkalım LN (-) olgularda %50 iken, LN (+) olgularda %10'a kadar düşmektedir (81).

### **Tedavi ile ilişkili faktörler**

**Cerrahi:** Makroskopik ve mikroskopik tümör bırakmayan (R0) rezeksiyonun yaşam süresinibelirlemede etkindir. Nonküratif rezeksiyonlarda (R1-R2) ortalama yaşam süresi 7-11 aydır. Palyatif gastroenterostomi veya laparotomi yapılan hastalarda ise 3-5 aydır. R0 yapılan vakalarda ise ortalama yaşam süresi 35-75 ay değişmektedir. Küratif rezeksiyon en önemli prognostik faktörlerden biridir (82). LN tutulumu, mide kanserinde önemli prognostik faktörlerden biridir (83). Lokal kontroldeki yetersizlik, yetersiz lenf bezi diseksiyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. D2 lenfadenektomi, küratif rezeksiyonlarda morbidite ve mortalitede belirgin artış olmaksızın, sağkalımı olumlu şekilde arttırmaktadır. D2 lenfadenektomili gastrektomilerde Japon çalışmalarında %2-3 olarak bildirilen morbidite batı kaynaklı çalışmalarda Japon çalışmaları ile uyum göstermemekte ve daha yüksek morbidite ve mortalite oranları bildirilmektedir. Son yıllarda batı kaynaklı deneyimli merkezlerde yapılan çalışmalar Japon çalışmalarına benzer sonuçlar elde etmiştir. Günümüzde Japonya ve diğer ülkelere ait randomize olmayan çalışmalarda, D2 diseksiyonların sağkalımda etkili olduğu kuvvetle desteklenmektedir (84).

## 2.5. TROMBOSİT LENFOSİT ORANININ KLİNİK KULLANIMI

Tam kan sayımı düşük maliyetli ve oldukça geniş endikasyon ile kullanılabilen basit bir hematolojik testtir. Tam kan sayımı anemi, bazı kanserler, enfeksiyon ve diğer immün yetmezliklerin tanısında ilk testlerden biri olarak kullanılmaktadır. Trombosit Lenfosit Oranı (TLO) ve Nötrofil Lenfosit Oranı (NLO) tam kan sayımından elde edilen mutlak trombosit sayısının lenfosit sayısına ve mutlak nötrofil sayısının lenfosit sayısına oranıdır. TLO ve NLO parametreleri farklı hastalıkların aktiviteleri, morbidite ve mortalitelerini öngörmekte önemlidir; inflamatuvar hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi pek çok hastalıkta prognostik faktörler olarak rol oynamaktadır (85).

Dolaşımdaki lökositlerin strese karşı verdikleri fizyolojik yanıt nötrofil sayısında artış ve lenfosit sayısında bir düşüşe neden olduğundan, NLO bir inflamasyon belirteci olarak kullanılmaktadır. İnflamatuvar yanıt sırasında, dolaşımdaki lökositlerin oranlarında değişiklikler olur. Nötrofiliye relatif lenfopeni eşlik eder. APACHE 2 (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) ve SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment ) gibi sepsis skorlarıyla değerlendirildiğinde bu oran hastalığın şiddeti ve prognozuyla uyumlu bulunmuş ve "nötrofil lenfosit stres faktörü" adı verilmiştir. NLO'nun birçok klinik durumda sağkalım tahmininde yararlı olduğunu gösteren kanıtlar gün geçtikçe çoğalmaktadır (86).

TLO, inflamasyonun daha hassas bir belirteci olarak kabul edilmektedir. Kötü prognoz, artmış trombositler veya bunların lenfositlere oranındaki yükseklik, kanserli hücrelerin neden olduğu iltihabi bir süreç yoluyla açıklanabilir. Trombositoz, bazı kanserlerde negatif prognostik faktör olarak kabul edilmiştir (87). Trombosit ekspresyonu ve kanserin biyolojik davranışı arasındaki ilişki için altta yatan mekanizma henüz tam olarak bilinmemektedir. IL-1, IL-2 ve IL-6 gibi proinflamatuvar mediyatörlerin stimülasyonu sonucunda megakaryositler ve prekürsörleri trombositoya aracılık ediyor olabilir. Yükselen trombosit sayısı, inflamasyonun şiddetlendiğini gösteren ek bir belirteç de olabilir (88). Lenfositler ise tümör gelişimini önlemede ve immün gözetimde büyük bir rol oynar. Kanser ilişkili inflamasyon, düzenleyici T hücreleri ve kemokin aktivasyonunun desteğiyle tümör büyümesi ve metastaz ile sonuçlanan, anti-tümör bağışıklığın baskılanmasına neden

olur. Sonuç olarak, trombosit sayısı, sağkalımı tahmin etmeye yardımcı olabilecek bir başka hematolojik parametre olup; artmış TLO, pankreas ve kolorektal kanserlerde azalmış sağkalım için bağımsız bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (89,90).

Yükselen TLO ve NLO, muhtemelen kanser ilişkili inflamasyona nonspesifik yanıtları gösterebilir. Yükselen TLO ve NLO'nun mide kanseri dahil çeşitli kanser tiplerinde prognostik faktörler olduğu gösteren birçok çalışma vardır (91,92).

Birçok malign tümör için preoperatif hematolojik parametrelerden yararlanılarak ucuz, kolay uygulanabilir, non-invaziv yöntemlerle yeni prognostik belirteçler amaçlanmaktadır. Standart bir hematolojik değerlendirme sıklıkla hemoglobin, lökosit, monosit, ortalama trombosit hacmi ve trombosit sayılarını içine alır. Çalışmalar göstermektedir ki, hazırda bulunan bu ölçümler de kanserdeki prognostik biyobelirteçler olarak kullanılabilir.

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza 2010-2020 yılları arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği 1. Kısımda mide ve özofagogastrik bileşke kanserleri nedeniyle tek ekip tarafından radikal gastrektomi+ D2 lenf nodu diseksiyonu yapılan 93 hasta dahil edildi. Palyatif rezeksiyon yapılan hastalar ve metastatik hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışma için etik kurul onamı alındıktan sonra, retrospektif olarak hasta dosyaları taranarak tüm hastaların yaş, cinsiyet, operasyon süresi, tümör bölgesi, sağkalım süresi, komplikasyonlar, TNM evresi, ASA skoru, VKİ, tam kan sayımı, TLO değerleri kaydedildi. İlk 1 ay görülen komplikasyonlar kaydedildi ve hastalar postoperatif komplikasyon olup olmamasına göre 2 gruba ayrıldı. Komplikasyon sınıflaması Clavien-Dindo sınıflaması kullanılarak yapıldı (93). Sınıf 1,2 komplikasyonlar minör, sınıf 3-5 komplikasyonlar majör olarak değerlendirildi. İlk 3 ayda ex olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastaların preoperatif dönemde operasyondan bir gün önce alınlan hemogram tetkikleri incelendi. Bu tetkiklerden hastaların mutlak nötrofil, mutlak lenfosit ve mutlak trombosit sayıları elde edildi. Bu tetkiklerden hastaların mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına bölümü ile nötrofil/ lenfosit oranı (NLO); trombosit sayısının mutlak lenfosit sayısına bölümü ile trombosit/lenfosit oranı (TLO) değerleri elde edildi.

#### **İstatistiksel Analiz**

Elde edilen tüm veriler bilgisayar ortamına aktarıldı. Verilerin değerlendirilmesi amacıyla Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 21.0 yazılımı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli sayısal değişkenler için ortalama ± standart sapma veya medyan (minimum - maksimum) şeklinde, kategorik değişkenler ise olgu sayısı (n) ve yüzde (%) biçiminde gösterildi. Nominal ve ordinal değişkenler arasındaki farkların ortaya konması için Ki-kare testi, bağımsız değişkenler arasındaki farkların incelenmesi amacıyla Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Sağkalım analizleri ameliyat tarihinden itibaren olaya dek olan süreler dikkate alınarak Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplandı. Sağkalım eğrilerinin bağımsız değişkenlerle karşılaştırılmaları Log Rank Testi ile yapıldı. Log Rank Testi ile  $p < 0,05$ ' in altında olan prognostik faktörler ayrıca multivaryant analize alındı. Multivaryant analiz Cox Regresyon Testi ile yapıldı. Güvenilirlik aralığı (GA) % 95, istatistiksel anlamlılık için p değeri  $p < 0.05$  olarak kabul edildi. TLO değeri için ROC curve analizi kullanılarak bir cut-off değer belirlendi.

### **Etik Kurul**

Bu tez çalışmasına, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'nın 10/03/2021 tarihli ve 2021/43sayı numaralı kararı ile Etik Kurul Onayı ile gerçekleştirildi (Ek-1).

## 4. BULGULAR

Çalışmamıza mide ve özofagogastrik bileşke kanseri nedeniyle kliniğimizde opere edilen 125 olgudan sonra çalışmaya dahil etme kriterlerine uyan 93 hasta dahil edildi. Hastaların 67 (%72)'si erkek, 26 (%28)'sı kadındı. Erkek kadın oranı 2,6; hastaların yaş ortalaması  $63.74 \pm 12.7$  idi. Kadın ve erkek hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ) (Tablo 4).

**Tablo 4:** Hastaların Cinsiyetlerine Göre Yaş Ortalamaları

Cinsiyet	Yaş		p
	Mean $\pm$ SD	Median (Min-Max)	
Erkek	63.10 $\pm$ 11.96	65 (36-88)	0,271
Kadın	65.38 $\pm$ 14.54	68.5 (34-88)	

Hastaların çoğu TNM sınıflamasına göre evre III (%73.6) idi. Tümör lokalizasyonuna bakıldığında en sık distal yerleşimli olduğu görüldü (%46.2). Ameliyat öncesi hastaların %15.1'ine neoadjuvan KT uygulanmıştı. Hastaların %43.2'sinde vasküler invazyon, %57.3'ünde perinöral invazyon ve %71.1'inde lenfovasküler invazyon saptandı. Hastaların %89.2'ünde cerrahi sınır negatifti. %75.3 hastaya total gastrektomi uygulandı.

Çıkarılan ortalama lenf nodu sayısı 39.4 (en düşük- en yüksek: 7-96) ve ortanca patolojik lenf nodu sayısı 7 (0-57) idi.

Hastaların %20.4'ünde postoperatif komplikasyon gözlenirken, genel sağkalım %34.4 idi. Tüm bulgular tablo 5'te ayrıntılı olarak verilmiştir.

**Tablo 5:** Hastaların Genel Özellikleri

		n	%
<b>Cinsiyet</b>	Kadın	26	28
	Erkek	67	72
<b>Yaş</b>	≤65	47	50.5
	>65	46	49.5
<b>VKİ</b>	≤23	40	45.5
	>23	48	54.5
<b>ASA Skoru</b>	I	3	3.6
	II	41	49.4
	III	37	44.6
	IV	2	2.4
<b>Tümör Lokalizasyonu</b>	Bileşke	18	19.4
	Proksimal	15	16.1
	Orta	17	18.3
	Distal	43	46.2
<b>Neoadjuvan KT</b>	Var	14	15.1
	Yok	79	84.9
<b>Cerrahi Sınır</b>	Negatif	83	89.2
	Pozitif	10	10.8
<b>Gastrektomi Tipi</b>	Total	70	75.3
	Subtotal	23	24.7
<b>Operasyon Süresi (dk)</b>	<300	30	34.1
	≥300	58	65.9
<b>TNM Evresi</b>	I	3	3.4
	II	20	23
	III	64	73.6
<b>Kan Transfüzyonu</b>	Var	49	59.8
	Yok	33	40.2
<b>Vasküler İnvazyon</b>	Var	35	43.2
	Yok	46	56.8
<b>Lenfovasküler İnvazyon</b>	Var	59	71.1
	Yok	24	28.9

<b>Perinöral İnvazyon</b>	Var	47	57.3
	Yok	35	42.7
<b>Komplikasyon</b>	Var	19	20.4
	Yok	74	79.6
<b>Sağkalım</b>	Sağ	32	34.4
	Ex	61	65.6

Hastaların hemogram parametreleri ve bunlardan elde edilen oranlar (NLO, TNO,TLO) Tablo 6’da gösterilmiştir.

**Tablo 6:** Hastaların Hemogram Parametreleri

	Mean±SD	Median (Min-Max)
WBC	7.55±2.47	7.53(2.68-17.03)
NEU	4.97±2.24	<b>4.67 (1.89-15.51)</b>
TLC	1.77± 0.63	1.69 (0.55-3.89)
Hb (g/dL)	11.87 ±1.82	11.5 (8-15.7)
HTC	36.76 ±5.1	35.9 2 (7.9-48.7)
PLT	279.24 ±90.97	266 (104-597)
NLO	3.19 ±2.12	<b>2.83 (1.94-3.62)</b>
TNO	61.55±21.87	57.65 (15.41-116.35)
TLO	178.63±97.55	<b>160.63 (55.32-768.33)</b>

Hastalar postoperatif komplikasyon olup olmasına göre 2 gruba ayrıldı. 19 hastada postoperatif komplikasyon gözlenirken, CD sınıflamasına göre 15 hastada sınıf 2, 1 hastada sınıf 3, 3 hastada sınıf 4 komplikasyon gelişti. Sınıf 1,2 komplikasyonlar minör, sınıf 3-4 komplikasyonlar majör olarak değerlendirildi (Tablo 7). Gruplar arasında laboratuvar parametreleri karşılaştırıldı ve WBC, NEU, TLC, Hb, Htc, Plt açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Hemogram parametrelerinden elde ettiğimiz NLO, TNO ve TLO değerleri arasında da komplikasyon görülmesi açısından anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ) (Tablo 8).

**Tablo 7:** Clavien-Dindo Sınıflamasına Göre Hastaların Komplikeasyonları

<b>Komplikasyon</b>	<b>Hasta sayısı</b>	<b>Clavien-Dindo sınıflaması</b>
Pl.Brakial hasar	1	2
Cerrahi alan enfeksiyonu	3	2
Batın içi apse	2	2
Şilöz fistül	2	2
Mesane sistofix	1	3
Pnömoni	2	2
Pnömoni	2	5
Kan şekeri bozukluğu	1	2
Aritmi	1	2
Serebellar enfarkt	1	5
Atelektazi	1	2
Pankreatik fistül	1	2
Epidural baş ağrısı	1	2

**Tablo 8:** Hastaların Postoperatif Komplikasyon Durumuna Göre Hemogram Parametrelerinin Karşılaştırılması

	<b>Postop Komplikasyon VAR (n=19)</b>	<b>Postop Komplikasyon YOK (n=74)</b>	p
WBC	7.5 (4.21-16.56)	7.54(2.68-17.03)	0,996
NEU	4.92 (1.89-13.59)	4.65(1.97-15.51)	0,797
TLC	1.59 (0.86-3.40)	1.70(0.55-3.89)	0,703
Hb	12 (8.7 15.7)	11.25(8-15.7)	0,147
HTC	36.6 (29.2-45.4)	35.5(27.9-48.7)	0,421
PLT	262 (166-597)	268.5(104-580)	0,551
NLO	3.38 (0.83-8.6)	2.77(0.71-17.43)	0,454
TNO	54.02(33.14-113.23)	58.19(15.41-116.35)	0,710
TLO	155.56(69.12-377.85)	160.84(55.32-768.33)	0,966

Postoperatif komplikasyon durumuna göre hastaların demografik ve histopatolojik özellikleri karşılaştırıldı (Tablo 9). Yaş, cinsiyet, VKİ, ASA skoru, neoadjuvan tedavi, cerrahi sınır, gastrektomi tipi, TNM evresi, operasyon süresi, kan transfüzyonu, vasküler invazyon, perinöral invazyon açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı( $p>0,05$ ). Çıkarılan lenf nodu sayısı  $\leq 30$  ve  $>30$  olarak iki gruba ayrıldığında, çıkarılan lenf nodu sayısı fazla olan grupta postoperatif komplikasyon görülme oranı daha azdı ( $p<0,05$ ). Lenfovasküler invazyon olan hastalarda postoperatif komplikasyon oranı daha fazlaydı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ).

**Tablo 9:** Hastaların Postoperatif Komplikasyon Durumuna Göre Demografik ve Histopatolojik Verilerin Karşılaştırılması

	Postop Komplikasyon VAR	Postop Komplikasyon YOK	p
<b>YAŞ</b> (Median-Min-Max)	65 (36-88)	65 (34-88)	0,954
≤65	10 (%52.6)	37 (%50)	0,838
>65	9 (%47.4)	37 (%50)	
<b>CİNSİYET</b>			
Erkek	15 (%78.9)	52 (%70.3)	0,452
Kadın	4 (%21.1)	22 (%29.7)	
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	23.5 (18-38)	24 (16-35)	0,433
≤23	9 (%50)	31 (%44.3)	0,664
>23	9 (%50)	39 (%55.7)	
<b>ASA SKORU</b>			
I-II	11 (%61.1)	33 (%50.8)	0,437
III-IV	7 (%38.9)	32 (%49.2)	
<b>Neoadjuvan KT</b>			
Var	1 (%5.3)	13 (%17.6)	0,286
Yok	18 (%94.7)	61 (%86.4)	
<b>Cerrahi Sınır</b>			
Negatif	17 (%89.5)	66 (%89.2)	1,000
Pozitif	2 (% 10.5)	8 (%10.8)	
<b>Gastrektomi Tipi</b>			
Total	14 (%73.7)	56 (%75.7)	1,000
Subtotal	5 (%26.3)	18 (%24.3)	
<b>TNM</b>			
I-II	2 (% 10.5)	21 (% 30.9)	0,075
III	17 (%89.5)	47 (%69.1)	
<b>Operasyon süresi(dk)</b> (Median-Min-Max)	300 (180-420)	300 (165-600)	0,218
<b>Operasyon Süresi</b>			
<300	4 (%22.2)	26 (%37.1)	0,234
≥300	14 (%77.8)	44 (%62.9)	
<b>Çıkarılan Lenf Nodu Sayısı</b>			
≤30	10 (%52.6)	19 (%26.4)	<b>0,029</b>
>30	9 (% 47.4)	53 (%73.6)	
<b>Patolojik Lenf Nodu Sayısı</b>			
<10	10 (%52.6)	45 (%62.5)	0,434
≥10	9 (%47.4)	27 (%37.5)	
<b>Kan Tx</b>			
Var	8 (%50)	41 (%62.1)	0,375
Yok	8 (%50)	25 (%37.9)	
<b>Vasküler İnvazyon</b>			
Var	10 (%55.6)	25 (%39.7)	0,231
Yok	8 (%44.4)	38 (%60.3)	
<b>Lenfovasküler İnvazyon</b>			
Var	17 (%94.4)	42 (%64.6)	<b>0,014</b>
Yok	1(%5.6)	23 (%35.4)	
<b>Perinöral İnvazyon</b>			
Var	11 (%64.7)	35 (%54.7)	0,459
Yok	6 (%35.3)	29 (%45.3)	

Hastalar sağkalım durumuna göre sağ ve ex olarak 2 gruba ayrıldı ve hemogram parametreleri ve oranlar karşılaştırıldı (Tablo 10). Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 6).

**Tablo 10:**Hastaların Sağkalım Durumuna Göre Hemogram Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Sağ n=32	Ex n=61	p
WBC	7.41± 1.81	7.62± 2.76	0,231
NEU	4.85 (1.97-6.92)	4.63 (1.89-15.51)	0,955
TLC	1.88± 0.69	1.72± 0.59	0,631
Hb	11.78± 1.84	11.91± 1.82	0,995
HTC	36.84± 5.02	36.71± 5.18	0,856
PLT	285.69± 88.64	275.85± 92.71	0,651
NLO	2.68 (0.71-5.32)	2.97 (0.83-17.43)	0,299
TNO	65.67 ±23.8	59.39± 20.67	0,186
TLO	152.56 (77.45-416.36)	162.42 (55.32-768.33)	0,704

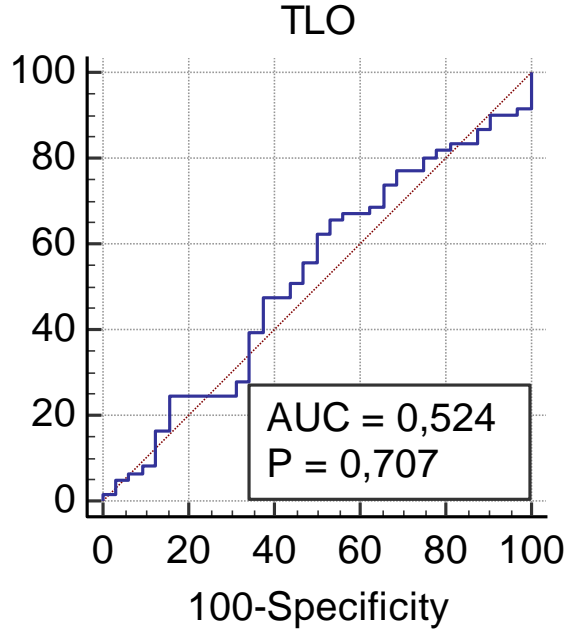
Hastaların sağkalım durumuna göre TNO, NLO ve TLO için ROC eğrileri çizilerek cut-off değerleri belirlendi (Tablo 11). TNO, NLO ve TLO'nun cut-of değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

**Tablo 11:** TNO, NLO ve TLO Değerlerinin ROC Analizi

	AUC	p	Cut-of	Duyarlılık	Özgüllük
TNO	0.557	0.381	70.93	77.1	40.6

NLO	0.566	0.276	2.74	59	59.4
TLO	0.524	0.707	142.7	65.6	46.9

TLO için çizilen ROC eğrisinde cut-off değeri 142.7 olarak hesaplandı (Şekil 6). Bu değere göre hastalar 2 gruba ayrıldı ve hemogram parametreleri karşılaştırıldı. TLO>142.7 olan grupta; NEU, PLT ve NLO anlamlı olarak daha yüksekti, TLC ise anlamlı olarak daha düşüktü (Tablo 12).

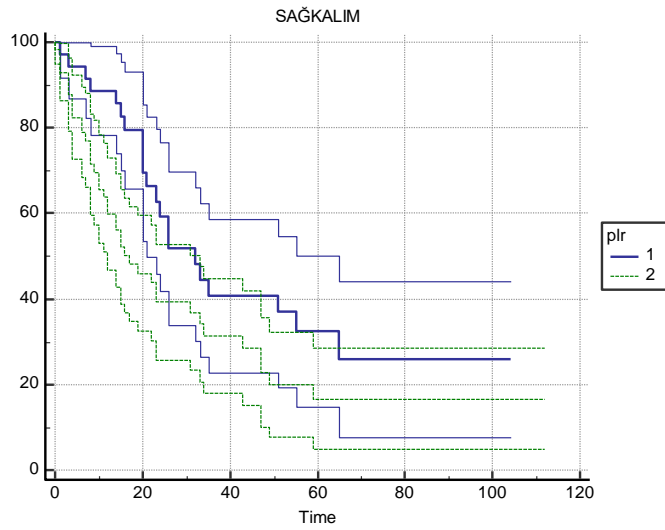


Şekil 6: TLO için ROC Eğrisi

**Tablo 12:** TLO'ya göre Hemogram Parametreleri

	<b>TLO ≤ 142.7 (n=36)</b>	<b>TLO &gt;142.7 (n=57)</b>	p
WBC	7.45 ± 1.73	7.61 ± 2.85	0.177
NEU	4.45 (1.89-7.97)	4.9 (1.97-15.51)	<b>0.044</b>
TLC	2.23 ± 0.62	1.48 ± 0.43	<b>0.022</b>
Hb	12.62 ± 1.73	11.39 ± 1.72	0.398
HTC	38.91 ± 4.73	35.41 ± 4.89	0.666
PLT	227.31 ± 53.69	312.04 ± 94.68	<b>0.008</b>
NLR	1.93 (0.71-4.06)	3.32 (1.58-17.43)	<b>0.000</b>
PNR	57.26 ± 22.1	64.26 ± 21.49	0.965

Yine bu 2 grupta hastaların genel özellikleri ve histopatolojik özellikleri karşılaştırıldı (Tablo 13). TLO>142,7 olan grupta median sağkalım süresi 15 ay olup, TLO<142,7 olan gruba göre daha düşüktü ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,05). TLO'ya göre sağkalım grafiği şekil 7'de gösterilmiştir.



**Şekil 7:** TLO'ya Göre Sağkalım Grafiği

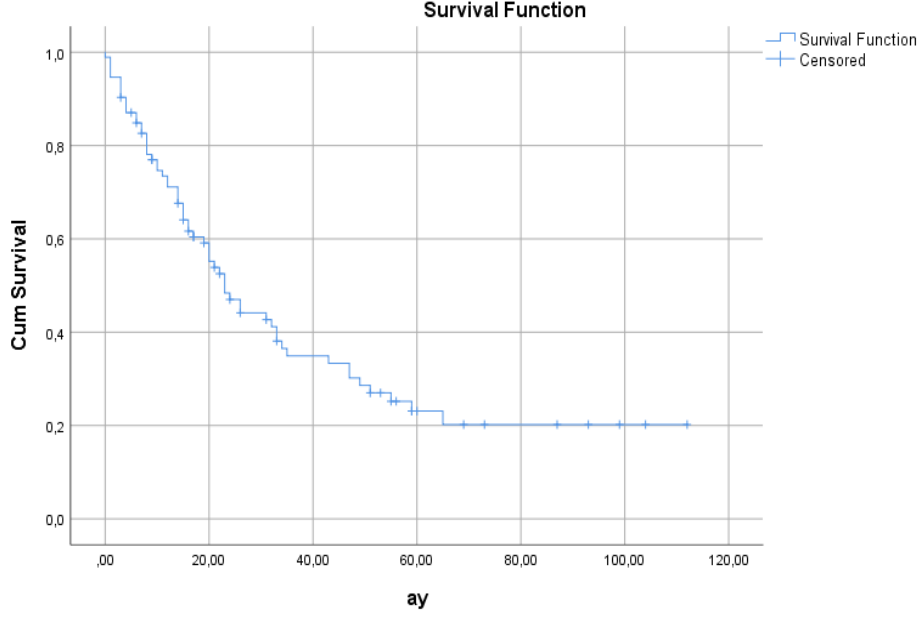
**Tablo 13:** TLO'ya göre Hastaların Genel Özellikleri

	<b>TLO ≤ 142.7 (n=36)</b>	<b>TLO &gt;142.7 (n=57)</b>	<b>p</b>
<b>YAŞ</b>	60.53 ± 11.97	65.77 ± 12.83	0,843
≤65 >65	24 (%66.7) 12 (%33.3)	23 (%40.4) 34 (%59.6)	<b>0.013</b>
<b>CİNSİYET</b> Erkek Kadın	28 (%77.8) 8 (%22.2)	39 (%68.4) 18 (%31.6)	0,327
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	24.74 ± 4.27	23.57 ± 4.15	0,959
≤23 >23	12 (%35.3) 22 (%64.7)	28 (%51.9) 26 (%48.1)	0,129
<b>ASA SKORU</b> I-II III-IV	21 (%61.8) 13 (%38.2)	23 (%46.9) 26 (%53.1)	0,183
<b>Tümör Lokasyonu</b> Bileşke Proksimal Orta Distal	10 (%27.8) 4 (%11.1) 5 (%13.9) 17 (%47.2)	8 (%14) 11 (%19.3) 12 (%21.1) 26 (%45.6)	
<b>Neoadjuvan Tedavi</b> Var Yok	8 (%22.2) 28 (%77.8)	6 (%10.5) 51 (%89.5)	0,124
<b>Cerrahi Sınır</b> Negatif Pozitif	31 (%86.1) 5 (%13.9)	52 (%91.2) 5 (%8.8)	0,502
<b>Gastrektomi Tipi</b> Total Subtotal	26 (%72.2) 10 (%27.8)	44 (%77.2) 13 (%22.8)	0,588
<b>TNM</b> I-II III	9 (%26.5) 25 (%73.5)	14 (%26.4) 39 (%73.6)	0,995
<b>Operasyon süresi(dk)</b> (Median-Range)	300 (200-600)	300 (165-420)	<b>0,001</b>
<b>Operasyon Süresi</b> <300 ≥300	5 (%14.7) 29 (%85.3)	25 (%46.3) 29 (%53.7)	<b>0,002</b>

<b>Çıkarılan Lenf Nodu Sayısı</b> ≤30 >30	11 (%30.6) 25 (%69.4)	18 (%32.7) 37(%67.3)	0,828
<b>Patolojik Lenf Nodu Sayısı</b> <10 ≥10	22 (%61.1) 14 (%38.9)	33 (%60) 22 (%40)	0,916
<b>Kan Tx</b> Var Yok	16 (%50) 16 (%50)	33 (%66) 17 (%34)	0,150
<b>Vasküler İnvazyon</b> Var Yok	14 (%41.2) 20 (%58.8)	21(%43.8) 27(%56.2)	0,231
<b>Lenfovasküler İnvazyon</b> Var Yok	23 (%67.6) 11 (%32.4)	36 (%73.5) 13(%26.5)	0,816
<b>Perinöral İnvazyon</b> Var Yok	16 (%47.1) 18 (%52.9)	31 (%64.6) 17 /%35.4)	0,114
<b>Sağkalım</b> Sağ Ex	15 ( %41.7) 21 (%58.3)	17 (%29.8) 40 (%70.2)	0,242
<b>Sağkalım (ay)</b> <b>Median</b>	23.5 (1-104)	15 (0-112)	<b>0,014</b>
<b>Komplikasyon</b> Var Yok	8 (%22.2) 28 (%77.8)	11(%19.3) 46 (%80.7)	0,733

Median takip süresinin 19 ay (3-120) olduğu çalışmamızda, median sağkalım süresi 23 ay ve genel sağkalım %34.4 idi.

1 yıllık sağkalım %71, 2 yıllık sağkalım %47, 3 yıllık sağkalım %35 ve 5 yıllık sağkalım %23 olarak hesaplandı. Genel sağkalım grafiği Şekil 8’de gösterilmiştir.



Şekil 8: Genel Sağkalım Grafiği

Hastaların tümör ve hasta ilişkili prognostik faktörleri incelendiğinde tek değişkenli analiz sonuçlarına göre; yaş, ASA skoru, TNM evresi, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, çıkarılan lenf nodu sayısı, patolojik lenf nodu sayısı istatistiksel olarak anlamlı olan prognostik risk faktörleri olarak bulunmuştur (Tablo 14).

65 yaş üstü hastalarda sağkalım %17.4 olup, 65 yaş altı hastalara göre sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ( $p<0,05$ ).

ASA skoru I ve II olan hastalar, ASA skoru III ve IV olanlarla karşılaştırıldığında; ASA skoru yüksek olan grupta sağkalım %28.2 olup anlamlı olarak daha düşüktü ( $p<0,05$ ).

TNM evresine göre evre I ve II olan hastalar evre III hastalarla karşılaştırıldığında ileri evrede sağkalım %25 olup anlamlı olarak daha düşüktü ( $p<0,05$ ).

Lenfovasküler invazyonu olan hastalarda sağkalım %33.9 olup olmayan hastalara göre daha düşüktü ve istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ).

Perinöral invazyonu olan hastalarda sağkalım %29.8 olup, anlamlı olarak daha düşüktü ( $p<0,05$ ).

Çıkarılan lenf nodu sayısı  $<30$  olan grupta sağkalım %20.7 olup istatistiksel olarak daha düşüktü ( $p<0,05$ ).

Patolojik lenf nodu sayısı  $\geq 10$  olan grupta sağkalım %16.7 olup, anlamlı olarak daha düşüktü ( $p<0,05$ ).

TLO $>142.7$  olan hastalarda sağkalım %29.8 olup TLO $<142.7$  olan gruba göre daha düşüktü ( $p<0,05$ ).

Cinsiyet-sağkalım ilişkisi incelendiğinde; kadın ve erkeklerin sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık elde edilememiştir ( $p>0,05$ ). VKİ, neoadjuvan tedavi, cerrahi sınır, gastrektomi tipi, operasyon süresi, kan transfüzyonu, vasküler invazyon ve komplikasyon durumları ile de sağkalım ilişkisi incelendiğinde de anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 14:** Genel Sağkalıma Etki Eden Faktörlerin Tek Değişkenli Sonuçları

	<b>Hasta Sayısı</b>	<b>Sağkalım</b>	<b>X<sup>2</sup></b>	<b>p</b>
<b>YAŞ</b> ≤65 >65	47 46	% 51.1 % 17.4	10,147	<b>0,001</b>
<b>CİNSİYET</b> Erkek Kadın	67 26	%26.9 %37.3	0,315	0,575
<b>VKİ (kg/m)</b> ≤26 >26	40 48	%32.5 %39.6	0,062	0,804
<b>ASA SKORU</b> I-II III-IV	44 39	% 47.7 % 28.2	7,477	<b>0,006</b>
<b>Neoadjuvan KT</b> Var Yok	14 79	%57.1 %30.4	0,253	0,615
<b>Cerrahi Sınır</b> Negatif Pozitif	83 10	% 34.9 % 30	3,290	0,07
<b>Gastrektomi Tipi</b> Total Subtotal	70 23	% 32.9 % 39.1	1,826	0,177
<b>TNM</b> I-II III	23 64	%56.5 %25	9,449	<b>0,002</b>
<b>Operasyon Süresi</b> <300 dk ≥300 dk	30 58	% 26.7 % 41.4	2,713	0,100
<b>Çıkarılan Lenf Nodu Sayısı</b> ≤30 >30	29 62	%20.7 %41.9	5,811	<b>0,016</b>
<b>Patolojik Lenf Nodu Sayısı</b> <10 ≥10	55 36	%47.3 %16.7	10,06	<b>0,002</b>

<b>Kan Transfüzyonu</b> Var Yok	49 33	%28.6 %39.4	1,319	0,251
<b>Vasküler İnvazyon</b> Var Yok	35 46	%25.7 %45.7	1,825	0,177
<b>Lenfovasküler İnvazyon</b> Var Yok	59 24	%33.9 %50	3,908	<b>0,048</b>
<b>Perinöral İnvazyon</b> Var Yok	47 35	%29.8 %51.4	8,587	<b>0,003</b>
<b>Komplikasyon</b> Var Yok	19 74	%31.6 %35.1	0,026	0,872
<b>TLO</b> <142.7 >142.7	36 57	41.7 29.8		<b>0,041</b>

Genel sağkalım üzerine etkisi anlamlı olduğu belirlenen değişkenler çok değişkenli Cox-Regresyon modeli kullanılarak araştırıldı. Araştırma sonucuna göre yaş, çıkarılan lenf nodu sayısı ve patolojik lenf nodu sayısının bağımsız prognostik faktörler olduğu tespit edildi (Tablo 15).

Çok değişkenli Cox-Regresyon analizine göre 65 yaşüstü hastaların ölüm riski 65 yaş altı hastalardan 3.1 kat fazlaydı ( $p < 0,05$ ). Benzer şekilde patolojik lenf nodu sayısı  $\geq 10$  olan hastaların ölüm riski patolojik lenf nodu sayısı  $< 10$  olan hastalardan 2.3 kat daha fazla olarak tespit edildi ( $p < 0,05$ ). Çıkarılan toplam lenf nodu sayısı ise negatif prognostik faktördü.

**Tablo 15:** Genel Sağkalıma Etki Eden Faktörlerin Çok Değişkenli Cox Regresyon Sonuçları

<b>Risk Faktörü</b>	<b>HR (95 % CI)</b>	<b>p</b>
<b>Yaş</b>	3.1 (1.5-6.7)	<b>0,004</b>
<b>ASA</b>	1.7 (0.9-3.5)	0,118
<b>TNM evresi</b>	2 (0.6-6.1)	0,235
<b>Lenfovasküler İnvazyon</b>	1.6 (0.6-4.5)	0,341
<b>Perinöral İnvazyon</b>	1.2 (0.5-2.9)	0,663
<b>Çıkarılan Lenf Nodu Sayısı</b>	0.4 (0.2-0.7)	<b>0,002</b>
<b>Patolojik Lenf Nodu Sayısı</b>	2.3 (1.2-4.8)	<b>0,028</b>
<b>TLO</b>	0.9 (0.5-1.8)	0,814

## TARTIŞMA

Mide kanseri, yirminci yüzyılın ikinci yarısından itibaren batı toplumlarında rezektabilite oranlarının artmasına ve insidansının azalmasına rağmen, hala kansere bağlı ölümlerin önemli nedenlerinden birisidir. Kötü yaşam süreleri; daha çok tanıda gecikme, lokal ve bölgesel nüksle ilişkilidir. Erken mide kanserleri ve Japonya'dan gelen sonuçlar hariç tutulursa mide kanserlerinde 5 yıllık yaşam süresi % 25-40'dır (94). Serimizde sağ kalım oranlarımız literatürle uyumlu olarak oldukça düşüktü.

Tüm kanserli hastalarda olduğu gibi mide kanseri hastalarında da cerrahi tedavi ile kür sağlanabilmesinin temel esası hastanın tüm kanser hücrelerinden arındırılmasıdır. Küratif cerrahi rezeksiyonun günümüz mide kanseri tedavisinde hasta için en önemli şans olduğu da iyi bilinen bir gerçektir (95).

Cerrahi tekniklerdeki gelişmelere rağmen, tüm cerrahi tedavi yöntemlerinde olduğu gibi gastrektomide deanastomoz kaçakları gibi, postoperatif komplikasyon riskleri vardır ve bu komplikasyonlar morbidite ve mortalitenin artmasına neden olur. Artan morbidite, hastanede daha uzun kalış sürelerine, hastane maliyetlerinin artmasına ve düşük yaşam kalitesine sebep olur (96).

Yuan ve ark. D2 gastrektomi uygulanan mide kanserli hastalarda yaptıkları çalışmada, majör komplikasyon varlığını kötü sağkalım için bağımsız risk faktörü olarak bulmuşlardır (97). Komplikasyon ve sağkalım konusu defalarca incelenmiş ve tartışmalı sonuçlar elde edilmiştir. Bu tartışmalı verilerin sebebi sadece ciddi komplikasyonların (CD derece III veya üstü), sağkalımı kötü etkilemesi olabilir. Çalışmamızda 19 (%20.4) hastada postoperatif komplikasyon görüldü. Komplikasyon görülen grupta çıkarılan lenf nodu sayısı daha az ve lenfovasküler invazyon oranı daha fazlaydı. Postoperatif komplikasyon olan grupta sağkalım daha az olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu da hasta örnekleminin küçük olması ve majör komplikasyon görülen hasta sayımızın az olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Yaşam süresi kötü olmakla birlikte mide kanserli olgularda tedavi sonrası yaşam süresi ile ilişkili çok sayıda faktör vardır (98). Biz de çalışmamızda cinsiyet,

yaş, VKİ, ASA skoru, neoadjuvan tedavi, cerrahi sınır, gastrektomi tipi, TNM evresi, operasyon süresi, çıkarılan lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodu, kan transfüzyonu, vasküler invazyon, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, postoperatif komplikasyon varlığı ve TLO gibi prognostik faktörlerin retrospektif analizini yaparak sağkalıma ve komplikasyon gelişmesine etkilerini inceledik.

Radikal gastrektomi hala en etkili tedavi yöntemidir. Radikal gastrektomi uygulanan hastalarda medyan sağkalım yaklaşık 24 ay ve 5 yıllık genel sağkalım oranı yaklaşık % 20-30'dur (99). Benzer şekilde bizim çalışmamızda medyan sağkalım 23 ay ve 5 yıllık sağkalım %23'tü.

TNM evresi, mide kanserinde en önemli prognostik faktördür. Yapılan sağkalım analiz çalışmalarında ilerlemiş tümör evresimide kanserinde kötü prognoz ile ilişkilidir (100). Siewert ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada da TNM evresinin mide kanserinde prognozda bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (95). Yine Pacelli ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada kanser evresi ile prognoz değerlendirilmiş ve ileri evrede prognoz daha kötü olduğu sonucuna varılmıştır (101). Çalışmamızda da literatür ile benzer şekilde ileri evrede sağkalımın azaldığı görüldü.

Hasta yaşının mide kanserli hastalarda önemli bir prognostik faktör olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Yaşlı hastalarda zayıf immünite, malnutrisyon ve saptanamayan mikrometastazlar nedeniyle sağkalımın kısa olduğu bildirilmiştir (102). Ancak yaş ile sağkalım arasında ilişkinin olmadığını gösteren yayınlarda bulunmaktadır (103). Literatüre baktığımızda Gaito ve ark.'nın küratif rezeksiyon yapılan mide kanserli hastalarda retrospektif çok değişkenli analizinde yaşın bağımsız bir prognostik faktör olduğu belirtilmiştir (104). Bilici ve ark. çalışmalarında yaş 2 gruba ayırarak değerlendirmişlerdir. Buna göre 60 yaş altındaki hastaların prognozu, 60 ve üstü yaşlı olan hastalardan daha iyi olarak bulunmuştur (100). Bizim çalışmamızda da bu çalışmalara benzer olarak ileri yaşlarda mide kanserine yakalanmak prognozu olumsuz etkilemektedir ve yaş sağkalım için bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir.

Mide kanseri prognozunda cinsiyetin önemi ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Park ve ark. küratif rezeksiyon yapılan mide kanseri hastaları ile yaptıkları çalışmada, cinsiyetin prognoz açısından önemsiz olduğunu belirtmişlerdir (105). Bilici

ve ark. da yaptıkları retrospektif çalışmada, radikal rezeksiyon yapılan hastalarda, çok değişkenli analizlerde, cinsiyetin prognoz için öneminin olmadığını göstermişlerdir. Çalışmamızla benzer şekilde yine bu çalışmada perinöral invazyonun varlığı, kötü prognostik faktör olarak gösterilmiştir (100). Bu araştırmalardaki sonuçlar bizim çalışmamızdaki, cinsiyetin prognoz üzerinde etkisi olmadığıyla benzerdir.

Distal mide kanseri oranı proksimal mide kanserine oranla daha fazla izlenmektedir. Proksimal mide kanserinin distal mide kanserinin biyolojik davranışından farklı olduğu göz önüne alınarak yapılan çalışmalarda aralarında prognostik açıdan bir fark olmadığı gösterilmiştir (106). Bizim çalışmamızda da distal mide kanseri oranı daha fazla idi ve sağkalım ile arasında ilişki yoktu.

Lenf nodu metastazı da önemli prognostik kriterlerdendir (107). AJCC' ye göre, mide kanserinde en önemli prognostik faktör metastatik lenf nodunun sayısıdır. Huang ve ark'nın retrospektif analizinde yeterli sayıda rezeke edilen toplam lenf nodu varlığında, metastatik lenf nodu sayısındaki düşük düzeyin sağ kalımı arttırdığını saptamıştır (108). Çok merkezli bir çalışmada ileri evre gastrik kanserli olgular retrospektif olarak taranmış ve lenf nodu metastazı < 10 olanlarda prognoz daha iyi olduğu görülmüştür (109). Siewert ve ark'nın çalışmasında artmış lenf nodu tutulumunun ( $\geq$ %20) kötü prognostik faktör olduğu, bu nedenle genişletilmiş lenf nodu rezeksiyonu ile çıkartılan metastatik lenf nodu sayısının artacağı ve bu sayede sağkalımın artırılabilceği vurgulanmıştır (95). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak, toplam çıkarılan lenf nodu sayısının fazla olması ve patolojik lenf nodusayısının az olması sağkalımı artırmaktadır ve bağımsız prognostik faktörler olarak bulunmuştur. Lin ve ark'nın yaptığı çalışmada, çalışmamızla benzer şekilde çıkarılan lenf nodu sayısının 15'ten az olan hastalarda daha düşük sağkalım görüldü ve çıkarılan lenf nod sayısının az olması bağımsız risk faktörü olarak bulundu (110). Genişletilmiş cerrahi diseksiyonun daha fazla lenf nodunun çıkarılması anlamına geldiği varsayımından hareketle bazı otörler çıkarılmış lenf nodu sayısının arttırılmasının daha iyi bir hastalık kontrolü sağladığını düşünmektedirler (111).

Mide kanseri cerrahisinde önemli noktalardan biri de midenin ne kadarının çıkarılacağıdır. Rutin olarak total gastrektomi yapılmasını önerenler olmakla birlikte, total gastrektominin morbiditeyi arttırdığını, fakat sağkalıma etki etmediğini belirten

çalışmalar da vardır (112,113). Ancak, olguya göre uygun cerrahi girişimin seçilmesi halinde gastrektomi tipinin sağkalım üzerinde belirleyici olmadığı da belirtilmektedir (114). Çalışmamızda da %75.3 hastaya total gastrektomi ameliyatı uygulanmıştır, yapılan ameliyata göre sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Duraker ve ark.'nın (115) ve Scartozzi ve ark.'nın (116) yaptıkları küratif rezeksiyon sonrası yapılan retrospektif çalışmalarında perinöral invazyon insidansının sağ kalım üzerine önemli etkisi olduğunu belirtmişlerdir. Yalçın ve ark. Evre 1-3 mide kanserinde yaptıkları çalışmada, lenfovasküler invazyon ve perivasküler invazyon varlığı ile daha kötü sağkalıma arasında ilişki bulmuşlardır (117). Çalışmamız literatürle uyumlu olup perinöral invazyon ve lenfovasküler invazyon varlığına göre sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

Birçok kanserde olduğu gibi mide kanserinde de hastalığın seyrini tanı anında öngörmek tedavi stratejisini belirlemede önemli yer tutmaktadır. Son yıllarda tam kan sayımı parametreleriyle kanserler arasında prognoz açısından ilişki olabileceği konusunda birçok çalışma yapılmıştır. Biz de çalışmamızda hastaların tanı anındaki TLO değerlerinin sağkalım ile olan ilişkisini değerlendirdik.

Kanserin gelişmesi ve ilerlemesinde inflamasyon kritik ve temel süreçtir (2). Ayrıca kanser hücrelerine verilen inflamatuvar cevap kanser progresyonuyla ilişkilidir. İnflamatuvar reaksiyon, tümörden zarar görmüş dokuların yenilenmesinde ve tümör mikroçevresinde kritik öneme sahiptir. İnflamatuvar hücreler; hücre proliferasyonu, anjiogenez, invazyon, migrasyon ve metastazdan sorumludur. Dolayısıyla inflamasyon kanser gelişiminde ve progresyonunda çok önemli bir rol oynamaktadır (3). Trombositler kanser progresyonu üzerine etkilerini daha çok inflamatuvar olayın gelişimini başlatarak ve kolaylaştırarak sağlamaktadır. Trombositler tümör gelişimini salgıladığı birçok sitokinlerle desteklemektedir. Bunlardan bir tanesi VEGF'dir. Dolaşımdaki trombosit sayısı ile VEGF seviyesi direkt paralellik göstermektedir (118).

Trombosit ve lenfosit sayılarını içeren TLO, sistemik inflamasyon ve immün durumun temsili bir indeksidir (119,120). TLO'nun tümör gelişiminin farklı aşamalarıyla, kemoterapötik yanıt ve mide kanseri hastalarının prognostik

sağkalım sonuçları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (121,122). Mekanizmaların belirsizliği sürmektedir.

Trombosit lenfosit oranı gibi sistemik inflamatuvar yanıt ile ilgili hücrelerin bazı indeksleri, mide kanseri dahil çeşitli kanserlerin sağkalım ve nüksünü tahmin etmek için kullanılmıştır (123,124). TLO'nun mide kanserinin prognozunda kullanımıyla ilgili çeşitli çalışmalar yapılmış ancak tartışmalı sonuçlar bildirilmiştir. Örneğin Kim ve ark. artmış TLO'nun kötü genel sağkalımı öngördüğünü bildirmişler (125). Fakat bazı çalışmalarda da TLO'nun prognostik değeri tespit edilmemiştir (126,127).

Bazı çalışmalarda preoperatif hesaplanan TLO'nun, operabl mide kanserinde bağımsız bir prognostik faktör olduğu belirtilmiştir (128,129). Biz çalışmamızda yüksek TLO ile kötü sağkalım arasında anlamlı ilişki bulmamıza rağmen, TLO sağkalım için bağımsız risk faktörü değildi (130). çalışmamızla benzer şekilde TLO ile sağkalımın önemli ölçüde ilişkili olduğunu, ancak bağımsız bir risk faktörü olmadığını bulmuşlardır.

Çalışmamızda TLO için %65.6 sensitivite ve %46.9 spesifite ile cut-off değeri 142.7 olarak hesaplandı. Okuyucu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada mide kanseri hastalarında TLO için cut-off değeri 184 için sensitivite %62, spesifite %51.6 olarak hesaplanmıştır (131).

Zhao ve ark. TLO için cut off değeri 143.4 almış, metastatik mide kanserinde yüksek TLO'nun düşük sağkalımla ilişkili olduğunu, ancak cox regresyon analizinde bağımsız risk faktörü olmadığını bulmuşlardır (132). Benzer şekilde Zhang ve ark.ın yaptıkları çalışmada TLO için 172 cut-off değeri alınmış ve TLO değeri yüksek olan grupta sağkalım daha düşük bulunmuştur, çok değişkenli cox regresyon analizinde TLO anlamlı bulunmamıştır (133). Bu sonuçlar çalışmamızla benzerdir.

Zhang X. ve ark.'ın 49 çalışmayı içeren metanaliz çalışmasında, cut-off değerlerideğişmekle birlikte, tedavi öncesi yüksek TLO'nun (150 üstü) düşük sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir (134).

Azalmış lenfosit sayısı veya artmış trombosit sayısı tek başına sistemik inflamasyon cevabını ve tümör sürecini yansıtmayabilir. Bu yüzden trombosit ve lenfosit sayılarını birleştiren TLO, lenfositopeni ve trombositoz bilgilerini daha iyi

yansıtabilir ve mide kanserinde TLO, sağkalım için önemli bir öngörücü biyobelirteç olabilir. Rutin laboratuvar testlerinden elde edilen TLO değerlerinin, mide kanseri hastalarında klinik önemi tahmin etmek için basit, uygulanabilir, ucuz ve kullanışlı bir parametre olarak kullanılabilmesi sonucuna varıldı. Sonuçlar klinik uygulamada daha geniş çaplı çalışmalarda doğrulanmalıdır.

Çalışmamızı kısıtlayan en önemli faktörler, retrospektif olması ve hasta sayısının az olmasıydı. Ayrıca 3 ve 5 yıllık sağkalım ile ilişkili faktörler hasta sayısı azlığı nedeniyle detaylı incelenememiştir. Ek olarak uygulanan cerrahi prosedür standart olsa da adjuvan kemoradyoterapiler standardize edilememiştir. Bu açıdan, daha fazla sayıda daha homojen hastanın dahil edildiği, alt grup analizlerinin yapıldığı, prospektif ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

## SONUÇLAR

1. Hastalar postoperatif komplikasyon görülme durumuna göre 2 gruba ayrıldığında, komplikasyon olan grupta toplam çıkarılan lenf nodu sayısı daha az, lenfovasküler invazyon oranı daha fazlaydı. Gruplar arasında hemogram parametreleri açısından anlamlı fark yoktu.

2. Hastalar TLO cut-off değeri 142.7'ye göre gruplandırıldığında; TLO yüksek olan grupta genel sağkalım oranı daha azdı.

3. Tek değişkenli analiz sonuçlarına göre; yaş, ASA skoru, TNM evresi, toplam çıkarılan LN sayısı, patolojik LN sayısı, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon ve TLO değerleri ile sağkalım arasında anlamlı ilişki vardı.

4. Çok değişkenli analiz sonuçlarına göre; yaş, toplam çıkarılan LN sayısı ve patolojik LN sayısı sağkalım için bağımsız risk faktörleri olarak bulundu.

5. Çalışmamız radikal cerrahi ile eksize edilen lenf nodu sayısının fazlalığı ile sağkalımın iyileştirilebileceğini gösterdi.

6. Mide kanserinde komplikasyon oranlarının yüksek olduğu ancak bunun önceden belirlenmesinin mümkün olmadığı saptandı.

7. Çalışmamıza göre mide kanserinde TLO, sağkalım için önemli bir öngörücü biyobelirteç olabilir.

## KAYNAKLAR

1. Palmela C, Velho S, Agostinho L, Branco F, Santos M, Santos M.P. et al. Body composition as a prognostic factor of neoadjuvant chemotherapy toxicity and outcome in patients with locally advanced gastric cancer. *J Gastric Cancer* 2017;17(1):74-87.
2. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: Back to Virchow? *Lancet* 2001;357(9255):539-45.
3. Ikeda M, Furukawa H, Imamura H, Shimizu J, Ishida H, Masutani S, et al. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2002;9(3):287-91.
4. An X, Ding PR, Li YH, Wang FH, Shi YX, Wang ZQ, et al. Elevated neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in advanced pancreatic cancer. *Biomarkers* 2010;15(6):516-22.
5. Cihan YB, Ozturk A, Mutlu H. Relationship between prognosis and neutrophil: lymphocyte and platelet: lymphocyte ratios in patients with malignant pleural mesotheliomas. *Asian Pac Cancer Prew* 2014;15(5)2061-7.
6. Williams, P, Bannister LH, Berry MM, Collins P, Dyson M, Dussek JE et al., Gray's Anatomy. In: Collins P. Embryology and Development. ThirtyEighth Edition ed. 1995, New York: Churcill Livingstone Inc.- Persaud, K.M.a.T., The Developing Human (Clinically Oriented Embryology). In: The Digestive System. Sixth Edition ed. 1998: WB Saunders Company.
7. Kitagawa, Y. and D.T. Dempsey, Mide, in Schwartz Cerrahinin İlkeleri, F.C. Brunicardi, Editor. 2016, Güneş Tıp Kitabevleri. p. 1035-1098.
8. Gülçelik M. Ali, Güven Erhan, Sabiston Cerrahi Modern Cerrahi Pratiğın Biyolojik Temeli, 2. cilt, p. 1188-1189-1190.
9. Arıncı, K. and A. Elhan. Anatomi, 1. Cilt, Güneş Kitabevi, ISBN. 2006.
10. Association, J.G.C., Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer* (2011) 14:101–112.
11. Zuidema. Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, 4 th Ed, Vol:2, 1996.
12. Rosia J. Ackerman's surgical Pathology. 9th Ed. New York: Mosby; 2004. p 616-620.
13. Fawcett DW. A Textbook of Histology. 12 th ed. New York: Chapman&Hall; 1994. p. 599-615.
14. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6)394–424.

15. Chen Y, Liu L, Wang X, Wang J, Yan Z, Cheng J et al. Body mass index and risk of gastric cancer: a meta-analysis of a population with more than ten million from 24 prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22(8):1395-1408.
16. Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR, et al. Effects of Testosterone Treatment in Older Men. *N Engl J Med* 2016;374(7):611-624.
17. CRC (cancer research campaign). *Cancer Stats mortality –UK*. London 1999.
18. Wagner S, Beil W, Westermann J, Logan RP, Bock CT, Trautwein C et al. Regulation of gastric epithelial cell growth by helicobacter pylori. *Gastroenterology* 1997; 113(6): 1836-47.
19. Rosai J. *Rosai and Ackerman's surgical pathology: Elsevier Health Sciences*; 2011.
20. Krstić M, Katić V. Histological, mucinohistochemical and immunohistochemical features of gastric signet ring cell carcinoma. *Vojnosanit Pregl*. 2008;65(11):835-8.
21. Gilbertsen VA. Results of treatment of stomach cancer. An appraisal of efforts for more extensive surgery and a report of 1,983 cases. *Cancer*. 1969;23(6):1305-8.
22. Tarver T. *Cancer Facts & Figures 2012*. American Cancer Society (ACS) Atlanta, GA: American Cancer Society, 2012. 66 p., pdf. Available from. Taylor & Francis; 2012.
23. Imai T, Murayama H. Time trend in the prevalence of intestinal metaplasia in Japan. *Cancer*. 1983;52(2):353–61.
24. Genta RM. Acid suppression and gastric atrophy: sifting fact from fiction. *Gut*. 1998;43 Suppl 1:S35-8.
25. Yakirevich E, Resnick MB. Pathology of gastric cancer and its precursor lesions. *Gastroenterol Clin North Am*. 2013;42(2):261-84.
26. Kokkola A, Sjöblom S-M, Haapiainen R, Sipponen P, Puolakkainen P, Järvinen H. The risk of gastric carcinoma and carcinoid tumours in patients with pernicious anaemia: a prospective follow-up study. *Scand J Gastroenterol*. 1998;33(1):88-92.
27. Komorowski RA, Caya JG. Hyperplastic Gastropathy: Clinicopathologic Correlation. *Am J Surg Pathol*. 1991;15(6):577- 85.
28. Orłowska J, Jarosz D, Pachlewski J, Butruk E. Malignant transformation of benign epithelial gastric polyps. *AmJ Gastroenterol*. 1995;90(12):2152-9.
29. Morais DJ, Yamanaka A, Zeitune JMR, Andreollo NA. Gastric polyps: a retrospective analysis of 26,000 digestive endoscopies. *Arq Gastroenterolo*. 2007;44(1):14-7.
30. von Holstein CS. Long-term prognosis after partial gastrectomy for gastroduodenal ulcer. *World J S*. 2000;24(3):307-14.

31. Caygill CJ, Kirkham J, Hill M, Northfield T. Mortality from gastric cancer following gastric surgery for peptic ulcer. *The Lancet*. 1986;1(8487):929-31.
32. Meister H, Holubarsch C, Haferkamp O, Schlag P, Herfarth C. Gastritis, Intestinal Metaplasia and Dysplasia Versus. Benign Ulcer in Stomach and Duodenum and Gastric Carcinoma-A Histotopographical Study. *Pathol Res Pract*. 1979;164(3):259-69.
33. Rubesin SE, Furth EE. Precursors of Gastric Carcinoma: A Critical Review with a Brief Description of Early (Curable) Gastric Cancer. *Radiology*. 1995;196(1):256.
34. Hansson L-E, Nyrén O, Hsing AW, Bergström R, Josefsson S, Chow W-H, et al. The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. *N Engl J Med*. 1996;335(4):242-9.
35. Arif M, Syed S. Association of *Helicobacter pylori* with carcinoma of stomach. *J Pac Med Assoc*. 2007;57(7):337-41.
36. Ruge M, Farinati F, Baffa R, Sonogo F, Di Mario F, Leandro G, et al. Gastric epithelial dysplasia in the natural history of gastric cancer: a multicenter prospective follow-up study. *Gastroenterology*. 1994;107(5):1288-96.
37. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process—first American Cancer Society award lecture on cancer epidemiology and prevention. *Cancer Res*. 1992;52(24):6735-40.
38. Berlth F, Bollschweiler E, Drebber U, Hoelscher AH, Moenig S. Pathohistological classification systems in gastric cancer: diagnostic relevance and prognostic value. *World J Gastroenterol*. 2014;20(19):5679-84.
39. Yasui W, Oue N, Kuniyasu H, Ito R, Tahara E, Yokozaki H. Molecular diagnosis of gastric cancer: present and future. *Gastric Cancer*. 2001;4(3):113-21.
40. Ashktorab H, Ahmed A, Littleton G, Wang XW, Allen CR, Tackey R, et al. p53 and p14 increase sensitivity of gastric cells to *H. pylori*-induced apoptosis. *Dig Dig Sci*. 2003;48(7):1284-91.
41. Leung WK, Yu J, Chan FK, To KF, Chan MW, Ebert M, et al. Expression of trefoil peptides (TFF1, TFF2, and TFF3) in gastric carcinomas, intestinal metaplasia, and non-neoplastic gastric tissues. *The J Pathol*. 2002;197(5):582-8.
42. Leal MF, Lima EM, Silva PNO, Assumpção PP, Calcagno DQ, Payão SLM, et al. Promoter hypermethylation of CDH1, FHIT, MTAP and PLAGL1 in gastric adenocarcinoma in individuals from Northern Brazil. *World J Gastroenterol*. 2007;13(18):2568-74.
43. Maconi G, Manes G, Porro GB. Role of symptoms in diagnosis and outcome of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2008;14(8):1149-55.

44. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(6):1471–4.
45. Feig B W, Berger D H, Fuhrman G M, editors. *The M. D. Anderson Surgical Oncology Handbook*. 4th Ed. Texas: LippincottWilliams&Wilkins, 2006 pp: 205-36.
46. Halvorsen RA, Yee J, McCormick VD. Diagnosis and staging of gastric cancer. *Semin Oncol*. 1996;23(3):325-35.
47. Lai IR, Lee WJ, Huang MT, Lin HH. Comparison of serum CA72-4, CEA, TPA, CA19- 9 and CA125 levels in gastric cancer patients and correlation with recurrence. *Hepato-gastroenterology*. 2002;49(46):1157-160.
48. Mihmanli M, Dilege E, Demir U, Coskun H, Eroglu T, Uysalol MD. The use of tumor markers as predictors of prognosis in gastric cancer. *Hepatogastroenterology*. 2004;51(59):1544-7.
49. Bagaria B., Sood S., Sharma R., Lalwani S. Comparative study of CEA and CA19-9 in esophageal, gastric and colon cancers individually and in combination (ROC curve analysis). *Cancer Biol Med* 2013; 10(3):148-57.
50. Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Prz Gastroenterol* 2019;14(1):26-38.
51. Stage, I., *Gastric Cancer Treatment (PDQ®)*. IIB. 4(0): p. M0.
52. Gastric cancer. *NCCN clinical practice guidelines in oncology*. Version 2.2018.
53. Stomach. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 117-26.
54. Sano T, Sasako M, Mizusawa J, Yamamoto S, Katai H, Yoshikawa T. Stomach Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group: randomized controlled trial to evaluate splenectomy in total gastrectomy for proximal gastric carcinoma. *Ann Surg*. 2017;265(2):277–83.
55. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition)
56. Shitara K, Takashima A, Fujitani K, Koeda K, Hara H, Nakayama N. Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric cancer (ABSOLUTE): an open-label, randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:277–87.
57. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med*. 2007;357(18):1810–20.
58. Yoshida K, Kodaera Y, Kochi M, Ichikawa W, Kakaji Y, Sano T. Addition of docetaxel to oral fluoropyrimidine improves efficacy in patient with Stage III gastric cancer: Interim analysis of JACCRO GC-07, a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2019;37(15):1296–304.

59. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, Chung HC, Park YK, Lee KH. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379:315–21.
60. Braley SC, Nguyen NT, Wolfe BM. Late gastrointestinal hemorrhage after gastric bypass. *Obes Surg*. 2002; 12(3): 404-7.
61. Hom S, Sarr MG, Kelly KA, Hench V. Postoperative gastric atony after vagotomy for obstructing peptic ulcer. *Am J Surg* 1989; 157(3):282-6.
62. Soybel DI, Rinner MJ. Complications following gastric operations. In: Rinner MJ, Schwartz SI, Ellis H, eds. *Maingot's Abdominal Operations*. 1997.
63. Mackie CR, Jenkins SA, Hartley MN. Treatment of severe post vagotomy/ postgastrectomy symptoms with somatostatin analogue octreotide. *Br J Surg* 1991; 78(11):1338-43.
64. Vogel SB, Hocking MP, Woodward ER. Clinical and radionuclide evaluation of Roux-Y diversion for post- gastrectomy dumping. *Am J Surg* 1988; 155(1):57-62.
65. Lee KD, Liu TW, Wu CW, Tiu CM, Liu JM, Chung TR. Non- surgical treatment for afferent loop syndrome in recurrent gastric cancer complicated by peritoneal carcinomatosis: percutaneous transhepatic duodenal drainage followed by 24- hour infusion of high- dose fluorouracil and leucovorin. *Ann Oncol*. 2002; 13(7):1151-5.
66. Gustavsson S, Ilstrup DM, Morrison P, Kelly KA. Roux-Y stasis syndrome after gastrectomy. *Am J Surg* 1988; 155(3): 490-4.
67. Adachi Y, Oshiro T, Mori M, Sugimachi K. Tumor Size as a Simple Prognostic Indicator for Gastric Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1997;4(2):1377-40.
68. Bueno S, Marcilla G, Flores P, Abad JM, Vicente R, Aranda F. Prognostic Factors in a Series of 297 Patients With Gastric Adenocarcinoma Undergoing Surgical Resection. *Br J Surg*. 1998;85(2):255-60.
69. Maehara Y, Watanabe A, Kakeji Y, Emi Y, Moriguchi S, Anai H, et al. Prognosis for surgically treated gastric cancer patients is poorer for women than men in all patients under age 50. *Br J Cancer*. 1992;65(3):417-20.
70. Sanchez BF, Garcia M, Perez FD, Perez JM, Vicente R, Aranda F. Prognostic factors in a series of 297 patients with gastric adenocarcinoma undergoing surgical resection. *Br J Surg* 1998;85(2):255-60.
71. Kabat GC, Ng SK, Wynder EL. Tobacco, alcohol intake, and diet in relation to adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Cancer causes & control*. 1993;4(2):123-32.
72. Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyrén O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 1999;340(11):825-31.

73. Harrison JD, Fielding J. Prognostic Factors for Gastric Cancer influencing Clinical Practice. *World J Surg* 1995;19(4):496-500.
74. Kajiyama Y, Tsurumaru M, Udagawa H, Tsutsumi K, Kinoshita Y, Ueno M. Prognostic factors in adenocarcinoma of the gastric cardia: Pathologic stage analysis and multivariate regression analysis. *J Clin Oncol* 1997;15(5):2015-2021.
75. Miettinen M, Blay JY, Sobin LH. Mesenchymal tumors of the stomach. In: Hamilton RS, Aaltonen LA. WHO classification tumors of the digestive system. Lyon: IARC Press 2000;62-66.
76. 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.* 2001;22(6B):3673-7.
77. Inoue K, Nakane Y, Michiura T, Nakai K, Liyama H, Sato M. Histopathological grading does not affect survival after RO surgery for gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2002;28(6):633-36.
78. Woo LS, Kim DY, Kim YJ, Kim KS. Clinicopathologic features of mucinous gastric carcinoma. *Dig Surg.* 2002;19(4):286-90.
79. Samson PS, Escovidal LA, Yrastorza S, Veneracion Y, Nerves MY. Re-study of Gastric Cancer: Analysis of Outcome. *World J Surg* 2002;26(4):428-33.
80. Maehara Y, Oshiro T, Baba H, Ohno S, Kohnoe S, Sugimachi K. Lymphatic invasion and potential for tumor growth and metastasis in patients with gastric cancer. *Surgery* 1995;117(4):380-5.
81. Shen KH, Wu CW, Lo SS, Hsieh MC, Hsia CY, Chiang SC. Factors Correlated With Number of Metastatic Lymph Nodes in Gastric Cancer. *Am J Gastroenterol* 1999;94(1):104-8.
82. Bando E, Yonemura Y, Taniguchi K, Fushida S, Fujimura T, Miwa K. Outcome of Ratio of Lymph Node Metastasis in Gastric Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2002;9(8):775-84.
83. Bozzetti F. Principles of Surgery Radicality in the Treatment of Gastric Cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2001;10(4):833-54.
84. Wu CY, Chen JT, Chen GH, Yeh HZ. Lymph Node Metastasis in Early Gastric Cancer: a Clinicopathological Analysis. *Hepatogastroenterology* 2002;49(47):1465-8.
85. Bonaventura A, Liberale L, Carbone F, Vecchié A, Bonomi A, Scopinaro N, et al. Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with long-term T2D remission after metabolic surgery. *Acta Diabetol.* 2019;56(7):741-48.
86. Gungor T, Kanat-Pektas M, Sucak A, Mollamahmutoglu L. The role of thrombocytosis in prognostic evaluation of epithelial ovarian tumors. *Arch Gynecol Obstet*, 2009; 279(1):53–6.

87. Brown KM, Domin C, Aranha GV, Yong S, Shoup M. Increased preoperative platelet count is associated with decreased survival after resection for adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Surg.* 2005; 189(3): 278-82.
88. Tavares-Murta BM, Mendonca MAO, Duarte NL, Silva J, Mutao TS, Garcia CB. Systemic leukocyte alterations are associated with invasive uterine cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer,* 2010; 20(7):1154-9.
89. Smith RA, Bosonnet L, Raraty M, Sutton R, Neoptolemos JP, Campbell F. Preoperative platelet-lymphocyte ratio is an independent significant prognostic marker in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am J Surg.* 2009;197(4):466-72.
90. Kwon HC, Kim SH, Oh SY, Lee S, Lee JH, Choi HJ. Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio in patients with operable colorectal cancer. *Biomarkers.* 2012;17(3):216–222.
91. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts – rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy,* 2001; 102(1):5–14.
92. Hefler LA, Concin N, Hofstetter G, Marth C, Mustea A, Sehauil J. Serum C-reactive protein as independent prognostic variable in patients with ovarian cancer. *Clin Cancer Res,* 2008; 14(3):710–4.
93. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* 2009;250(2):187-96.
94. Wu CH, LoSS, Shen KH, Hsieh MC, Chen JH, Chiang JH. Incidence and Factors associated with Recurrence patterns After Intended Curative surgery for Gastric Cancer, *World J Surg,* 2003;27(2):157.
95. Siewert JR, Boettcher K, Stein HJ, Roder JD. Relevant prognostic factors in gastric cancer. Ten-year results of the German gastric cancer study. *Ann Surg.* 1998; 228(4):449-61.
96. Inaoka K, Kanda M, Uda H, Tanaka Y, Tanaka C, Kobayashi D, et al. Clinical utility of the platelet-lymphocyte ratio as a predictor of postoperative complications after radical gastrectomy for clinical T2–4 gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2017;23(14):2519–26
97. Yuan P, Wu Z, Li Z, Bu Z, Wu A, Wu X. Impact of postoperative major complications on long-term survival after radical resection of gastric cancer. *BMC Cancer.* 2019; 19(1):833.
98. Costa ML, Ribeiro K, Machado M, Costa A, Montagnini A. Prognostic Score in Gastric Cancer: The importance of a Conjoint Analysis of Clinical, pathologic and therapeutic factors, *Ann Surg Oncol.* 2006;13(6):843-50.

99. Russell MC, Hsu C, Mansfield PF. Primary gastric malignancies. In: Barry W, Feig MD, Denise C, Ching MD, editors. The MD Anderson surgical oncology handbook. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. p. 270–322
100. Bilici A, Seker M, Ustaalioglu BBO, Kefeli U, Yildirim E, Yavuzer D. Prognostic significance of perineural invasion in patients with gastric cancer who underwent curative resection. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(8): 2037–44.
101. Pacelli F, Papa V, Caprino Pi Bossola M, Doglietto GB. Proximal compared with distal gastric cancer: multivariate analysis of prognostic factors. *Am. Surg*; 2001; 67(7): 697-703.
102. Baba H, Maehara Y, Takeuchi H, Inutsuka S, Okuyama T, Adachi Y. Effect of lymph node dissection on the prognosis in patients with node-negative early gastric cancer. *Surgery* 1995; 117(2): 165-9.
103. Adachi Y, Ogawa Y, Sasaki Y, Yukaya H, Mori M, Sugimachi K. A clinicopathologic study of gastric carcinoma with reference to age of patients. *J Clin Gastroenterol* 1994; 18(4): 287-90.
104. Gaito H, Osaki T, Murakami D, Sakamoto T, Kanaji S, Tatabe S. Effect of age prognosis in patients with gastric 131 cancer. *ANZ J Surg.* 2006;76(6):458-61.
- 105) Park JM, Ryu WS, Kim JH, Park SS, Kim SJ, Kim CS. Prognostic factors for advanced gastric cancer: stage- stratified analysis of patients who underwent curative resection. *Cancer Res Treat* 2006; 38(1):13- 8.
106. Piso P, Werner U, Lang H, Mirena P, Klempnauer J. Proximal versus distal gastric carcinoma-- what are the differences? *Ann Surg Oncol* 2000; 7(7): 520-5.
107. Michelassi F, Takanishi DM, Pantalone D, Hart J, Chappell R, Block GE. Analysis of clinicopathologic Prognostic Features in Patients With Gastric Adenocarcinoma, *Surgery* 1994; 116(4): 804-9.
108. Huang CM, Lin BJ, Lu HS, Zhang XF, Li P, Xie JW. et al, Prognostic Impact of Metastatic LymphNode Ratio in Advanced Gastric Cancer From Cardia and Fundus *Gastroenterol.* 2008; 14(27):4383-8.
109. Saito H, Fukumoto Y, Osaki T, Fukuda K, Tatebe S, Tsijunati S. Prognostic Significance of level and number lymph node metastasis in patients with gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(5):1688-93.
110. Lin WL, Sun JL, Chang SC, Wu PH, Huanh WT, Tsao CJ. Factors Predicting Survival of Patients with Gastric Cancer. *Asian Pac C Cancer Prev.* 2014; 15(4):5835-8.
111. Crew KD. and Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol*, 2006. 12(3): p. 354-62.

112. Lee HK, Yang HK, Kim WH, Lee Ku, Choe KJ, Kim JP. Influence of the number of lymph nodes examined on staging of gastric cancer. *Br J Surg.*2001;88(10), 1408-12.
113. İlhan E, Ureyen O. A Comparison of Subtotal Gastrectomy and Total Gastrectomy for Distal Gastric Cancer. *Indian Journal of Surgery.* 2019; 81(1)70-6.
114. Patel, S.H. and D.A. Kooby, Gastric adenocarcinoma surgery and adjuvant therapy. *Surg Clin North Am,* 2011. 91(5): 1039-77.
115. Duraker M, Şişman S, Can G.The significance of perineural invasion as a prognostic factor in patients with gastric carcinoma. *Surg Today.*2003; 33(2): 95-100
116. Scartozzi M, Galizia E,Verdecchial L. Berardi R, Graziano F, Catalano V. Lymphatic, blood vessel and perineural invasion identifies early-stage high-risk radically resected gastric cancer patients. *Br J Cancer.*2006 ;95(4):445-9.
117. Müsri YF, Bilici AE, Eryılmaz KM , Müsri ÖC, Tazegül G , Işık S. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2020;46 (2) 203-8.
118. Benoy I, Salgado R, Colpaert C, Weytjens R, Vermeulen PB, Dirix LY. Serum interleukin 6, plasma VEGF, serum VEGF, and VEGF platelet load in breast cancer patients. *Clin Breast Cancer* 2002;2(4):311-5.
119. Shoda K, Komatsu S, Ichikawa D, Kosuga T, Okamoto K, Arita T.[Thrombocytosis associated with poor prognosis in patients with gastric cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2015; 42(12):1980–2.
120. Chen Y, Zhang L, Liu WX, Liu XY. Prognostic significance of preoperative anemia, leukocytosis and thrombocytosis in chinese women with epithelial ovarian cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(3):933–9.
121. Zhou X, Xu L, Huang Z, Zhang L, Zhang H, Zhu W. The hematologic markers as prognostic factors in patients with resectable gastric cancer. *Cancer Biomark.* 2016;17(3):359–67 .
122. Messager M, Neofytou K, Chaudry MA, Allum WH. Prognostic impact of preoperative platelets to lymphocytes ratio (PLR) on survival for oesophageal and junctional carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy: a retrospective monocentric study on 153 patients. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(10):1316–23
123. Deng Q, He B, Liu X, Yue J, Ying H, Pan Y. Prognostic value of pre-operative inflammatory response biomarkers in gastric cancer patients and the construction of a predictive model. *J Transl Med.* 2015;13:66.
124. Li S, Lan X, Gao H, Li Z, Chen L, Wang W. Systemic inflammation response index (SIRI), cancer stem cells and survival of localised gastric adenocarcinoma after curative resection. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2017;143(12):2455–68.

125. Kim EY, Lee JW, Yoo HM, Park CH, Song KY. The platelet-to-lymphocyte ratio versus neutrophil-to-lymphocyte ratio: which is better as a prognostic factor in gastric cancer? *Ann Surg Oncol.* 2015;22(13):4363–70.
126. Wang DS, Ren C, Qiu MZ, Luo HY, Wang ZQ, Zhang DS. Comparison of the prognostic value of various preoperative inflammation-based factors in patients with stage III gastric cancer. *Tumour Biol.* 2012;33(3):749–56.
127. Aliustaoglu M, Bilici A, Ustaalioglu BB, Konya V, Gucun M, Seker M et al. The effect of peripheral blood values on prognosis of patients with locally advanced gastric cancer before treatment. *Med Oncol.* 2010;27(4): 1060–5.
128. Bambace NM, Holmes CE. The platelet contribution to cancer progression. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 237-249.
129. Wiesner T, Bugl S, Mayer F, Hartmann JT, Kopp HG. Differential changes in platelet VEGF, Tsp, CXCL12 and CXCL4 in patients with metastatic cancer. *Clin Exp Metastasis* 2010; 27: 141- 149
130. Li S, Xu X, Liang D, Tian G, Song S, He Y. Prognostic value of blood neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) in patients with gastric cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2012;36(12):910-5.
131. Okuyucu M, Yücel İ. Mide Kanseri Hastalarında Periferik Kan Sayımı İle Prognoz Arasındaki İlişki. *İst Tıp Fak Derg.* 2020;83(1):49-54.
132. Zhao G, Liu N, Wang S, Guo J, Song X, Qi Y. Prognostic significance of the neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio in patients with metastatic gastric cancer. *Medicine* (2020) 99:10.
133. Zhang Y, Lu J, Du Y, Freng CX, Wang LQ, Chen MB. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in gastric cancer. *Medicine* (2018) 97:12.
134. Zhang X, Zhao W, Yu Y, Qi X, Song L, Zhang C. Clinicopathological and prognostic significance of platelet-lymphocyte ratio (PLR) in gastric cancer: an updated meta-analysis. *World J Surg Oncol* (2020) 18(1):191.