

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI  
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU  
İZMİR KUZEY KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ  
GENEL SEKRETERLİĞİ  
TEPECİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ



PREOPERATİF NÖTROFİL LENFOSİT ORANININ MİDE TÜMÖRLERİNİN  
EVRELERİNİN TESPİTİNDEKİ PREDİKTİF DEĞERİ

UZMANLIK TEZİ

DR.AZAD GAZİ ŞAHİN

TEZ DANIŞMANI

PROF.DR.CENGİZ AYDIN

İZMİR-2014

## TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, birçok konuda bana yol gösteren, benden yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Cengiz Aydın'a, Doç. Dr. Fuat İpekçi'ye ve son senemde çalışma fırsatı bulduğum Prof. Dr. Gökhan Akbulut'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tez hazırlanmasının her aşamasında kıymetli vaktini ayırıp yardımcı olan Op. Dr. Mutlu Ünver'e;

Eđitimim boyunca cerrahi bilgi ve becerilerini benimle paylaşan , yetişmemde emeği olan tüm uzmanlarımıza;

Beş yıllık cerrahi eğitimimde beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum birlikte birçok sıkıntıyı paylaştığımız değerli asistan arkadaşlarıma;

Hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen ameliyathane ve servis hemşirelerine, personellerine;

Zor zamanlarımda yanımda olan hiçbir fedakarlıktan çekinmeyen, desteklerini ve sevgilerini benden esirgemeyen anneme, babama, abime ve sevgili eşime teşekkürlerimi sunarım.

Dr Azad Gazi Şahin

İZMİR 2014

## KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AJCC	Amerikan Birleşik Kanser Komitesi
Ark.	Arkadaşları
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CA 19-9	Karbonhidrat Antijeni 19-9
CA 125	Karbonhidrat Antijeni 125
CEA	Karsinoembriyonik Antijen
DNA	Deoksiribonükleik asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EMK	Erken Mide Kanseri
HCl	Hidroklorik asit
H.pilori	Helikobakter pilori
JGL	Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines
JRSGC	Japon Mide Kanseri Araştırma Grubu
KC	Karaciğer
MALT	Mucosa associated lymph tissue
MÖ	Milattan önce
MR	Magnetik Rezonans
N.	Nervus
NCSS	National Council for the Social Studies
NLO	Nötrofil lenfosit oranı
NLR	Neutrophil-lymphocyte ratio
TCSB	Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı
TM	Tümör
TNM	Tümör, nod, metastaz
UICC	Union International Contre Cancere
USG	Ultrason Görüntüleme
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

## ŞEKİL LİSTELERİ

- Şekil 1. Midenin Anatomik Bölgeleri
- Şekil 2. Midenin Arteriyal Anatomisi
- Şekil 3. Midenin Venöz Anatomisi
- Şekil 4. Midenin Lenfatik Drenajının Şematik Görünümü
- Şekil 5. Perigastrik Lenf Bezlerinin Şematik Görünümü
- Şekil 6. Perivaskuler Lenf Bezlerinin Şematik Görünümü
- Şekil 7. Midenin İnnervasyonu
- Şekil 8. Mide Kanserinde Evreye Göre Tedavi Algoritması
- Şekil 9: T Evresine Göre Olguların NLO Düzeylerinin Dağılımı
- Şekil 10: N Evresine Göre Olguların NLO Düzeylerinin Dağılımı
- Şekil 11: Evrelere Göre Olguların NLO Düzeylerinin Dağılımı
- Şekil 12: NLO Düzeylerine Göre Olguların Kümülatif Genel Sağkalım Düzeyleri

## TABLO LİSTELERİ

Tablo 1: Mide Kanseri Etiyolojisinde Rol Oynayan Faktörler

Tablo 2: WHO Histolojik Tümör Tipleri

Tablo 3: TNM Evreleme Sistemine Göre Mide Kanseri Penetrasyon Derecesi

Tablo 4: TNM Evreleme Sistemine Göre Lenf Nodu Tutulumunun Derecelendirilmesi

Tablo 5: TNM Evreleme Sistemine Göre Metastaz Değerlendirmesi

Tablo 6: AJCC 2010 TNM Evreleme Sistemi

Tablo 7: Mide Kanseri Nedeniyle Opere Edilen Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı

Tablo 8: Mide Kanseri Nedeniyle Opere Edilen Hastaların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

Tablo 9: Hastaların Uygulanan Operasyona Göre Dağılımı

Tablo 10: Hastaların Patolojik Tanılarının Differansiyasyon Derecesine Göre Dağılımı

Tablo 11: Rezeksiyon İşlemi Uygulanan Olgularda T Evresine Göre Olguların Dağılımı

Tablo 12: Rezeksiyon işlemi uygulanan olgularda N evresine göre olguların dağılımı

Tablo 13: Opere edilen olgularda M evresine göre olguların dağılımı

Tablo 14: Opere edilen olguların TNM evrelemesine göre dağılımı

Tablo 15: Mide Kanseri Nedeniyle Opere Edilen Hastaların NLO Düzeyleri

Tablo 16: Mide Kanseri Nedeniyle Opere Edilen Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerine Göre NLO Düzeyleri

Tablo 17: Mide Kanseri Nedeniyle Opere Edilen Hastaların Tümör Boyutu(T)-Lenf Nodu Tutulumu (N)-Metastaz Durumu (M) ve Patolojik Evreleri ile NLO Arasındaki İlişki

Tablo 18: T-N-M Evrelerine ve Patolojik Evrelemeye Göre 1-3-5 Yıllık Sağkalım Hızları

Tablo 19: Mide Kanseri Nedeniyle Opere Edilen Hastaların NLO Ölçümlerine Göre Genel Sağkalım Düzeyleri

## ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Nötrofil lenfosit oranı (NLO), inflamatuvar durumun bir göstergesi olup yüksekliği birçok malignitede olumsuz prognostik faktör olarak gösterilmiştir. Bu çalışmada amaç; mide kanserli hastalarda NLO ile tümör saldırganlığını gösteren faktörler arasında bir ilişki olup olmadığını göstermek ve bunun prognostik önemini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2009-Ocak 2014 tarihleri arasında, verileri ileriye yönelik olarak kaydedilen ve opere edilen mide kanserli 189 hastanın kayıtları yaş, cinsiyet, yapılan operasyon, metastaz varlığı, tümör evrelemesi, tümörün differansiyasyon derecesi ve operasyon öncesi bakılan NLO göz önünde bulundurularak incelendi.

**Bulgular:** 61 kadın (%32.3), 128 erkek (%67.7) hastanın toplam olarak 88'inde (%46.6) dört ve üzeri NLO tespit edildi. NLO yüksek ve düşük gruplar arasında klinikopatolojik özelliklerin hiçbirinde (yaş, cinsiyet, operasyon türü, differansiyasyon derecesi) istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi. Patolojik evre ve beş yıllık sağkalım oranı, yüksek NLO'ya sahip hastalarda düşük NLO'ya sahip hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak kötü bulundu (%20.7-%46.2,  $p<0.001$ )

**Tartışma ve Sonuç:** NLO artışı, tek değişkenli varyasyon analizlerinde kötü prognozla ilişkili bulunmuş ve bu parametrenin aynı zamanda tümör progresyonu ile de korele olduğu gösterilmiştir. Buradan yola çıkılarak, NLO değerleri yararlı bir takip parametresi olarak düşünülebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Gastrik kanser, NLO, sağkalım.

## SUMMARY

**Introduction and Purpose:** Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) is an indicator of the inflammatory state that its increase is shown as a negative prognostic factor in many malignancies. The aim of this study is to show whether there is a relationship between NLR with tumor aggressiveness in gastric cancer patients and to investigate its prognostic significance.

**Material and Methods:** The informations of 189 patients with gastric cancer whom the data between January 2009 and January 2014 was prospectively recorded are examined according to the presence of metastasis, tumor staging, tumor differentiation grade and preoperative NLR.

**Results:** From 61 women (32.2 %), 128 male (67.7 %) patients; in a total of 88 of them was determined as four and higher NLR. Between the high and low groups of NLR, none of the clinicopathological features (age, gender, type of operation, degree of differentiation) was detected statistically significantly worse in patients with high NLR compared to patients with low NLR (20.7 %-46.2 %,  $p < 0.001$ ).

**Discussion and Conclusion:** Increase in NLR has been associated with poor prognosis in univariate analysis and variations of this parameter has been also shown to be correlated with tumor progression. Starting from here, NLR values can be considered as a useful follow-up parameter.

**Key Words:** Gastric cancer, NLR, survival.

## İÇİNDEKİLER

GİRİŞ ve AMAÇ.....	9
TARİHÇE.....	11
MİDE	
EMBRYOLOJİ.....	13
HİSTOLOJİ-FİZYOLOJİ.....	14
ANATOMİ.....	16
MİDE KANSERİ	
İNSİDANS.....	24
ETYOLOJİ.....	24
HİSTOPATOLOJİ.....	28
EVRELEME.....	32
MİDE KANSERİ TANI VE EVRELEMESİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER.....	35
PROGNOZ.....	39
KLİNİK EVREYE GÖRE MİDE KANSERİ TEDAVİSİ.....	40
LOKALİZASYONUNA GÖRE CERRAHİ TEDAVİ.....	42
MATERYAL VE METOD.....	45
BULGULAR.....	47
TARTIŞMA.....	60
SONUÇ.....	67
KAYNAKLAR.....	68

## GİRİŞ VE AMAÇ

Mide kanseri tüm dünyada yaygın olarak görülen bir kanser türüdür. Dünyada en çok tanı konulan kanserler sırasıyla akciğer (%13), mide (%11.9) ve kolon (%9.7) iken kanserden ölümlerin ise en çok akciğer (%19.4), karaciğer (%9.1) ve mideden (%8.8) gerçekleştiği belirtilmiştir (1).

Mide kanseri, erkeklerde kadınlara oranla daha sık gözlenir ve erkek/kadın oranı 2/1'dir. Bu kanser türünün görülme sıklığı ileri yaşlarda artmakta olup 60'lı yaşlarda doruğa ulaşır (2).

Mide kanseri genellikle klinik olarak geç bulgu veren bir kanser türüdür. İleri evre olana kadar çoğunlukla asemptomatiktir. Semptomatik olgularda iştahsızlık ve kilo kaybı en sık gözlenen semptomlardır. Erken evre mide kanseri aşamasında olgularda tespit edilen olgularda beş yıllık sağ kalım %90'lara ulaşmaktadır. Japonya gibi mide kanserinin sık görüldüğü ve rutin tarama programlarının uygulandığı ülkelerde mide kanserinin erken tanısı ve kür şansı daha fazla olmaktadır (3).

Tanı ve tedavideki yeniliklere rağmen mide kanseri ile ilgili aydınlatılmayı bekleyen birçok sorun söz konusudur. Bunlar içerisinde lenf nodu diseksiyon sınırları, kanser yerleşimine göre cerrahi tipleri, lokal invazyon durumlarında çevresel organ rezeksiyonları/sınırları, değişken kemoterapi rejimleri sayılabilir.

Vücudumuzdaki kan sıvı yapıdadır ve hücrelerden ve plazmadan oluşmaktadır. Plazmanın %90'ı sudur. Kalan kısmı ise protein ve diğer çözünen maddelerden oluşur. Kan hücrelerini eritrositler, lökositler ve trombositler oluşturur. Lökositler, parçalı (granülositler, polimorf nüveli lökositler) ve parçalı olmayan (agranülositler, mononükleer lökositler) olmak üzere ikiye ayrılır. Nötrofiller, bazofiller ve eozinofiller granülositler alt sınıfında yer alırken, lenfositler ve monositler agranülositler grubunda yer alır. Nötrofillerin ana fonksiyonu vücuda zararlı olan yabancı maddeleri fagositoz ile içine alıp mevcut enzimleriyle tahrip etmektir. Lenfositler ise bağışıklık yanıtın humoral kısmını oluştururlar. Çok çeşitli fonksiyona sahip olan bu hücre grubunun temel fonksiyonu mikroorganizmayı tanıyıp ona karşı antikor yanıtı oluşturmaktadır. Beyaz kan elemanları içerisinde normal nötrofil oranı %62-65, lenfosit oranı %30-35 iken nötrofil/lenfosit oranı yaklaşık olarak 1.96'dır (4).

Son yıllarda, mesane tümörü, böbrek tümörü ve kolorektal tümörlerde nötrofil/lenfosit oranının prognoza etkisi araştırılmaktadır.

Bu çalışma; opere edilen mide kanserli hastalarda preoperatif bakılan nötrofil/lenfosit oranıyla tümörün patolojik evresi arasındaki ilişkiyi araştırmak üzere planlanmıştır.

## GENEL BİLGİLER

### Tarihçe:

İnsanlığın en eski dönemlerinden bu yana görülen hastalıklardan biri olan mide kanseri, yüzyıllardır bilim insanlarının ilgisini çekmiştir. Bu hastalığa ait ilk olası kayıtlara M.Ö. 16. yüzyılda yazılmış olan Ebers papirüslerinde rastlanmaktadır (5).

Hipokrat, M.Ö. 4. yüzyılda kanseri yengece benzeterek Yunanca “karkinos” terimini ilk kullanan hekim olmuştur. Modern cerrahi onkolojinin temellerinden biri ise 1774’te Lyon Üniversitesi’nden Dr. Pyrilé’nin yayımladığı “Dissertatio Academica De Concre” adlı makale ile atılmıştır.

19. yüzyılda bu alanda önemli adımlar atılmıştır. 1839’da Dr. Bayle mide kanserinin klinik tablosunu tanımlamış, 1885’te Dr. Cruveilhier mide ülserlerini benign ve malign olarak ayırmıştır (6). 1879’da Jules Emile Pean ve 1880’de Ludwig R. von Rydgiel mide kanseri nedeniyle ilk mide rezeksiyonlarını gerçekleştirmiştir; ancak hastaları hayatta kalamamıştır (7).

Mide kanseri cerrahisi için dönüm noktası 22 Ocak 1881 olarak kabul edilir. Viyanalı cerrah Theodor Billroth, subtotal gastrektomi ile gastroduodenostomi (Billroth I) ilk kez başarıyla uygulamıştır. Hastası ameliyat sonrası 4. ayda peritonitis karsinomatoza nedeniyle kaybedilse de, o döneme kadar en uzun yaşayan mide kanseri olgusu olmuştur. Billroth, 1885’te yaptığı başka bir operasyonda anastomozu gastrojejunostomi şeklinde gerçekleştirerek literatüre Billroth II operasyonunu kazandırmıştır (8).

1897’de Karl Schlatter, ilk total gastrektomi ve özofagojejunostomi girişimini yapmış ve sonrasında pek çok cerrah farklı tekniklerle bu yöntemi uygulamaya başlamıştır. 1926’da Bormann mide kanseri için ilk makroskopik sınıflamayı geliştirmiştir.

Türkiye’de de önemli katkılar olmuştur: Mim Kemal Öke (1925), Burhanettin Toker (1930), Cafer Kankat (1937), Kazım İsmail Gürkan (1941) ve Bedii Gordon (1951)

gastrektomi sonuçlarını yayımlayarak Türk cerrahisinin bu alandaki gelişimine katkı sunmuşlardır (9).

1951’de Allen, cerrahi sınırların histopatolojik olarak incelenmesinin önemine dikkat çekmiş; 1967’de Uluslararası Kansere Mücadele Birliği (UICC) tarafından TNM sınıflaması kabul edilmiştir. Mide tümörlerine özgü TNM sistemi, 1997’de revize edilmiş ve son halini 2010 yılında almıştır (10).

Özellikle Japonya, mide kanserinin tanı ve tedavisine önemli katkılar sağlamıştır. Örneğin, 1984’te Tada erken evre mide kanserine endoskopik mukozal rezeksiyon uygulamış; 1994’te Kitano ve arkadaşları laparoskopik Billroth I, 1995’te Yamashita ve ekibi laparoskopik rezeksiyon gerçekleştirmiştir (11).

Teknolojik ilerlemelerle birlikte günümüzde mide kanseri cerrahisi minimal invaziv yöntemlere doğru evrilmiştir. Endoskopik mukozal rezeksiyonlar, laparoskopik girişimler ve Da Vinci robot cerrahisi bu gelişmelere örnektir. Bundan yaklaşık 150 yıl önce ölümcül kabul edilen mide kanseri, artık erken tanı ve uygun tedavi seçenekleri sayesinde daha uzun ve kaliteli yaşam şansı sunabilmektedir.

## EMBRİYOLOJİ

Mide, embriyonik dönemde ön bağırsağın distal bölümünden köken alan bir sindirim sistemi organıdır. İlk aşamalarda ön bağırsak, tüp şeklinde basit bir yapı gösterirken, dördüncü haftanın sonlarına doğru orta bölümde belirgin bir genişleme meydana gelir. Bu dilatasyon alanı, midenin gelişeceği bölgeyi işaret eder. Zamanla bu kısım giderek büyür, ancak dikkat çekici nokta dorsal bölümün ventral bölgeye oranla daha hızlı gelişmesidir.

Gebeliğin 7. ve 8. haftalarında mide, kraniokaudal eksen boyunca bir rotasyon hareketi geçirir. Bu süreçte ventral yüzey sağa, dorsal yüzey ise sola doğru kayar. Bu rotasyonun büyük ölçüde dorsal mezogastriumun çekim etkisi ile ilişkili olduğu düşünülmekle birlikte, sürecin farklı faktörlerin katkısıyla ortaya çıktığını savunan görüşler de vardır. Dönme sırasında median hatta yerleşik olan kranial ve kaudal uçlar da yön değiştirir; kranial uç sola ve hafif aşağıya doğru hareket ederken, kaudal uç sağa ve yukarıya yönelir. Bu dönüşümün ardından mide, vücudun uzun eksenine neredeyse transvers konumda yerleşir. Aynı zamanda sinirsel innervasyonda da farklılaşma olur: sol vagus siniri ön yüzü, sağ vagus siniri ise arka yüzü uyarır (12–13).

Mukoza ve submukoza yapılar ise yaklaşık 8–9. haftalarda gelişmeye başlar. Diğer gastrointestinal organlardan farklı olarak midenin yüzeyinde villus oluşumu izlenmez; bunun yerine gastrik girintiler belirir. Onuncu hafta civarında pariyetal hücreler özellikle pilorik ve kardiyak bölgelerde ortaya çıkar. Asit salgısının yaklaşık 32. haftada başladığı, intrinsek faktör üretiminin ise 11. haftadan itibaren görülüp pariyetal hücre artışıyla paralel seyrettiği bilinmektedir. Esas hücreler ise 12–13. haftalarda belirgin hale gelir.

## HİSTOLOJİ-FİZYOLOJİ

Mide seroza, muskularis propria, submukoza ve mukoza olmak üzere dört tabakadan oluşur. Bu yapılar sindirim sürecine katkı sağlamakta ve aynı zamanda midenin depo işlevini yerine getirmektedir (14).

Histolojik açıdan mide mukozası kesin sınırlarla ayrılmayan kardiya, fundus, korpus ve antrum olmak üzere dört ana bölgeye ayrılır. Yüzeyi foveolar mukus salgılayan yüksek kolumnar epitel ile örtülüdür. Mukoza bezleri iki kısımdan oluşur: foveolar bölüm ve sekretuar bölüm.

- Kardiya ve antrum: Bu iki bölgede benzer özellikler gösteren bezler yer alır. Kardiyada daha az sayıda bez bulunur ve mukus salgılayan kistik bezlerin varlığı karakteristik özelliktir (15). Kardiyada endokrin hücreler ve az sayıda paryetal hücre bulunabilirken, esas hücrelere nadiren rastlanır. Antrumda ise baskın hücre tipi endokrin hücrelerdir (özellikle G hücreleri); paryetal hücreler daha sınırlı sayıdadır.

- Fundus ve korpus: Yapısal olarak benzerlik gösteren bu bölgelerde foveolar yapı, mukozanın yaklaşık dörtte birini kaplar. Geriye kalan kısım muskularis mukozaya kadar uzanan bezlerle doldurulmuştur. Bu bezlerde dört ana hücre tipi vardır: paryetal hücreler, esas hücreler, endokrin hücreler ve müköz boyun hücreleri. Fundus bezleri morfolojik olarak boyun, gövde ve taban olmak üzere üç bölüme ayrılır. Boyunda müköz hücreler ağırlıktadır; gövde kısmında asit ve intrinsik faktör salgılayan paryetal hücreler bulunur; taban kısmında ise esas hücreler yoğunlukta olup pepsinojen üretir.

### Mide Sekresyonu

Mide sekresyonu lokal, otonomik (parasempatik ve sempatik) ve hormonal mekanizmaların kontrolü altındadır.

- Mukus hücreleri koruyucu mukus salgılar.
- Paryetal hücreler (oksintik hücreler) hidroklorik asit ve intrinsik faktör üretir.
- Esas hücreler (peptik hücreler) pepsinojen salgılar.
- Endokrin hücreler ise gastrin başta olmak üzere çeşitli hormonları salgılar.

Asit sekresyonu,  $H^+/K^+$  ATPaz (proton pompası) aracılığıyla gerçekleşir. Gastrin, asetilkolin ve histamin asit salgısını artırırken; prostaglandinler ve somatostatin baskılar. Sekretin, hidroklorik asit salgısını azaltırken intrinsik faktör üretimini uyarır. Ayrıca lamina propriadaki plazma hücreleri IgA ve kan grubu antijenleri üretir (16).

### Mide Mukozasının Yapısal Özellikleri

Mukozanın iki ana bileşeni vardır:

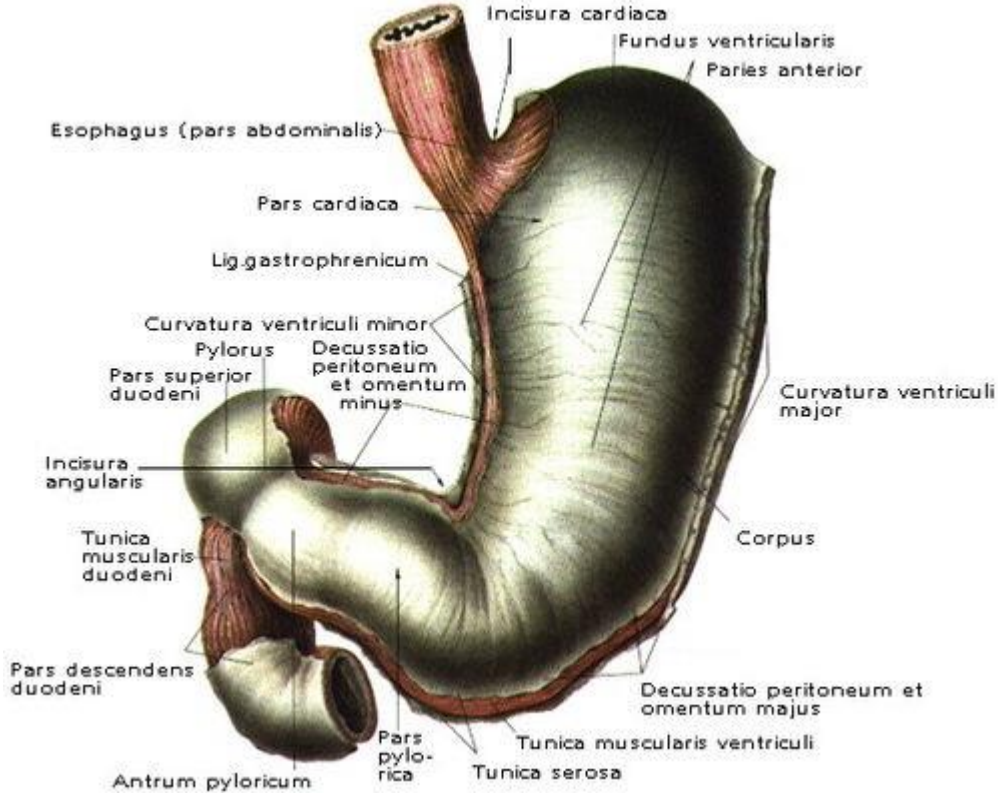
- Lamina propria: Mide bezleri arasını dolduran bağ dokusunda plazma hücreleri, lenfositler, makrofajlar ve eozinofiller yer alır.
- Muskularis mukoza: İçte sirküler, dışta longitudinal olmak üzere iki kat düz kas lifinden oluşur.

Submukozada Meissner sinir pleksusu bulunur ve bu tabaka midenin sinirsel kontrolünde rol oynar.

### Kas Tabakası ve Seroza

Midenin muskularis propria tabakası üç farklı yönde uzanan kas liflerinden meydana gelir: longitudinal (en dışta), sirküler (orta kısımda) ve oblik lifler (en içte). Bu liflerin düzenlenişi midenin peristaltik hareketlerini ve mekanik sindirim işlevini kolaylaştırır. Oblik kas lifleri fundustan başlayarak pilora kadar uzanır. En dış tabaka olan seroza, gevşek bağ dokusu yapısında olup mideyi dıştan sarar (16,17).

## ANATOMİ



Şekil 1:Midenin Anatomik Bölgeleri

Mide, yukarıda alt özofagus sfinkteri, aşağıda ise pilor sfinkteri ile sınırlandırılmıştır. Alt özofagus sfinkteri, kardiyanın hemen üstünde yer alan yüksek basınç bölgesinden oluşan fonksiyonel bir sfinkterdir. Bu yapı, hem yutma sırasında hem de istirahat halinde mide içeriğinin özofagusa geri kaçmasını önler. Pilor sfinkteri ise anatomik açıdan tam bir sfinkter yapısında olmamakla birlikte, fonksiyonel olarak sfinkter gibi çalışır. Buradaki düz kasların yoğunlaşmasıyla oluşan bu bölge, mide boşalmasını düzenlerken aynı zamanda duodenal içeriğin mideye geri akışını engeller (18,19)

## Komşuluk İlişkileri

Midenin komşulukları klinik açıdan önemlidir. Ön yüzde karaciğerin sol lobu, sağ lobun ön segmenti, diyafram ve karın ön duvarı ile temas halindedir. Arka yüzde ise bursa omentalisin üst bölümü, dalak, sol böbrek, adrenal bez, pankreas, transvers kolon ve splenik fleksura, ayrıca aort, çöliak trunkus ve çöliak ganglion yer alır.

Mide yüzeyi, küçük ve büyük kurvatur dışında periton ile kaplıdır. Mideyi yerinde tutan en önemli yapı özofagustur. Bunun dışında çeşitli ligamanlar mideyi komşu organlara bağlar:

- Hepatogastrik ve hepatoduodenal ligamanlar, karaciğerden mide ve duodenuma uzanır. Hepatogastrik ligaman küçük omentumun proksimal bölümünü oluşturur ve mideyi küçük kurvaturdan karaciğere bağlar. Hepatoduodenal ligaman ise küçük omentumun sağ parçası olup karaciğeri duodenumun ilk kısmına bağlar.

- Gastrokolik ligaman, büyük omentumun parçasıdır ve mide büyük kurvaturundan başlayarak transvers kolona uzanır.

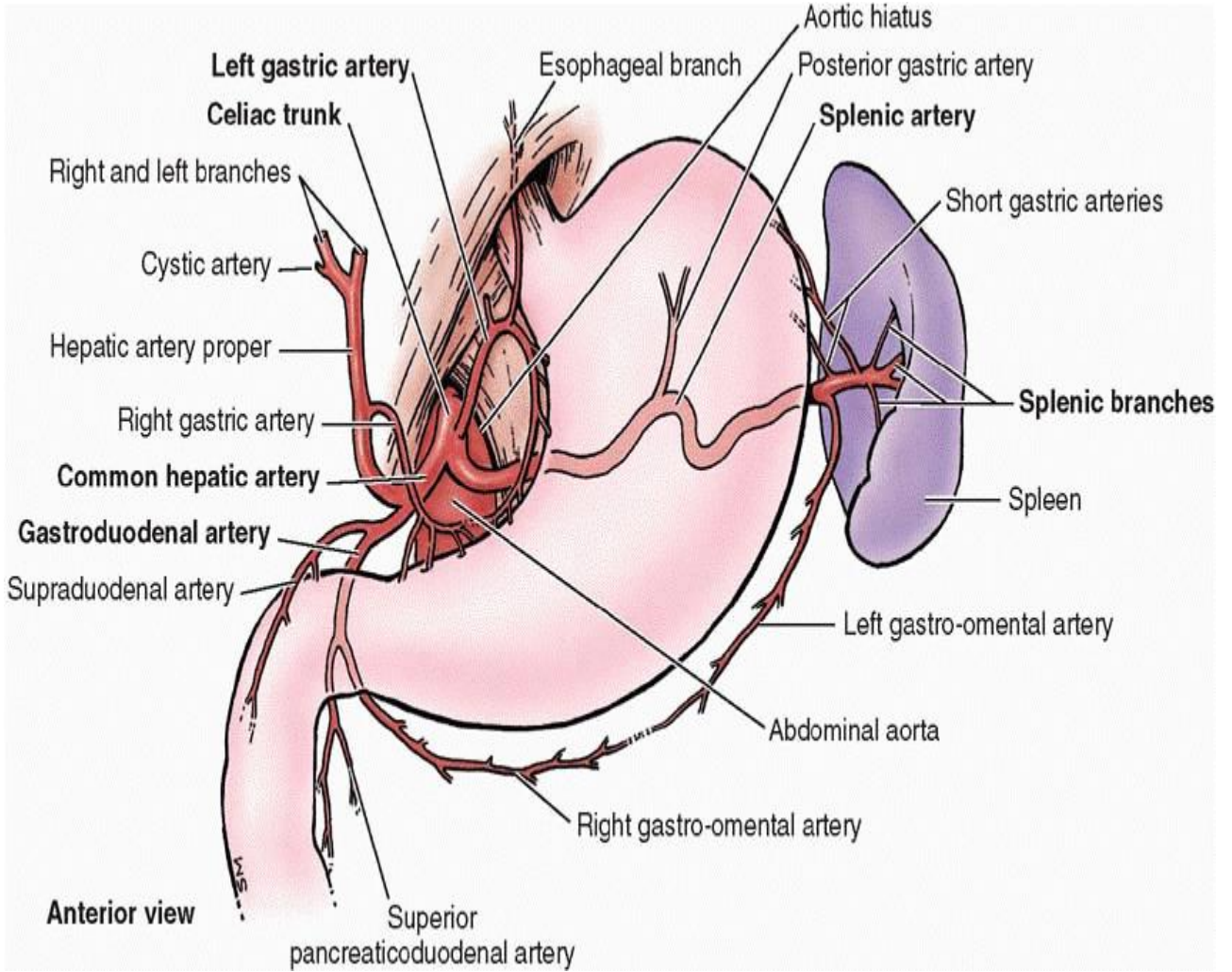
- Gastrosplenik ligaman, büyük kurvaturun üst bölümünden dalağa ulaşır ve yukarı doğru uzanarak diyafragma ile birleştiğinde gastrofrenik ligaman adını alır.

Mide oldukça zengin bir damar ağına sahiptir. Kanlanmasının tamamı çölyak trunkustan sağlanır. Çölyak trunkus yaklaşık 1 cm uzunluğunda olup 1–2 cm çapındadır ve üç ana dala ayrılır: sol gastrik arter, splenik arter ve hepatik arter.

Midenin beslenmesini sağlayan temel arterler şunlardır:

- Sol gastrik arter (a. gastrica sinistra): Küçük kurvaturun üst kısmını besler.
- Sağ gastrik arter (a. gastrica dextra): Hepatik arterden ayrılır, küçük kurvaturun alt bölümünü besler.
- Sağ gastroepiploik arter (a. gastroepiploica dextra): Gastroduodenal arterden çıkar, antrum ve korpusun alt kısmını besler.

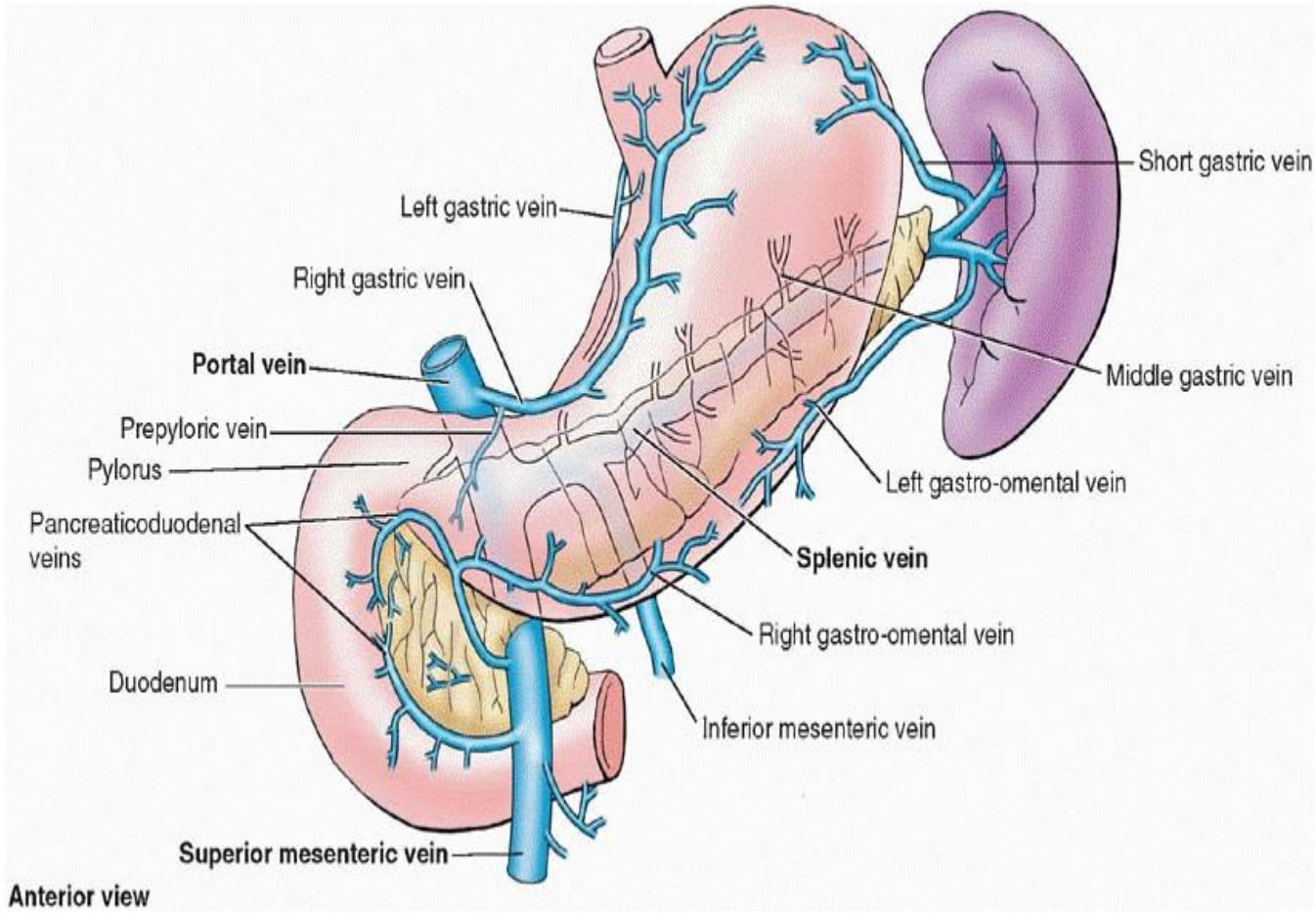
- Sol gastroepiploik arter (a. gastroepiploica sinistra): Splenik arterin dalıdır, korpusun üst kısmını kanlandırır.
- Kısa gastrik arterler (aa. gastricae breves): Splenik arterden ayrılır, fundus bölgesini besler.



Şekil 2: Midenin Arteriyal Anatomisi Mide Venöz Drenajı

Midenin venöz sistemi, arterlerle paralel bir dağılım gösterir ve genellikle onlara eşlik eder.

- Sol gastrik ven, çoğunlukla portal vene açılır; bazı olgularda süperior mezenterik vene de drene olabilir.
- Sağ gastrik ven, tipik olarak portal vene katılır ancak bazen mezenterik sistemle bağlantı kurar.
- Sağ gastroepiploik ven, genellikle süperior mezenterik vene dökülür.
- Sol gastroepiploik ven, splenik vene drene olur.
- Kısa gastrik venler de splenik vene açılarak fundusun venöz dönüşünü sağlar.



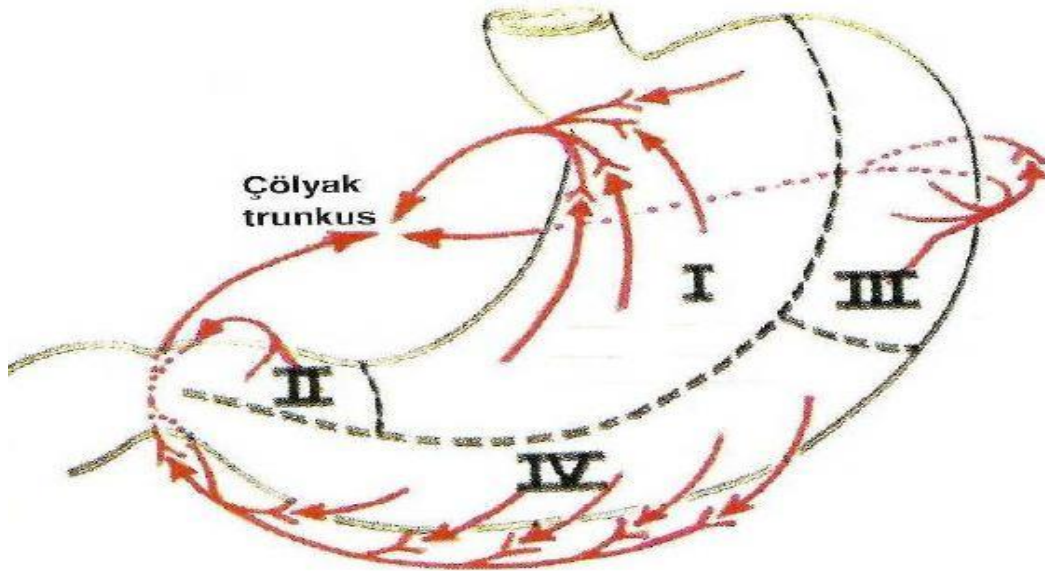
Şekil 3: Midenin Venöz Anatomisi

### Midenin Lenfatik Drenajı

Midenin lenf akımı, açıklığın sağlanması amacıyla dört ana bölge temelinde değerlendirilir:

- Kardiya ile korpusun iç (medial) yarısı: Lenfatik drenajını sol gastrik arter çevresindeki lenf düğümlerine yönlendirir.
- Antrum ve pilorun küçük kurvatur tarafı: Sağ gastrik arter boyunca bulunan lenf nodlarına akım gösterir.
- Korpusun alt-dış kısmı: Sağ gastroepiploik arter etrafındaki lenf nodlarına boşalır.
- Korpusun üst kesimi ve fundus: Sol gastroepiploik arter çevresindeki lenf nodlarına drene olur.

Bu dört bölgeden gelen lenfatik yollar sonunda çölyak lenf nodlarında birleşir. Ancak midenin yoğun submukozal lenf ağı, tümör hücrelerinin primer odağın uzağındaki lenf düğümlerine doğrudan yayılımına zemin hazırlayabilir. Bu durum, mide kanserinde metastatik tutulumun öngörülmesini güçleştirir. Bu nedenle küratif lenf nodu diseksiyonu planlanırken, lenf nodlarının anatomik dağılımı ve yerleşimi ayrıntılı biçimde tanımlanmıştır (20).



Şekil 4: Midenin Lenfatik Drenajının Şematik Görünümü

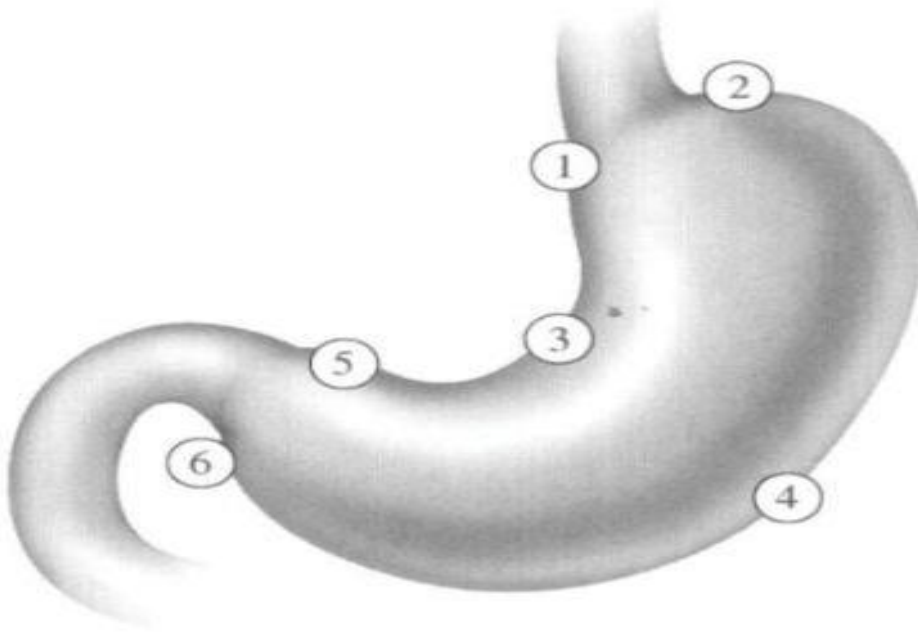
## Perigastrik Lenf Düğümleri

Mideyi çevreleyen lenfatik istasyonlar şu şekilde sınıflandırılır:

- Sağ parakardiyal düğümler (1)
- Sol parakardiyal düğümler (2)
- Küçük kurvatur boyunca yerleşen düğümler (3)
- Büyük kurvatur boyunca uzanan düğümler (4): Japon literatüründe bu grup; kısa gastrik damarlar çevresindeki 4sa, sol gastroepiploik arter etrafındaki 4sb ve sağ gastroepiploik arter komşuluğundaki 4d alt bölgeleri olarak detaylandırılır.

- Suprapilorik düğümler (5)
- İnfrapilorik düğümler (6)

Bu istasyonlar birlikte perigastrik lenf bezi gruplarını oluşturur.



Şekil 5: Perigastrik Lenf Bezlerinin Şematik Görünümü

## Perivasküler Lenf Düğümleri

Midenin damar yapıları boyunca yer alan lenfatik istasyonlar aşağıdaki grupları içerir:

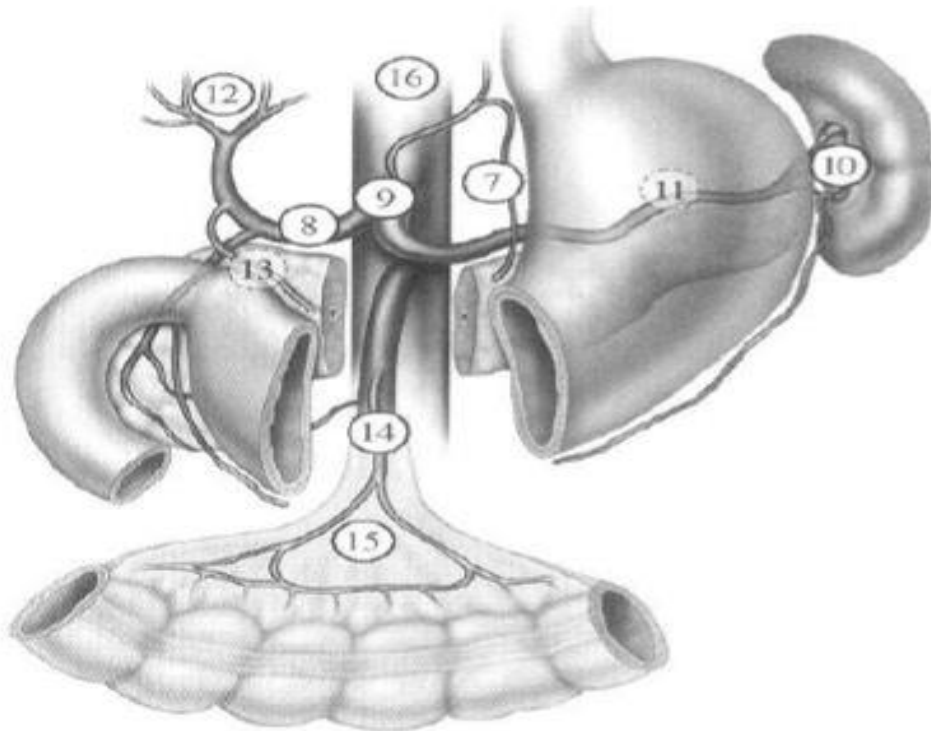
- Sol gastrik arter çevresindeki düğümler (7)
- Hepatik arter komşuluğundaki düğümler (8)
- Çölyak arter etrafındaki düğümler (9)

- Splenik hilus lenf düğümleri (10)
- Splenik arter boyunca yerleşen düğümler (11)

#### Mide ile İlişkili Diğer Lenf Düğümleri

Perivasküler alanların ötesinde kalan ve mide lenfatik drenajına katılan başka istasyonlar da tanımlanmıştır:

- Hepatoduodenal ligament düğümleri (12)
- Retropankreatik düğümler (13)
- Mezenterik kök bölgesi düğümleri (14)
- Orta kolik arter çevresindeki düğümler (15)
- Paraaortik düğümler (16): Bu grup ayrıntılı biçimde; hiatus çevresindekiler (16a1), çölyak arter ile sol renal ven arasındakiler (16a2), sol renal ven ile inferior mezenterik arter arasındakiler (16b1) ve inferior mezenterik arter ile aortik bifürkasyon arasındakiler (16b2)



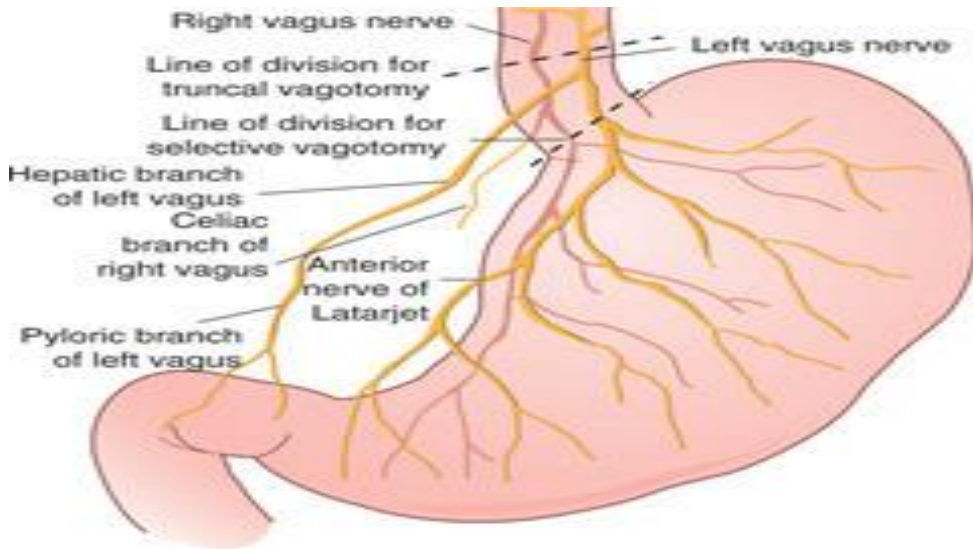
Şekil 6: Perivasküler Lenf Bezlerinin Şematik Görünümü

## Midenin Sinirsel İnnervasyonu

Mide, otonom sinir sistemi tarafından innerve edilir. Parasempatik lifler büyük oranda n. vagus aracılığıyla gelirken, sempatik lifler esas olarak pleksus çöliakus üzerinden, özellikle de n. splanchnicus major ve minor yoluyla mideye ulaşır.

Mide damarları çevresinde yerleşen bu sinirler, küçük kurvatur boyunca pleksus gastrikus superior, büyük kurvatur boyunca ise pleksus gastrikus inferior adı verilen ağları oluşturur. Bu pleksuslardan çıkan dallar (rami gastrici anteriores ve posteriores), midenin ön ve arka yüzünde dağılır.

Sinir lifleri öncelikle tunika muskularis içerisinde Auerbach (myenterik) pleksusunu oluşturur. Buradan çıkan dallar ise tela submukozada ikinci bir ağ olan Meissner (submukozal) pleksusunu meydana getirir. Bu ağların arasında küçük gangliyon hücreleri bulunur. Bu nedenle, mideye gelen tüm dış sinir bağlantıları kesilse bile, mide ve bağırsaklar kendi intrinsik sinir sistemi sayesinde bir süre bağımsız olarak çalışmaya devam edebilir (21).



Şekil 7: Midenin Sinirleri

## İNSİDANS

Dünyada en sık görülen beşinci malignite olan mide kanseri, kanser sebepli ölümlerde de üçüncü sıradadır. Senede yaklaşık 1.000.000 yeni mide kanseri vakası saptanmakta; yaklaşık 750.000 kanser tanılı olgu ise hayatını kaybetmektedir. Erkeklerde kadınlara göre yaklaşık iki kat daha fazla gözlenmektedir (1-2).

## ETİYOLOJİ

Mide kanseri etyolojisinde rol oynayan birçok etken bulunmaktadır.

Tablo 1: Mide Kanseri Etiyolojisinde Rol Oynayan Faktörler (22-23)

Yüksek kanser riski olanlar	Düşük kanser riski olanlar
Ailede mide kanseri varlığı	O kan grubu
A kan grubu	Kadın cinsiyet
Erkek cinsiyet	Yüksek sosyoekonomik düzey
İleri yaş	Genç yaş
Tütsülenmiş tuzlu yiyecekler	Normal mide sekresyonu
Düşük A ve C vitamini alımı	
Sigara ve alkol kullanımı	
Premalign lezyonlar	
Helicobacter Pylori	

Genetik Faktörler: A kan grubuna sahip bireylerde özellikle diffüz tip mide karsinomu açısından genetik yatkınlık bildirilmiştir. Vakaların yaklaşık %8–10’unda aile öyküsü mevcuttur. Ayrıca mide kanseri, herediter nonpolipozis kolorektal kanser ve familial adenomatöz polipozis sendromlarının bir bileşeni olarak da ortaya çıkabilmektedir. Olguların %1–3’ünde E-cadherin gen mutasyonuna bağlı herediter diffüz gastrik kanser tanımlanmıştır. Bunun yanı sıra, p53 mutasyonu (Li-Fraumeni sendromu) ve BRCA-2 mutasyonları olan

ailelerde de mide kanseri gelişebilmektedir (24).Asya ve Batı toplumlarını karşılaştıran çalışmalarda, mide karsinomu insidansı ve sağkalım oranları arasında belirgin farklılıklar gözlenmiştir. Bu bulgu, etnik kökenin olası bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir. Yüksek insidanslı bölgelerden düşük insidanslı bölgelere göç edenlerde ilk kuşak, doğdukları ülkedeki risk düzeyini korurken; sonraki kuşaklar buldukları coğrafyanın insidansına yaklaşmaktadır. Bu durum, çevresel faktörlerin etiyojide etnik faktörlerden daha belirleyici olduğunu destekler niteliktedir (25).

Sosyoekonomik Faktörler: Düşük sosyoekonomik düzey, mide kanseri riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Bu durum; hijyen yetersizliği, H. pylori prevalansının yüksekliği, elverişsiz yaşam koşulları, taze gıda tüketimindeki yetersizlik gibi etkenlerle birlikte değerlendirilir (26).

Diyet: Mide karsinomu, diyet faktörlerinin rolünün en belirgin olduğu kanser tiplerinden biri kabul edilmektedir. Yüksek oranda kompleks karbonhidrat, tuz ve nitrat tüketimi ile yetersiz taze sebze-meyve alımı risk faktörleri arasında yer alır. Özellikle aşırı tuz alımı mukozada atrofik değişikliklere yol açmaktadır. En önemli karsinojenler arasında N-nitroso bileşikler gösterilmiş olup bu bileşiklere soya ürünlerinde, tütülenmiş, ızgara veya buharda pişirilmiş etlerde yüksek oranda rastlanmaktadır (27).Buna karşın, C ve E vitamini içeren taze sebze ve meyveler mide kanseri gelişimine karşı koruyucu etki göstermektedir (28). Ancak bu konuda yapılmış geniş ölçekli, uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç vardır. Türkiye’de Binici ve arkadaşlarının çalışması, buzdolabı kullanımının yetersizliği, düşük sebze-meyve tüketimi, kızarmış tereyağı ve tütülenmiş gıda alışkanlıklarının mide kanseri için risk oluşturduğunu ortaya koymuştur (29).

Radyasyon: Radyasyona maruz kalma, midede doza bağımlı karsinojenik etki oluşturur. Özellikle malign lenfoma nedeniyle kemoterapi ve radyoterapi uygulanan genç hastalarda, tedavi sonrasında mide karsinomu geliştiğine dair vakalar bildirilmiştir (30)

**Helicobacter pylori Enfeksiyonu:** Mikroaerofilik bir bakteri olan H. pylori, mide kanserinin en önemli etiyolojik faktörlerinden biri kabul edilmektedir. Yüksek insidanslı bölgelerde ve ABD’de yapılan çalışmalarda, mide kanserli hastalarda H. pylori enfeksiyonu oranı belirgin yüksek bulunmuştur. Distal mide kanseri olgularında daha sık, proksimal olgularda ise daha az saptanır. Araştırmalar, mide kanserli olguların yaklaşık %95’inde H. pylori pozitifliği göstererek bu ilişkinin önemini vurgulamaktadır (31).

**Önceki Gastrik Rezeksiyon (Remnant Mide):** Benign nedenlerle yapılan parsiyel gastrektomilerden sonra kalıntı midede karsinom gelişme riski tartışmalıdır. Etiyoloji kesin olarak aydınlatılamamış olsa da, olası mekanizmalar arasında alkalin intestinal içeriğin reflüsü sonucu mukozal hasar ve hipoklorhidriye bağlı bakteriyel çoğalma yer almaktadır (32).

#### Predispozan Mide Lezyonları

**Kronik Atrofik Gastrit ve İntestinal Metaplazi:** Kronik atrofik gastrit, mide kanseri gelişiminde en sık karşılaşılan öncül lezyondur. Özellikle ileri yaşta görülmesine rağmen, mide kanserinin yaygın olduğu bölgelerde genç bireylerde de sık rastlanmaktadır. Bu tablonun en önemli etkenlerinden biri çoğunlukla Helicobacter pylori enfeksiyonudur (33).İntestinal metaplazi, genellikle intestinal tip adenokarsinom ile birlikte görülür. Ancak diffüz tip mide kanseri olgularında intestinal metaplazi sıklığı genel popülasyondan farklı değildir. Yüksek mide kanseri prevalansına sahip coğrafi bölgelerde, hem atrofik gastrit hem de intestinal metaplazi oranlarının artmış olduğu çeşitli araştırmalarda ortaya konmuştur (34).

**Polipler:**Mide polipleri, prekanseröz lezyonlar arasında önemli bir yer tutar. Tipi, çapı ve sayısı klinik açıdan belirleyicidir. Temel olarak hiperplastik polipler ve adenomatoz polipler şeklinde iki grupta incelenir.

•Hiperplastik polipler daha sık görülür ve tüm mide poliplerinin yaklaşık %70–80’ini oluşturur. Toplumda görülme sıklığı %0.5–1 arasında değişir. Çoğunlukla asemptomatik olup malign potansiyelleri düşüktür.

•Adenomatöz polipler ise belirgin malignite riski taşır. Zaman içerisinde displazi ve karsinoma in situ gelişebilir. Çapı 2 cm’yi aşan poliplerde kanserleşme riski %10–20’ye kadar çıkar. Ayrıca bu olgularda, midenin diğer bölgelerinde de eş zamanlı malignite riski arttığı akılda tutulmalıdır (35).

Displazi: İntraepitelyal neoplazi olarak da tanımlanan displazi, prekanseröz sürecin ileri bir basamağını oluşturur. Displastik hücreler neoplastik özellik gösterse de glandüler yapı ile sınırlıdır, bazal membranı aşmaz. Nükleer ve yapısal atipi derecesine göre düşük ve yüksek dereceli displazi olarak sınıflandırılır. İnvaziv kansere ilerleme oranı düşük dereceli displazide %0–23 arasında değişirken, yüksek dereceli displazide bu oran %60–80’e kadar yükselir (36).

Mide Ülseri: Benign mide ülserleri ile mide kanseri arasındaki ilişki, özellikle H. pylori enfeksiyonu üzerinden açıklanmaktadır. H. pylori eradikasyon tedavisi almış hastalarda yapılan çalışmalarda, mide kanserinin yalnızca mide ülserli olgularda geliştiği; duodenal ülserli hastalarda ise kanser riskinin artmadığı saptanmıştır. Mide kanseri gelişen olgularda genellikle persistan H. pylori enfeksiyonu öyküsü bulunur (37).

Hiperplastik Gastropatiler: Epitel hücrelerinin aşırı çoğalmasına bağlı mukozal hipertrofiler üç farklı klinik tabloyla ortaya çıkar:

1. Menetrier Hastalığı:

Foveolar hiperplazi ile birlikte glandüler atrofi görülür. Lamina propriada belirgin inflamasyon yoktur. Mukozal hiperplazinin ilerleyerek metaplaziye ve ardından mide karsinomuna zemin hazırlayabileceği öne sürülmektedir (38).

2. Hipertrofik-Hipersekretuar Gastropati:

Gastrik bezlerde paryetal ve esas hücrelerin hiperplazisi ile karakterizedir.

3. Zollinger–Ellison Sendromu:

Gastrinoma varlığına bağlı aşırı gastrin salgısı sonucunda belirgin paryetal hücre hiperplazisi ortaya çıkar. Bu tabloya sıklıkla glandlarda kistik genişlemeler eşlik eder (24).

## HİSTOPATOLOJİ

### Mide Kanseri ve Sınıflamaları

Mide malignitelerinin yaklaşık %90–95'i adenokarsinom tipindedir. Daha az oranda %5'lik grubu skuamöz hücreli karsinomlar ve lenfomalar oluşturur. %2 civarında ise stromal kökenli neoplaziler, karsinoid tümörler, leiomyosarkomlar ve nadir görülen diğer tümörler (leiomyom, granüler hücreli tümör, glomus tümörü, Kaposi sarkomu vb.) yer alır (24).

Mide kanserleri, tarihsel süreç içinde farklı kriterler esas alınarak değişik şekillerde sınıflandırılmıştır. Başlıca sınıflamalar şunlardır:

1. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2000 sınıflaması (histopatolojik tip):

Adenokarsinom (intestinal ve diffüz), papiller, tübüler, müsinöz, taşlı yüzük hücreli, adenoskuamöz karsinom, skuamöz hücreli karsinom ve andifferansiye karsinom.

2. Lauren sınıflaması (1965, histolojik özellik):

İntestinal tip ve diffüz tip.

3. Borrmann sınıflaması (1926, makroskopik görünüm):

Tip I polipoid, Tip II fungiform-ülserovejetan, Tip III ülsere ve Tip IV infiltratif.

4. Ming sınıflaması (1977, büyüme paterni):

Ekspansif ve infiltratif tip.

5. Stout'un Tümör Patolojisi Atlası sınıflaması (1953, makroskopik görünüm):

Ülsero-vejetan, penetran yayılan, yüzeysel yayılan, linitis plastika ve belirgin olmayan tip.

6. Tümör lokalizasyonuna göre:

Proksimal ve distal mide kanserleri.

7. İnvazyon derinliğine göre:

Erken mide kanseri ve ileri evre mide kanseri.

8. Histolojik farklılaşma derecesine göre:

İyi, orta ve az diferansiye tipler.

9. Japon Gastrik Kanser Derneği sınıflaması (1981):

Papiller, tübüler, az diferansiye, müsinoz ve taşlı yüzük hücreli tipler.

Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü'nün Mide Kanseri için Histolojik Tümör Tipleri

Sık Tümörler	Nadir Tümörler
Tübuler adenokarsinom	Skvamoz hücreli karsinom
Papiller adenokarsinom	Küçük hücreli karsinom
Müsinoz adenokarsinom	İndifferansiye karsinom
Taşlı yüzük hücreli karsinom	Adenoskuamoz karsinom
	Koryokarsinom
	Embriyonal Karsinom
	Hepatoid Adenokarsinom
	Paryetal Bez Karsinom
	Lenfoepiteliom-benzeri Karsinoma

Mide Adenokarsinomlarının Patolojik Alt Tipleri

Müsinoz Adenokarsinom

Tümör alanının yarısından fazlasında ekstrasellüler müsün gölcükleri bulunur. Dağınık şekilde taşlı yüzük hücreleri eşlik edebilir; ancak bunlar hiçbir zaman baskın hücre tipi değildir.

### Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom

Tümör dokusunun en az yarısı, intrasitoplazmik müsin birikimi içeren izole veya grup halinde hücrelerden oluşur. Bununla birlikte, müsin içermeyen hücreler de görülebilir. Tümör hücreleri lamina propriayı infiltre ederek yayılır. Desmoplastik stroma genellikle belirgindir.

### Tübüler Adenokarsinom

Dilate, dallanan tübüler, asiner veya solid yapılardan meydana gelir; bazen papiller formasyonlar da eşlik eder. Stromasında belirgin lenfositik infiltrasyon görülen, düşük derecede diferansiye, poligonal tümör hücrelerinin bulunduğu alt tip ise medüller karsinom ya da lenfoepitelyoma benzeri karsinom olarak adlandırılır.

### Papiller Adenokarsinom

Tümör, fibrovasküler stromayı çevreleyen silindirik veya küboidal hücrelerden oluşan parmak benzeri çıkıntılar şeklindedir. Bazı olgularda tübüler komponent de bulunabilir; bu durumda tümör papillotübüler tip olarak adlandırılır. Nadir vakalarda mikropapiller yapılar da gözlenebilir (36).

### Nadir Görülen Tipler

Mide adenokarsinomlarının yaklaşık %1'ini oluşturur. Lauren ve WHO sınıflamalarında temel alt tipler arasında yer almazlar.

### Diferansiyasyon Derecesine Göre Sınıflama

#### Adenokarsinom Sınıflaması

Mide adenokarsinomları, tümörün glandüler farklılaşma düzeyine göre aşağıdaki şekilde derecelendirilir:

- Grade X: Değerlendirme yapılamayan olgular.
- Grade 1: İyi diferansiye (tümör dokusunun  $\geq$  %95'i glandüler yapıdan oluşur).

- Grade 2: Orta derecede diferansiye (glandüler yapı oranı %50–95 arasındadır).
- Grade 3: Kötü diferansiye (glandüler yapı < %49'dur).
- Grade 4: İndiferansiye tümörler.

Tübüler karsinomlar genellikle ayrı bir derecelendirme gerektirmez ve iyi diferansiye kabul edilir. Taşlı yüzük hücreli adenokarsinomlar çoğunlukla kötü diferansiye grubuna girerken, küçük hücreli karsinomlar ve diğer indiferansiye tipler Grade 4 kapsamında değerlendirilir (40).

#### İnvazyon Derinliğine Göre Sınıflama

Mide kanserleri, duvar invazyonuna göre erken evre ve ileri evre olmak üzere ikiye ayrılır. Bu sınıflama, hem prognoz hem de tedavi açısından en kritik parametrelerden biridir (41).

- Erken evre mide kanseri: Lenfojen veya hematojen yayılım olsa dahi tümör mukoza veya submukoza ile sınırlıdır. Makroskopik olarak üç ana gruba ayrılır:
  - Tip I: Mukozadan belirgin kabarıklık gösterir.
  - Tip II: Yüzeyel tip;
    - IIa: Hafif kabarıklık,
    - IIb: Mukozayla aynı hizada,
    - IIc: Hafif çöküklük şeklindedir.
  - Tip III: Mukozada belirgin çöküntü olarak izlenir (42).
- İleri evre mide kanseri: Submukozayı aşan lezyonlardır. İlk kez Borrmann tarafından tanımlanmış ve dört alt tipe ayrılmıştır:

- Tip I (Polipoid tip): Çapı 2 cm'den büyük polipoid kitleler.
- Tip II (Fungatif tip): Mukozadan kabarık, geniş ülseratif kitleler.
- Tip III (Ülseratif tip): Kenarlarında infiltrasyon bulunan derin ülserler.
- Tip IV (Diffüz tip): Mukozanın tamamen silindiği, yaygın infiltratif tümörler.

Linitis plastica bu grupta yer alır (43).

## MİDE KANSERİNDE EVRELEME

Genel olarak mide kanseri evrelemede TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır.

1-Primer Tümör: Birincil faktör kanserin mide duvarına penetrasyonunun derecesini gösterir.

Tablo 3. TNM Evreleme Sistemine Göre Mide kanseri Penetrasyon Derecesi ( T Evresi)

TX	Primer tümör değerlendirilemedi
T0	Primer tümör mevcut değildir
Tis	<i>In situ</i> karsinom: Lamina propriaya invazyon göstermeyen intraepitelyal Tümör
T1	Tümör lamina propria, muskularis mukoza, ya da submukosaya invazedir.
T1a	Tümör lamina propria or muskularis mukozaya invaze
T1b	Tümör submukosaya invaze
T2	Tümör muscularis propria'ya invaze
T3	Tümör viseral periton veya komşu yapıları invaze etmeden subserosal bağ dokusuna penetre olmuştur
T4	Tümör seroza (viseral periton) veya komşu yapıları invaze etmiştir
T4a	Tümör serozayı (viseral periton) invaze etmiştir
T4b	Tümör çevre yapılara invazedir

2- Nodal Tutulum: (Regional lenf nodları) Büyük ve küçük kurvatur boyunca bulunan lenf nodları, çölyak, splenik, hepatik, sol gastrik arter boyunca uzanan lenf nodlarıdır. Diğer intraabdominal lenf nodları uzak metastaz olarak kabul edilmiştir (44).

Tablo 4: TNM Evreleme Sistemine Göre Lenf Nodu Tutulumunun Derecelendirilmesi

NX	Regional lenf nodu tutulumu değerlendirilemedi
N0	Regional lenfnodu metastazı mevcut değildir
N1	Metastazlı regional lenf nodu sayısı 1–2'dir
N2	Metastazlı regional lenf nodu sayısı 3-6 arasındadır.
N3	Metastazlı regional lenf nodu sayısı $\geq 7$
N3a	Metastazlı regional lenf nodu sayısı 7–15 arasındadır
N3b	Metastazlı regional lenf nodu sayısı $\geq 16$

3-Uzak Metastaz :Metastaz olup, olmadığına göre değerlendirilir.

Tablo 5: TNM Evreleme Sistemine Göre Metastaz Değerlendirmesi

M0	Uzak metastaz mevcut değildir
M1	Uzak metastaz mevcuttur

Tablo 6: ABD Kanser Komitesi'nin (AJCC) 2010' da güncellediđi TNM evreleme sistemi

EVRE	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
IIIB	T4b	N0	M0
	T4b	N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
IIIC	T4b	N2	M0
	T4b	N3	M0
	T4a	N3	M0
IV	Herhangi T	Herhangi N	M1

### **Bulgular, Klinik ve Tanı**

Gastrik adenokarsinomlar erken evrelerinde genellikle özđün semptomlar göstermez. Hastalar çoğunlukla hafif epigastrik rahatsızlık ya da dispepsi Őikâyeti ile başvurur. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde ise ani kilo kaybı, iştahsızlık ve kusma daha belirgin hale gelir. Bu bulgular genellikle mide çıkışıını daraltan kısmi obstrüksiyon (mekanik veya fonksiyonel) sonucu ortaya çıkar. Disfaji, daha çok kardiya veya gastroözofageal bileşke

tümörlerinde görülürken; antrum yerleşimli tümörler mide çıkış obstrüksiyonuna yol açabilir. Nadiren de olsa, transvers kolona invaze olan büyük kitleler kolon tıkanıklığı ile başvurabilir. Fizik muayenede, hastaların yaklaşık %30'unda palpabl abdominal kitle saptanabilir. Gastrointestinal kanama çoğunlukla gizli (okült) olup, nadiren masif hematemez veya melena şeklinde görülebilir. İleri evre olgularda ender olarak paraneoplastik sendrom benzeri tablolar da ortaya çıkabilir. Bunlar arasında dermatomyozit, akantozis nigrikans, mikroanjiopatik hemolitik anemi ve arteriyel ya da venöz tromboza yol açabilen kronik intravasküler koagülopati (Trousseau sendromu) sayılabilir (45).

### **Mide Kanseri Tanı ve Evrelemede Kullanılan Yöntemler**

Üst GİS Endoskopisi ve Endoskopik Ultrasonografi (EUS):

Mide tümörlerinde ilk basamak inceleme yöntemlerinden biri üst gastrointestinal sistem endoskopisidir. Bu yöntemle tümörün lokalizasyonu, boyutu, oluşturduğu obstrüksiyon durumu saptanır. Ayrıca seçilmiş olgularda özofagogastroskopi lazer ablasyon, stent yerleştirme veya dilatasyon gibi palyatif girişimlerde de kullanılabilir. Tümörün invazyon derinliği, prognoz ve evre ile doğrudan ilişkilidir. EUS bu amaçla oldukça değerlidir; ancak fibrotik dokuyla tümör dokusunu ayırt etmedeki sınırlılık dezavantaj olarak bilinmektedir. Genel doğruluk oranı yaklaşık %75, lenf nodu tutulumunu belirlemedeki doğruluk ise cerrahi deneyim ve teknik yeterliliğe bağlı olarak %65 civarındadır (46).

Bilgisayarlı Tomografi (BT):

Abdominopelvik BT, yeni tanı almış mide kanserli hastalarda evreleme amacıyla rutin olarak kullanılır. Bu sayede visseral metastaz veya malign asit varlığında gereksiz laparotomilerden kaçınılır. Proksimal mide tümörlerinde evrelemeyi tamamlamak için toraks BT de gerekebilir. BT'nin temel kısıtlılığı; erken evre tümörlerde ve <5 mm'lik karaciğer veya peritoneal

metastazlarda duyarlılığının düşük olmasıdır. Spiral BT ile evre belirlemedeki doğruluk oranı %66–77 arasındadır. Nodal evreleme ise olguların %25–86'sında doğru saptanabilmektedir. Erken mide kanserlerinde (EMK) BT'nin duyarlılığı %23–56 arasında kalırken, T4 tümörlerde bu oran %92–95'e çıkmaktadır (46).

#### Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG):

MRG mide tümörlerinde BT kadar yaygın kullanılmaz; ancak özellikle karaciğer metastazlarını değerlendirmede BT'ye göre daha yüksek duyarlılık sağlamaktadır (46).

#### Tümör Belirteçleri:

Tümör belirteçleri; kan, doku veya vücut sıvılarında saptanabilen, genellikle protein veya glikoprotein yapısında biyolojik moleküllerdir. Tanıda, prognoz belirlemede, tedavi yanıtını izlemekte kullanılırlar. Mide kanserinde en sık kullanılan belirteçler:

- CEA
- CA 19-9
- Güncel çalışmalarda ayrıca CA 72-4 ve CA 125'in de kullanılabileceği bildirilmiştir (47).

#### Biyokimyasal Parametreler:

Kan, plazma ve hücresel komponentlerden oluşur. Plazmanın %90'ı sudur, geri kalan kısmı proteinler ve diğer çözünen maddelerden oluşur. Lökositler granülosit (nötrofil, eozinofil, bazofil) ve agranülosit (lenfosit, monosit) olarak sınıflandırılır.

- Nötrofiller: fagositoz yoluyla savunmada rol oynar.

- Lenfositler: humoral bağışıklık ve antikor yanıtında görev alır.

Normalde nötrofil yüzdesi %62–65, lenfosit oranı %30–35'tir. Nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ortalama 1,9 civarındadır (4). Son yıllarda yapılan çalışmalar, yüksek NLO'nun kanserli hastalarda kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermiştir. NLO'nun 3–4'ün üzerinde olduğu olgularda yaşam süresi kısalmaktadır (48). Yüksek nötrofil düzeyleri inflamasyonu, düşük lenfosit düzeyleri ise kötü genel durum ve fizyolojik stres göstergesi kabul edilmektedir. CRP ve albümin gibi akut faz reaktanlarının düzeyi, lökositoz ve lenfopeni gibi parametreler, kanser prognozunda bağımsız belirteçler olarak tanımlanmıştır (49–52).

#### Cerrahi Evreleme:

BT'nin yetersiz kaldığı durumlarda laparoskopi tamamlayıcı evreleme yöntemidir. Laparoskopi ile karaciğer ve periton yüzeyi doğrudan gözlemlenir. Peritoneal veya karaciğer metastazı olan hastalarda ortalama sağkalım 3–9 ay arasındadır ve palyatif rezeksiyon fayda sağlamaz. Ayrıca laparoskopi, neoadjuvan tedavi sonrası operabilitenin değerlendirilmesinde de kullanılabilir. Laparoskopik USG ise yüksek maliyet, sınırlı veri ve yorum güçlükleri nedeniyle daha çok araştırma aşamasında kabul edilmektedir (46). Laparoskopik USG ile ilgili entegrasyon çalışmaları hızla devam etmektedir.

#### Peritoneal Sitoloji:

Peritoneal lavaj veya sıvı örneklerinin sitolojik incelemesi okült karsinomatozisi gösterebilir. Bu nedenle birçok merkez, evreleme sürecine peritoneal sitolojiyi dahil etmiştir. Örneklemeye genellikle laparoskopik aspirasyon ile yapılır. Bazı ekoller pozitif sitolojiyi inoperabilite kriteri kabul ederken, bazıları bu hastaların neoadjuvan tedavi sonrası yeniden değerlendirilmesini önermektedir (53).

#### Lenfatik Haritalama:

Mide kanseri cerrahisinde lenf nodu diseksiyonunun kapsamı tartışmalıdır. Bu nedenle sentinel lenf nodu haritalaması üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Ancak mide lenfatik anatomisinin karmaşıklığı ve skip metastaz (%15 olgu) riski uygulamayı zorlaştırır.

Boyalı ajanlar, radyoaktif kolloidler veya aktif karbon ile yapılan çalışmalarda:

- Saptanma oranı: %90–100
- Duyarlılık: %61–100 arasında değişmektedir.

Bununla birlikte; hasta sayılarının sınırlı olması, yanlış negatif oranlarının %39'a kadar çıkabilmesi ve her hastada farklı sentinel nod sayısı bulunması yöntemin güvenilirliğini azaltmaktadır. Bu nedenle sentinel lenf nodu haritalaması, mide kanserinde halen araştırma aşamasında kabul edilmektedir (54). Gelecek çalışmalar lenfatik haritalamanın cerrahide kullanımını ile ilgili daha net veriler verecektir

## Prognoz

Mide kanserinde prognozu belirleyen en önemli etmenler;

- Tümörün invazyon derinliği
- Lenf nodu tutulumu ile ilişkilidir.

Günümüzde modern cerrahi ile beraber postoperatif mortalite oranları %14'ten %6'ya kadar düşmüş olsa da özellikle batı ülkelerinde prognoz helen olumsuz seyretmektedir. Bu durumun temel nedenleri; geç tanı, lokal nüks ve bölgesel nüks olarak bildirilmektedir.

Erken mide kanserleri ve Japonya'daki veriler dışında, 5 yıllık sağkalım oranı %25–40 düzeyindedir (52).

Mide kanseri tanısı almış olgularda diğer prognostik faktörler:

- R0 rezeksiyonun sağlanması
- TNM, UICC, AJCC evrelemesi
- Tümörün lokalizasyonu (özofagogastrik bileşke, kardiya ve fundustaki tümörlerde prognoz daha kötüdür)
- Lenfovasküler ve perinöral invazyon varlığı
- Tümör boyutu, yaş ve cinsiyet (56–57).

## **Klinik Evreye Göre Mide Kanseri Tedavisi**

Mide kanserinde temel tedavi yaklaşımı küratif cerrahi rezeksiyondur. Cerrahinin başarısı; temiz cerrahi sınırların (R0 rezeksiyon) elde edilmesine, uygun lenf nodu diseksiyonunun yapılmasına ve tümörün histopatolojik tipine bağlıdır. Cerrahinin amacı, tümör dokusunun çıkarılmasıyla lokal kontrolü sağlamak ve lenfatik diseksiyonla bölgesel yayılım yollarını ortadan kaldırmaktır.

Cerrahi tedaviyi tamamlayıcı olarak; adjuvan kemoterapi, radyoterapi ve immünoterapi seçenekleri uygulanabilir.

Mide cerrahisinde önemli tartışma noktalarından biri, rezeksiyonun kapsamıdır. Tüm olgularda total gastrektomi önermekle birlikte, bu yaklaşımın morbiditeyi artırdığı fakat sağkalıma anlamlı katkı sağlamadığı bildirilmektedir. Bu nedenle, yeterli güvenlik sınırının elde edilmesi koşuluyla, endikasyona göre subtotal ya da total gastrektomi yapılmalıdır (58–59).

### **Standart Subtotal Gastrektomi Endikasyonları**

- T1 tümörlerde ( $\geq 1$  cm temiz cerrahi sınır sağlanabilirse),
- Sınırları belirgin T2–T3 tümörlerde ( $\geq 3$  cm güvenlik sınırı ile),
- İnfiltratif veya intermediate tip T2–T3 tümörlerde ( $\geq 5$  cm güvenlik sınırı ile).

### **Standart Total Gastrektomi Endikasyonları**

- Borrmann tip IV diffüz mide kanserleri,
- Parakardiyal (istasyon 1 ve 2) veya splenik hilus (istasyon 10) lenf nodlarının makroskopik tutulumu,
- Subtotal gastrektomi kriterlerini karşılamayan diğer tümörler.

#### Evre IA mide kanserleri – Erken Mukozal Kanser

Mukozal karsinom olarak da adlandırılan evre IA olgularda lenf nodu metastazı %5'in altındadır. Bu nedenle bu evredeki hastalara endoskopik veya laparoskopik sınırlı rezeksiyon uygulanabilir.

#### Evre IB – IIA – IIB – IIIA mide kanserleri

Bu evrelerde lenf nodu metastazı sıklıkla görülür. Tedavide radikal cerrahi tercih edilir. Uygun rezeksiyon ve D2 lenf nodu diseksiyonu ile R0 rezeksiyon sağlanabilir (60).

#### Evre IIIB – IIIC (Lokal İleri Evre) mide kanserleri

Bu grupta standart gastrektomi genişletilmiş rezeksiyonlarla kombine edilir ve mümkünse R0 rezeksiyon hedeflenir. Ayrıca bu evrede adjuvan kemoterapi, neoadjuvan kemoterapi veya adjuvan radyoterapi endikasyonu vardır (61).

#### Evre IV

T veya N evresinden bağımsız olarak uzak metastaz (M1) varlığı veya sitoloji pozitifliği (CY1) durumunda hastalar evre IV kabul edilir. Bu olgularda tek başına cerrahi tedaviyle kür sağlanamaz. Cerrahinin sağkalıma katkısı yoktur; ancak tümör yükünü azaltmak ve semptomları hafifletmek amacıyla uygulanabilir. Genel durumu iyi olan, rezeksiyon şansı olmayan hastalarda kemoterapi endikasyonu vardır (62).



Şekil 8: Mide Kanserinde Evreye Göre Tedavi Algoritması

### Lokalizasyonuna Göre Cerrahi Tedavi

Üst Üçte Bir Yerleşimli Tümörler:

Distal mide tümörlerine kıyasla, üst 1/3 yerleşimli lezyonlar tanı anında genellikle daha ileri evrelerde saptanır ve prognozları daha olumsuzdur. Siewert sınıflamasına göre gastroözofageal bileşke tümörleri üç grupta incelenir:

- Tip I: Barrett özofagusu ile ilişkili olup, özofagus kökenli tümörlerin bileşmeye doğru yayılmasıyla ortaya çıkar.
- Tip II: Skuamokolumnar bileşke düzeyinde, yaklaşık 2 cm'lik segmentte yerleşen gerçek bileşke tümörleridir.
- Tip III: Subkardial mide kaynaklı tümörlerdir (63).

Distal mide kanseri sıklığındaki azalmaya karşın, proksimal tümörlerde artış bildirilmektedir. Tedavide, daha az tercih edilmekle birlikte, proksimal subtotal gastrektomi, total gastrektomi veya genişletilmiş total gastrektomi uygulanabilir (64).

#### Orta Üçte Bir Yerleşimli Tümörler:

Orta 1/3 tümörlerinde bazı otörler, proksimal yerleşimli kanserlerdeki gibi yaklaşımı savunurken; bazıları radikal subtotal gastrektomiye önermektedir. Smith ve Brennan (65), bu bölgede küratif cerrahinin en uygun şeklinin total gastrektomi ve genişletilmiş lenfadenektomi olduğunu vurgulamıştır. Bu görüşün temeli; tüm makroskopik ve mikroskopik hastalığın çıkarılması ve lenfatik yayılımın hedeflendiği anatomopatolojik bulgulara dayanmaktadır.

MD Anderson Kanser Merkezi'nde bu olgular için standart yaklaşım; total gastrektomi + Roux-en-Y özofagojejunostomi + D2 lenf nodu diseksiyonu şeklindedir (44).

#### Alt Üçte Bir Yerleşimli Tümörler:

Mide kanserlerinin yaklaşık %35'i alt 1/3 bölgede lokalizedir. Bu hastalarda distal subtotal gastrektomi + D2 diseksiyon standart tedavi olarak kabul edilmektedir. Mortalite oranları total gastrektomide %21–23, subtotal gastrektomide %3–10; komplikasyon oranları ise

sırasıyla %38 ve %23'tür. Daha düşük komplikasyon ve mortalite oranları nedeniyle subtotal gastrektomi tercih edilir. Ayrıca bu hastalarda yaşam kalitesinin subtotal rezeksiyon sonrasında daha iyi olduğu gösterilmiştir (66).

Mide kanseri sık görülen bir tümör olmasına rağmen, tarama programlarının uygulanmadığı ülkelerde genellikle ileri evrelerde tanı almaktadır. Olguların yaklaşık %25'i inoperabl kabul edilmektedir (67). Küratif tedavi, tümör dokusunun ve etkilenen lenf nodlarının tamamen çıkarılmasıyla mümkündür. Ancak, aorta, çölyak arter veya süperior mezenterik arter invazyonu, uzak organ metastazı, Virchow veya paraaortik lenf nodu tutulumu ve peritoneal yayılım varlığında hastalık küratif değildir ve bu durumda palyatif cerrahi gündeme gelir (68).

Palyatif cerrahinin temel hedefleri;

- hastanın semptomlarını hafifletmek,
- tümör yükünü azaltmak,
- obstrüksiyon veya darlık varsa gastrointestinal sürekliliği sağlamak,
- kanama kontrolünü yapmak,
- enteral beslenme yollarını oluşturmak,
- komplikasyon risklerini en aza indirmektir (69).

## MATERYAL VE METOD

Ocak 2009-Ocak 2014 tarihleri arasında İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde ,mide kanseri nedeni ile opere edilen 189 hastanın klinik kayıtları retrospektif olarak tarandı.Hastalar yaş,cinsiyet,yapılan operasyon,metastaz varlığı,tümör evrelemesi (TNM),tümörün diferansiyasyon derecesi,operasyon öncesi bakılan nötrofil-lenfosit oranı (NLO) göz önünde bulundurularak incelendi.Mide kanseri nedeni ile opere edilen olgularda operasyon sonrası yapılan patolojik evreleme ile operasyon öncesi bakılan NLO arasındaki ilişki varlığı incelendi.Dosya bilgileri yetersiz olan ,bahsedilen parametreleri içermeyen hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli ve kesikli sayısal değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma veya ortanca (minimum - maksimum) biçiminde, kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve (%) şeklinde gösterildi.

Gruplar arasında medyan NLO düzeyleri yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testiyle ikiden fazla grup arasındaki farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testiyle incelendi. Kruskal Wallis test istatistiği sonuçlarının önemli bulunması halinde Conover'in parametrik olmayan çoklu karşılaştırma testi kullanılarak farka neden olan durum(lar) tespit edildi. Yaş, T, N, evre ve diferansiyasyon derecesi ile NLO ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkinin olup olmadığı Spearman'ın Korelasyon testi kullanılarak araştırıldı.

Kategorik değişkenlerle genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı birliktelik olup olmadığı Log-Rank testi kullanılarak Kaplan Meier sağkalım analizi ile değerlendirildi. Her bir değişkene ilişkin 1-3 ve 5 yıllık kümülatif genel sağkalım oranları, beklenen ortalama yaşam süresi ve bu süreye ilişkin %95 güven aralıkları hesaplandı. Sürekli, kesikli ve ordinal değişkenlerin genel sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkilerinin olup olmadığı ise Tek Değişkenli Cox'un Oransal Hazard Regresyon analizi kullanılarak değerlendirildi. Her bir değişkene ait rölatif risk ve %95 güven aralığı hesaplandı.Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda genel sağkalım üzerinde etkili bulunan veya klinik olarak etkili olabileceği düşünülen olası tüm risk faktörlerine göre düzeltme yapıldığında NLO'nun prognoz üzerindeki anlamlı etkisinin devam edip etmediği Çoklu Değişkenli Cox'un Oransal

Hazard Regresyon analiziyle araştırıldı. Tek değişkenli analizlerde  $p < 0,25$  olarak saptanan değişkenler aday risk faktörleri olarak çoklu değişkenli modele dahil edildi.

$p < 0.05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

1 Ocak 2009-1 Ocak 2014 tarihleri arasında İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde mide kanseri nedeniyle opere edilen 183 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastalar yaş; cinsiyet; pre-operatif NLO; intraoperatif bulgular; TNM evrelemesine göre değerlendirildi.

Hastaların 128'i erkek (%67.7); 61'i kadındı (%32.3). Erkek/kadın oranı 2.09'du. En genç hasta 29 yaşında, en yaşlı hasta 89 yaşında olup medyan değeri 60.3 olarak bulundu. Yaş gruplarına göre inceleme yapıldığında hastaların 10'u (%5.3) 40 yaş altıydı. 30'u(%15.3) 40-50 yaş arasında; 51'i (%27) 50-59 yaş arasında; 46'sı(%24.3) 60-69 yaş arasında; 43'ü (%22.8) 70-79 yaş arasında 9'uda (%4.8) 80-89 yaş arasındaydı.

Tablo 7: Mide kanseri nedeniyle opere edilen hastaların cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	n	%
Erkek	128	67.7
Kadın	61	32.3

Tablo 8: Mide kanseri nedeniyle opere edilen hastaların yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş grupları	n	%
<40	10	5.3
40-49	30	15.9
50-59	51	27.0
60-69	46	24.3
70-79	43	22.8
80-89	9	4.8

Hastaların 179'u operabl olup; 140 hastaya(%74.1) total gastrektomi, 39 hastaya (%20.6) subtotal gastrektomi işlemi uygulanmıştır. Hastaların 10'u(%5.3) inoperabl kabul edilmiştir. Operabl hastaların 20'sinde pankreas invazyonu, 11 'inde kolon invazyonu, 3'ünde dalak invazyonu ve 8'inde karaciğer metastazı saptandı.

Tablo 9: Hastaların uygulanan operasyona göre dağılımı

Ameliyat şekli	n	%
Total gastrektomi	140	74.1
Subtotal gastrektomi	39	20.6
İnoperabl	10	5.3

Opere edilen 179 olgu patolojik differansiyasyon derecesine göre değerlendirildiğinde 96 hastada (%53.6) az differansiye mide karsinomu; 70 hastada (%39.1) orta differansiye mide karsinomu; 13 hastada (%16.8) iyi differansiye mide karsinomu saptandı.

Tablo 10: Mide kanseri nedeniyle opere edilen olgularda patolojik tanıların differansiyasyon derecesine göre dağılımı

Differansiyasyon	n	%
Az differansiye	96	53.6
Orta differansiye	70	39.1
İyi differansiye	13	16.8

Rezeksiyon işlemi uygulanan 179 olgu TNM evreleme sistemine göre evrelendirildi. T evresi (mide duvar tutulumu) incelendiğinde olguların 20'si (%11.1) T1; 17'si(%9.4) T2; 28'i(%15.6) T3; 114'ü(%63.9) T4 olarak saptandı. N evresi (lenf nodu tutulumu) incelendiğinde olguların 55'i(%29.1) NO; 18'i (%9.5) N1; 30'u(%15.9) N2; 46'sı(%24.3) N3a; 30'u(%21.2) N3b olarak saptandı. Opere edilen 189 olgunun 171'inde metastaz yokken; 18'inde metastaz olduğu saptandı.

Tablo 11: Rezeksiyon işlemi uygulanan olgularda T evresine göre olguların dağılımı

T evresi	n	%
I	20	11.1
II	17	9.4
III	28	15.6
IV	114	63.9

Tablo 12: Rezeksiyon işlemi uygulanan olgularda N evresine göre olguların dağılımı

N evresi	n	%
0	55	29.1
1	18	9.5
2	30	15.9
3A	46	24.3
3B	30	21.2

Tablo 13: Opere edilen olgularda M evresine göre olguların dağılımı

M evresi	n	%
Negatif	171	90.5
Pozitif	18	9.5

Hastalar TNM'ye göre evrelendirildiklerinde; hastaların 34'ü(%18) Evre I; 40 hasta (%21.2) Evre II; 100 hasta (%52.9) Evre III; 15 hasta (%7.9) Evre IV olarak saptandı.

Tablo 14: Opere edilen olguların TNM evrelemesine göre dağılımı

Evre	n	%
IA	20	10.5
IB	14	7.5
IIA	19	10.1
IIB	21	11.1
IIIA	26	13.7
IIIB	32	16.9
IIIC	42	22.3
IV	15	7.9

Hastalar NLO'ya göre değerlendirildiğinde; medyan değer 3.8 olarak bulundu. Hastaların 13'ünde(%6.9) NLO değeri ikiden küçük bulundu. 45'inde(%23.8) NLO değeri 2-3 arasında; 43'ünde (%22.8) NLO değeri 3-4 arasında; 25'inde (%13.2) NLO değeri 4-5 arasında; 63'ünde(%33.3) NLO değeri beş ve üzeri olarak saptandı. NLO referans değeri dört alındığında hastaların 101'inde (%53.4) NLO değeri dörtten küçük; 88'inde (%46.6) ise NLO değeri dört veya daha büyük olarak saptandı.

Tablo 15: Mide kanseri nedeniyle opere edilen hastaların NLO düzeyleri

NLO düzeyleri	n	%
< 2.00	13	6.9
2.00 - 2.99	45	23.8
3.00 – 3.99	43	22.8
4.00 – 4.99	25	13.2
$\geq 5.00$	63	33.3
< 4	101	53.4
$\geq 4.00$	88	46.6

Mide kanseri nedeniyle opere edilen olgularda yaş gruplarına, cinsiyete, operasyon türüne ve patolojik differansiyasyon derecesine göre medyan NLO düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p>0.05$ ).

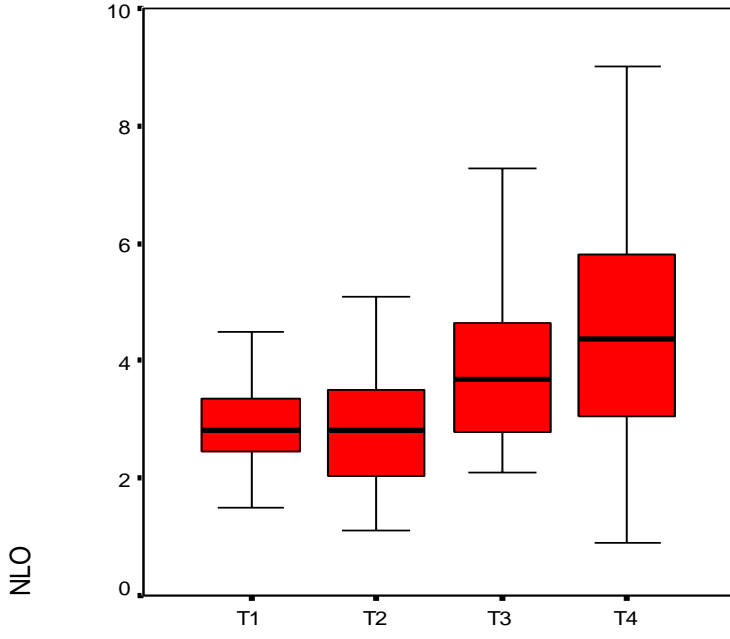
Tablo 16: Mide kanseri nedeniyle opere edilen hastaların demografik ve klinik özelliklerine göre NLO düzeyleri

Değişkenler	Medyan NLO değeri (min.-mak.)	p değeri
Yaş grupları		
< 40 yaş	3.5 (2.1 – 6.1)	0.626
40-49 yaş	3.3 (1.0 – 8.0)	
50-59 yaş	3.8 (1.6 – 13.5)	
60-69 yaş	4.0 (1.7 – 8.2)	
70-79 yaş	3.7 (0.9 – 9.0)	
80-89 yaş	4.5 (2.2 – 11.0)	
Cinsiyet		
Erkek	3.7 (1.0 – 13.5)	0.958
Kadın	3.8 (0.9 – 8.6)	
Operasyon türü		
Total	3.7 (0.9 – 11.0)	0.842
Subtotal	3.6 (1.5 – 13.5)	
Differansiyasyon derecesi		
Az	4.3 (0.9 – 13.5)	0.732
Orta	3.7 (1.1 – 8.3)	
İyi	3.5 (1.8 – 8.6)	

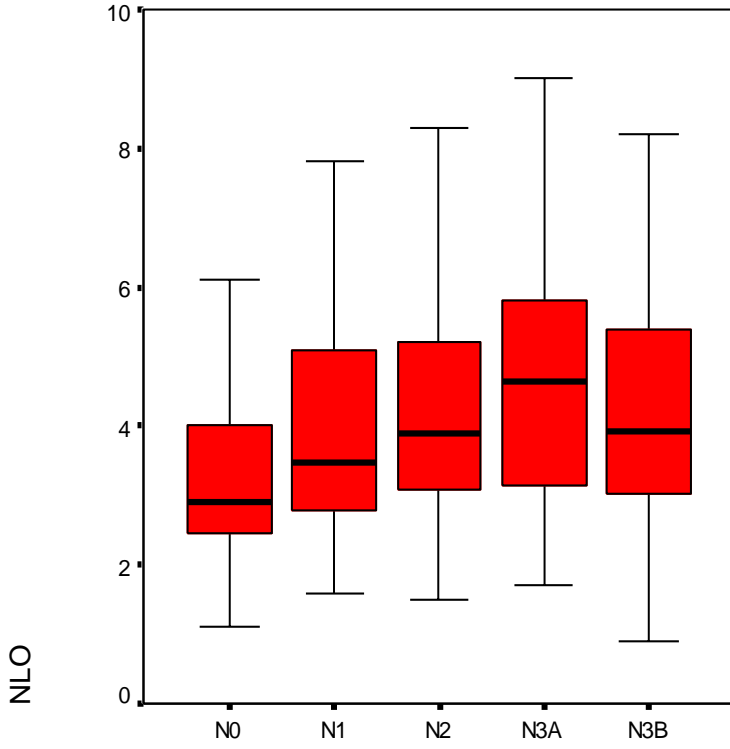
Hastalar; tümör boyutu (T), lenf nodu tutulumu (N) metastaz durumu (M) ve aptolojik evreleri göz önünde bulundurularak NLO'ya göre değerlendirildi. T evresine göre medyan NLO düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup T1'e göre T3 ve T4'de; T2'ye göre ise T4'de medyan NLO düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0.05$ ). N evresine göre medyan NLO düzeyinde anlamlı farklılık olup NLO'ya göre sırasıyla; N2, N3A ve N3B'de medyan NLO düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0.005$ ). Metastatik olan grup ile metastatik olmayan grup arasında NLO açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ( $p=0.555$ ). Evre açısından da medyan NLO düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup Evre I'e göre sırasıyla; Evre II-III-IV'te, Evre II'ye göre ise sırasıyla; Evre III-IV'te medyan NLO düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0.05$ ).

Tablo 17: Mide kanseri nedeniyle opere edilen hastaların tümör boyutu (T)-lenf nodu tutulumu (N)-metastaz durumu (M) ve patolojik evreleri ile NLO arasındaki ilişki

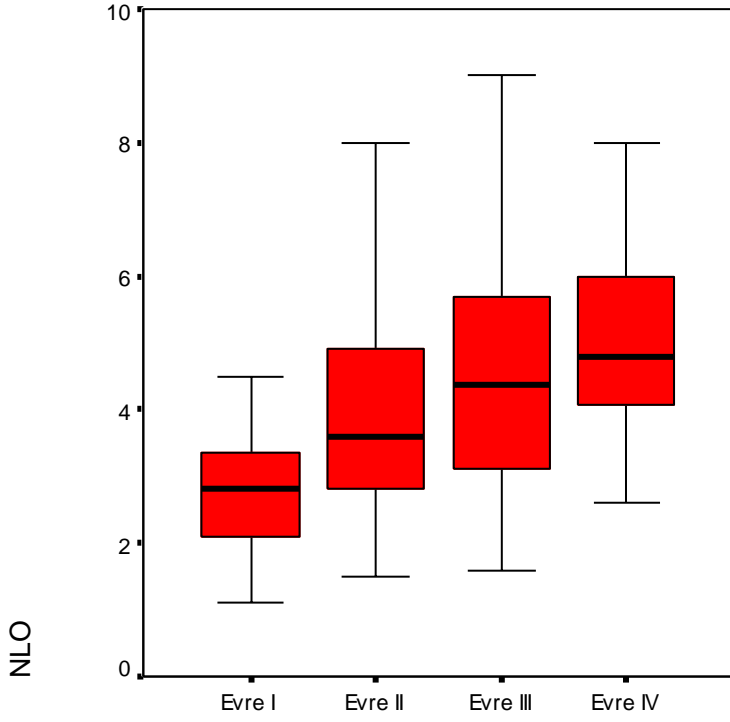
Değişkenler	NLO medyanı (min.-mak.)	p değeri
T evresi		
I	2.8 (1.5 – 6.7)	< 0.001
II	2.8 (1.1 – 7.8)	
III	3.7 (2.1 – 7.8)	
IV	4.4 (0.9 – 13.5)	
N evresi		
0	2.9 (1.1 – 8.0)	0.005
1	3.5 (1.6 – 7.8)	
2	3.9 (1.5 – 11.0)	
3A	4.6 (1.7 – 13.5)	
3B	3.9 (0.9 – 8.2)	
M evresi		
Pozitif	3.5 (0.9 – 13.5)	0.555
Negatif	4.4 (2.6 – 8.0)	
Evreleme		
I	2.8 (1.1 – 6.7)	< 0.001
II	3.6 (1.5 – 8.0)	
III	4.4 (1.6 – 13.5)	
IV	4.8 (2.6 – 8.0)	



Şekil 9: T evresine göre olguların NLO düzeylerinin dağılımı



Şekil 10: N evresine göre olguların NLO düzeylerinin dağılımı

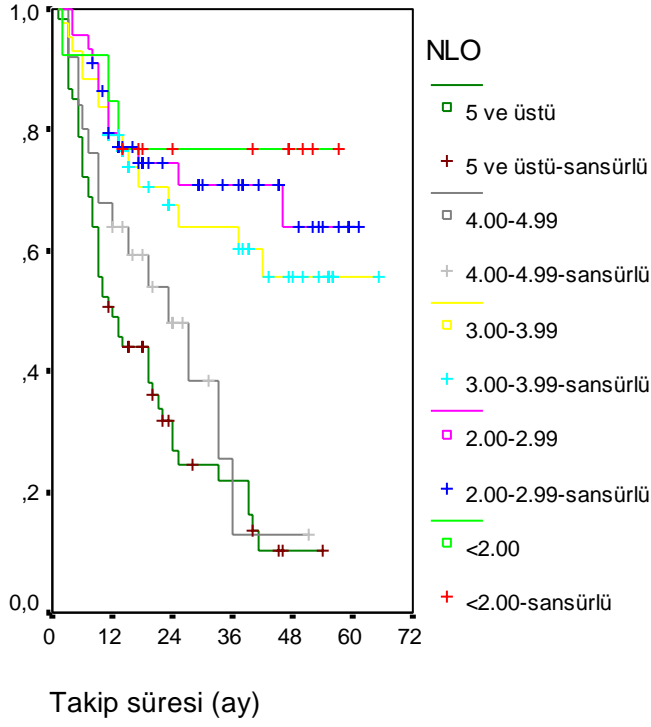


Şekil 11: Evrelere göre olguların NLO düzeylerinin dağılımı

Mide kanseri nedeniyle opere edilen hastaların tümör boyutu (T); lenf nodu tutulumu (N); metastaz durumu (M) ve patolojik evrelerine göre genel sağkalım düzeyleri, 1-3-5 yıllık sağkalım hızları ve ortalama yaşam süreleri (ay bazında) incelendi. Genel sağkalım düzeyleri T, N ve evreye göre istatistiksel anlamlı olarak farklılık göstermekteydi ( $p < 0.001$ ). Metastatik olmayan gruba göre metastatik olanların prognozu istatistiksel anlamlı olarak daha kötüydü ( $p < 0.001$ ).

Tablo 18: T-N-M evrelerine ve patolojik evrelemeye göre 1-3-5 yıllık sağkalım hızları

Değişkenler	Sağkalım hızları			Ortalama yaşam süreleri	Log-	p değeri
	1 yıllık	3 yıllık	5 yıllık			
T evresi						
I	100	94.4	86.1	54.7 (50.2 – 59.1)	53.30	< 0.001
II	92	86.9	79.2	50.1 (46.3 – 57.2)		
III	81.5	70.4	62.6	48.1 (38.4 – 57.7)		
IV	58.8	27.9	17.5	24.2 (20.1 – 28.2)		
N evresi						
0	96.3	90.8	83.2	55.3 (51.1 – 59.6)	56.29	< 0.001
1	88.9	54.7	46.3	37.3 (27.3 – 47.3)		
2	60	34.9	27.4	26.2 (18.8 – 33.7)		
3A	50	24.0	16.5	22.2 (15.8 – 29.0)		
3B	51.6	20.5	11.2	20.0 (14.0 – 26.0)		
Metastaz						
Negatif	71.8	51.5	42.5	37.8 (33.6 – 42.0)	12.94	< 0.001
Pozitif	40.0	10.0	–	13.2 (4.7 – 21.7)		
Evre						
I	100	92	86	53.3 (48.1 – 59.3)	83.08	< 0.001
II	94.9	81.2	70.7	50.4 (44.0 – 56.8)		
III	53.6	26.2	15.5	24.6 (19.4 – 28.5)		
IV	26.7	7.7	–	10.4 (4.4 – 16.4)		



Şekil 12: NLO düzeylerine göre olguların kümülatif genel sağkalım düzeylerini gösteren Kaplan-Meier eğrileri

Mide kanseri nedeniyle opere edilen hastaların NLO ölçümlerine göre genel sağkalım düzeyleri, 1-3-5 yıllık sağkalım hızları ve ortalama yaşam süreleri (ay bazında) incelendi. Genel sağkalım düzeyleri NLO sınıflamasına göre istatistiksel anlamlı olarak farklılık göstermekteydi ( $p < 0.001$ ). NLO ölçümlerine göre NLO değeri dörtten düşük olan gruba göre, NLO değeri dört ve üzeri olan grubun prognozu istatistiksel anlamlı olarak daha kötüydü ( $p < 0.001$ ).

Tablo 19: Mide kanseri nedeniyle opere edilen hastaların NLO ölçümlerine göre genel sağkalım düzeyleri

Değişkenler	Sağkalım hızları			Ortalama yaşam süreleri	Log	p değeri
	1 yıllık	3 yıllık	5 yıllık			
NLO düzeyleri						
< 2.00	84.6	76.9	68	45.8 (34.7 – 57.0)	40.47	< 0.001
2.00 – 2.99	79.5	70.8	63.7	45.5 (38.5 – 52.5)		
3.00 – 3.99	79.1	60.3	55.7	43.8 (35.7 – 51.9)		
4.00 – 4.99	64.0	12.8	6.2	23.5 (16.4 – 30.5)		
≥ 5.00	49.1	9.7	3.4	19.1 (14.8 – 23.5)		
NLO düzeyleri						
< 4.00	80.0	68.6	62.1	46.7 (41.5 – 51.9)	36.66	< 0.001
≥ 4.00	53.4	21.7	11.6	20.7 (16.9 – 24.6)		

## TARTIŞMA

Mide kanseri dünyada en sık görülen beşinci kanser türü olup kansere bağlı ölümlerde üçüncü sırada yer almaktadır. Her yıl yaklaşık 1.000.000 yeni mide kanseri vakası saptanmakta; yaklaşık 750.000 kanser tanılı olgu ise hayatını kaybetmektedir (70).

Mide kanseri erkeklerde kadınlara oranla daha fazla gözlenmekte olup; erkek/kadın oranı yaklaşık ikidir. Her yıl yaklaşık 600.000 erkek, 320.000 kadın mide kanseri tanısı almaktadır (70).

Bizim çalışmamızda hastaların 128'i erkek (%67.7); 61'i kadındı (%32.3). Erkek/kadın oranı 2.08 olarak saptandı.

Mide kanseri insidansı yaş ile artış göstermekte ve en fazla mide kanseri olgusu altıncı ve yedinci dekadlarda gözlenmektedir (71). Gaito ve ark. nın yaptıkları 1473 mide kanserli olguyu kapsayan çalışmada yaşın bağımsız bir prognostik faktör olduğu belirtilmiştir (72). Costa ve ark. nın yaptıkları 230 mide kanserli hastanın prognostik skor analizi sonucunda yaşla beraber mide kanser görülme sıklığının arttığı belirtilmiştir (73).

Bizim çalışmamızda en genç hasta 29; en yaşlı hasta ise 89 yaşındaydı. Hastaların 98'i (%51.9) 60 yaş ve üzerindeyken 91'i (%48.1) 60 yaş altındaydı. Medyan değer 60.3 olarak bulundu. Hastalarımızın yaş dağılımı literatür ile uyumluydu (71).

Midenin en yaygın üç primer malign neoplazmı sırasıyla mide adenokarsinomu (%95), lenfoma (%4) ve gastrointestinal malign stromal tümördür (GİST) (%1). Diğer ender primer maligniteler karsinoid, anjiosarkom, karsinosarkom, yassı hücreli karsinomdur. Bazen mide başka bölgelerden (melanom, meme) gelen hematolojik metastaz bölgesi olabilir. Daha sıklıkla komşu organların malign tümörleri mideyi direkt (kolon, pankreas) veya peritoneal (over) yayılımla invaze edebilir (74, 75).

Cerrahi, mide kanseri için tek küratif tedavidir. Ayrıca en iyi palyasyonu ve en kesin evrelemeyi sağlar. Mide kanserli çoğu hastada mide rezeksiyonu gereklidir. Yaygın metastazları olan ve abdominal operasyonu tolere edemeyecek olan hastalar istisnaları oluşturur. Göreceli olarak semptomatik primer tümörlü bazı hastalar ve sistemik metastaza sahip olanlar cerrahi kararını tartışmalı hale getirir. Rezeksiyon yapılamayan operasyonlarda palyasyon da genellikle iyi değildir (75, 76).

Bizim çalışmamızda 189 hastanın 179'u operabl olup, 140'ına(%74.1) total gastrektomi, 39'una (%20.6) subtotal gastrektomi işlemi uygulanmıştır. Hastaların 10'u inoperabl olarak kabul edilmiştir.

He ve ark. nın Çin'de yaptıkları bir çalışmada, 149 mide kanseri tanılı olgu patolojik differansiyasyon derecelerine göre sınıflandırılmış; 149 hastanın 71'i iyi differansiye mide karsinomu, 72 hasta orta differansiye mide karsinomu, 6 hasta ise kötü differansiye mide karsinomu olarak saptanmış (77).

Taşçı ve ark. nın yaptıkları başka bir çalışmada ise; 549 hastanın %17.3'ü iyi differansiye, %27.14'ü orta differansiye, %47.54'ü kötü differansiye olarak bulunmuş (78).

Kim ve ark. nın yapmış olduğu başka bir çalışmada ise en fazla görülen histolojik tipin kötü differansiye adenokarsinom olduğu belirtilmiştir (79).

Bizim çalışmamızda ise opere edilen 179 olgunun 96'sı (%53.6) az differansiye mide karsinomu, 70'i (%39.1) orta differansiye mide karsinomu, 13'ü (%7.3) iyi differansiye mide karsinomu olarak saptandı.

Mide kanserli hastalarda rezeksiyon işlemi uygulandıktan sonra hastalık boyutu ve prognoz tahmininde yol gösterici olabilecek birtakım morfolojik parametreler kullanılır. Bunlar; tümör büyüklüğü ve yeri, tümörün makroskopik ve mikroskopik görünümü, anatomik yayılım, lenf nodu metastazı varlığı ve rezeksiyon sınırına yakınlık durumudur. Sayılan bu faktörler göz önünde bulundurularak yapılan çeşitli sınıflama sistemleri bulunmaktadır. Günümüzde en sık kullanılan; Ocak 2010'da AJCC tarafından yayımlanan TNM'nin yedinci versiyonudur (80).

Bizim çalışmamızda TNM sınıflamasına göre hastaların 20'si (%10.5) Evre IA, 14'ü (%7.5) Evre IB idi. 19 hastanın (%10.1) evresi IIA, 21 hastanın (%11.1) evresi IIB, 26 hasta (%13.7) Evre IIIA, 32 hasta (%16.9) Evre IIIB, 42 hasta (%22.3) Evre IIIC, 15 hasta (%7.9) ise Evre IV'tü.

Yüksel ve ark.nın yaptığı 112 hastalık bir çalışmada hastalar TNM sınıflamasına göre evrelere ayrılmış; yedi hasta Evre I, 39 hasta Evre II, 66 hasta Evre III, bir hasta Evre IV olarak bulunmuştur (81). Japonya'da 1028 mide tümörü hastası ile Japon Evreleme Sistemi'ne göre yapılan çalışmada ise hastaların 584'ü Evre I, 132'si Evre II, 153'ü Evre III ve 159'u Evre IV olarak bulunmuştur (82).

Tümör evrelemesi tek başına hastaların prognozu hakkında yeterli bilgi vermez. Gastrik kanserli hastalarda kötü prognozla ilişkisi olduğu düşünülen bazı laboratuvar belirteçlerinin bulunduğu saptanmıştır. Bunların aynı zamanda erken rekürrens ve kötü prognoz tahmininde de yararlı olduğu düşünülmektedir (83). Laboratuvar belirteçlerinden preoperatif olarak bakılan NLO ile ilgili birçok alanda araştırmalar yapılmaktadır (84).

Lee ve ark.nın yaptığı bir çalışmada opere mide kanserli 182 olguda NLO düzeyleri incelenmiş ve medyan değer 3.93 olarak bulunmuştur (85). Bu olguların 120'sinin (%64.4) NLO'su < 3 saptanırken; 62'sinin (%35.6) NLO'su ise  $\geq 3$  olarak belirtilmiştir.

1028 hasta serisi ile yapılan başka bir çalışmada medyan NLO değeri 2.62 saptanmış olup bu olguların 32'sinde  $NLO < 1.0$ ; 381'inde  $1.0 \leq NLO < 2.0$ ; 321'inde  $2.0 \leq NLO < 3$ ; 167'sinde  $3.0 \leq NLO < 4.0$ ; 75'inde  $4.0 \leq NLO < 5.0$  ve 52'sinde  $NLO \geq 5$  şeklinde saptanmış. NLO için 4.0 değeri eşik düzey olarak alındığında ise hastaların 127'sinde (%12.4)  $NLO > 4.0$  iken; 901'inde (%87.6)  $NLO < 4$  olarak saptanmış (82).

Bizim çalışmamızda NLO medyan değeri 3.8 olarak saptandı. Olguların 13'ünde (%6.9)  $NLO < 2.0$ ; 45'inde (%23.8)  $2.0 \leq NLO < 3.0$ ; 43'ünde (%22.8)  $3.0 \leq NLO < 4.0$ ; 25'inde (%13.2)  $4.0 \leq NLO < 5.0$ ; 63'ünde (%33.3)  $NLO \geq 5.0$  olarak saptandı. Olguların 101'inde (%53.4) NLO değeri dördün altındayken; 88'inde (%46.6) NLO değeri dört ve üzerindedir.

Lee ve ark.nın 174 mide kanserli hasta grubunda yapmış oldukları bir çalışmada; NLO değerleri ile hastaların yaşları ve cinsiyetleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken; önceki operasyon varlığına göre değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu belirtilmiş ( $p = 0.002$ ) (85). Buna karşın 220 mide kanserli hasta grubunda preoperatif inflamatuvar parametrenin incelendiği bir başka çalışmada ise artmış NLO değerlerinin ileri yaşla ( $\geq 60$  yaş) korele olduğu saptanmış ( $p = 0.016$ ); ancak erkek veya kadın cinsiyetle NLO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (86). Benzer şekilde, Azab ve ark.nın yaptığı başka bir çalışmada ise ileri yaş ( $\geq 60$  yaş) yüksek NLO değerleri ile ilişkili bulunurken ( $p = 0.01$ ), kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük NLO değerleri saptanmış ( $p = 0.01$ ) (87).

Bizim çalışmamızda ise; hastaların yaşları, cinsiyetleri veya hastalara uygulanan operasyon ile NLO değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Çalışmamızda T ve N evresine göre medyan NLO düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Fakat metastatik olan grup ile olmayan gruplar arasında medyan NLO değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi. Evre açısından ise medyan NLO düzeyinde anlamlı farklılık gözlenip evre arttıkça medyan NLO düzeylerinin de arttığı gözlemlendi.

Bizim çalışmamızla benzer olarak Lee ve ark.nın yaptığı bir başka çalışmada da artmış NLO düzeyleri ile TNM evreleri arasında doğru orantılı bir ilişki olduğu belirtilmiş ( $p = 0.046$ ) (86). Atila ve ark.nın yaptığı bir başka çalışmada ise yüksek NLO düzeylerinin primer hastalık metastazı ile ilişkili bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (88). Shimada ve ark.nın yaptığı çalışmada da T3 veya T4, N1 ve M1 evresinde olan hastalarda yüksek NLO düzeyleri tespit edilmiş; benzer şekilde Evre I'den Evre IV'e doğru gidildikçe de NLO seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (82).

Bizim çalışmamızda, beklendiği üzere; genel sağkalım düzeyleri; T, N ve evreye göre değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteydi ( $p < 0.001$ ). Benzer şekilde; metastazı olan grupta bulunan hastaların prognozu metastatik olmayanlara göre daha kötüydü ( $p < 0.001$ ). Literatürdeki diğer çalışmalar da bu açıdan incelendiğinde; 1-3 ve 5 yıllık yaşam beklentisi diğer bazı faktörlerle birlikte, düşük T ve N seviyelerinin olduğu, metastazın olmadığı ve hastalarda yaşam beklentisinin daha yüksek olarak bulunduğu belirtilmiştir (88, 90, 91).

Kronik inflamasyonun, kanserin başlamasına veya ilerlemesine katkıda bulunarak karsinogenezisi teşvik ettiği bilinmektedir (92). Ancak tümör oluşumu sadece inflamasyon alanında gerçekleşmez; örneğin *Helicobacter pylori* enfeksiyonu gastrik kanser gelişiminde etken olarak hatırlanması gereken bir ajandır (93). Ama yine de bu durum, bölgesel immün yanıt oluşumunu ve tümör çevresinden inflamatuvar faktörlerin salınımını tetikleyebilir ve bu da, inflamatuvar bir mikroçevre oluşumu ile sonuçlanabilir. İnflamatuvar süreç sonuç olarak, kanser progresyonuna eşlik eder. Bunu da; tümör mikroçevresine, angiogenezisi ve buna bağlı olarak tümör büyümesini ve metastazını başlatan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), interlökin-18 (IL-18) ve matriks metalloproteinazları gibi çeşitli sitokinleri sağlayıp tümörögenezise katkıda bulunarak sağlar (94-95-96).

Son yıllarda, gastrik kanser prognozunu tahmin etmek için çeşitli belirteçler tanımlanmış ve uygulamaya konulmuştur. Karsinoembriyonik antijen (CEA), insan epidermal büyüme faktör reseptörü-2 (Her-2) gastrik kanserin patolojik olarak değerlendirilmesinde rutinde kullanılan belirteçlerdir. Ki-67, kaspaz-3 ve p53 de ayrıca gastrik kanserli hastalarda sağkalım ile ilişkili belirteçler olarak rapor edilmiştir (97). Buna ek olarak, bugün mikro-RNA'ların (miRNA) kanser patogeneğinde çok önemli düzenleyici fonksiyonları olduğu iyi bilinmektedir. Bununla birlikte, yukarıda bahsedilen biyomarkerların mutlaka kanserojenöz dokularda araştırılması gerekmektedir. Bu nedenle; hastalığın ilerlemesi boyunca sürekli olarak bu belirteçlerin seviyelerini monitörize etmek mümkün olamamaktadır. Bunun aksine, inflamasyonun belirteci olan NLO plazma veya serumda kolay bir şekilde analiz edilebilir.

Nötrofil lenfosit oranının, kanserli hasta popülasyonunda prognostik bir değere sahip olduğu bilinmektedir. NLO'nun kanserli hastalarda kötü prognozla ilişkisini açıklamaya çalışan birtakım muhtemel mekanizmalar mevcuttur. İlk olarak; tümör çevresinde artmış olarak salınan nötrofiller, doğal öldürücü hücreler (NK) ve aktive T hücrelerin antitümoral cevaplarını suprese edebilirler (98). Yüksek NLO düzeyi, hem yüksek nötrofil bağımlı inflamatuvar yanıtı hem de azalmış lenfosit aracılı anti-tümör immun reaksiyonu yansıtmakta; bu da lenfosit aracılı anti-tümoral sellüler immun yanıtı zayıflatarak agresif tümör biyolojisine, kanser progresyonuna ve kötü prognoza katkıda bulunmaktadır. İkinci olarak; dolaşımdaki nötrofiller tümör nekroz faktör (TNF), IL-1, IL-6 ve anjiogenik faktör, VEGF gibi sitokinleri üreterek tümör büyümesine ve progresyonuna katkıda bulunabilirler (99). Üçüncü olarak; lenfositlerde sayıca azalma lenfosit aracılı anti-tümör sellüler immun yanıtı zayıflatabilir. Nötrofil sayısı tek başına lenfosit aracılı immun yanıtın prognostik özelliğini yansıtamayabilir, aynı şekilde düşük lenfosit sayısı da tek başına nötrofilin tümör büyümesi üzerine etkisini yansıtamayabilir. Bu nedenle, nötrofil ve lenfositopeninin kombine etkisi ile belirlenen yüksek NLO düzeyleri tümör büyüme süreci ve prognoz hakkında daha güçlü bilgiler verebilir.

Bu bağlamda; bizim çalışmamızda da NLO düzeyleri ile hastaların prognozları arasındaki ilişki incelendi. Buna göre; çalışmamızda bulunan mide kanserli hastalarda genel sağkalım düzeyleri; NLO sınıflamasına göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde farklılık göstermekteydi ( $p < 0.001$ ). NLO düzeyi dört ve üzeri olan grupta, dörtten düşük olan gruba göre prognoz anlamlı olarak daha kötüydü ( $p < 0.001$ ).

Benzer şekilde, mide kanserli hastalarda preoperatif NLO düzeyinin prognostik öneminin araştırıldığı Atila ve ark.nın yaptığı bir çalışmada; beş yıllık sağkalım oranı, yüksek NLO seviyesine sahip olan hastalarda, düşük NLO seviyesine sahip olan hastalarla kıyaslandığında istatistiksel anlamlı olarak düşük bulunmuştur (88). Shimada ve ark. nın yaptığı çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi NLO düzeyi dört ve üzeri olan hastalarda prognozun kötü olduğu belirtilmiş (82). Bunun gibi, gastrik kanserli hastalar arasında yapılan diğer birçok çalışmada da nötrofil sayısı veya NLO seviyesi ve sağkalım arasında anlamlı bir korelasyon olduğu ortaya konulmuş olmakla birlikte Li ve ark. nın yaptığı bir çalışmada ise sadece artmış nötrofil sayısının kötü prognoz ve azalmış sağkalım oranı ile ilişkili bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (3). Yine aynı çalışmada NLO düzeyinin artışı ise nötrofil sayısındaki artışa veya lenfosit sayısındaki azalmaya veya her iki duruma birden bağlanmakla birlikte nötrofil sayısındaki artışın prognostik faktör olarak kanser progresyonunda daha önemli bir yere sahip olduğunun da altı çizilmektedir.

## SONUÇ

Yapılan birçok çalışma nötrofili ve lenfositopeninin gastrik kanserli hastalarda bağımsız bir prognostik faktör olduğunu göstermiştir (144). NLO, rutin olarak klinik uygulamada da yararlanılan, inflamasyona dayalı standart bir laboratuvar ölçümüdür. Yine daha önce yapılan çalışmalardan edindiğimiz bilgilere göre; preoperatif bakılan NLO, gastrik kanserli hastalarda önemli bir prognostik faktör olarak gösterilebilir (105-106). Bizim çalışmamızda literatürde incelediğimiz diğer araştırmalarla benzer bir şekilde artmış NLO düzeylerinin gastrik kanserli hastalarda sağkalım süreleri ve dolayısıyla prognoz tahmini açısından önemli bir laboratuvar belirteci olduğu sonucuna varılmıştır. Buna göre; NLO düzeylerinin kanser prognozu açısından kritik önemi klinik kullanımındaki basitlik ve kolaylığından ileri gelmektedir denilebilir. Bu ve benzeri prognostik faktörlerin kullanıma girmesi, hastalıkların prognozunun belirlenmesinde öneme sahip olacağını düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Forman D, Burley VJ. Gastric cancer: global pattern of the disease and an overview of environmental risk factors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 633-649.
2. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanserele Savaş Derneği, 2002.
3. Li ZX, Kaminishi M. A comparison of gastric cancer between Japan and China. *Gastric Cancer* 2009;12(1):52-53.
4. Ulusal Kan ve Kan Ürünleri Rehberi 2011.
5. Sigerist HE. The historical development of the pathology and therapy of cancer. In: Marti-Ibanez F, editor. *On the history of medicine*. New York: MD Publications Inc; 1960. p. 59-65.
6. Cruveilhier J. *Anatomie pathologique*, 1. cilt, Bailliere, Paris; 1835; p:14-54.
7. Pean JE. De l'ablation des tumeurs de l'estomac par la gastrectomie. *Gaz Hop* 1879;52:473-5.
8. Billroth T. Uenereinen fall von gelungener rezektion des carsinomatösen pylorus. *Wien med. Wchenschr* 31;p:1427-881.
9. Ceylan, İbrahim. "Türklerde Cerrahinin Gelişimi", Ed. İbrahim Ceylan, Türk Cerrahi Derneği Yayınları, Ankara, 2012, s.105-127.
10. Sobin LH. TNM: principles, history, and relation to other prognostic factors. *Cancer* 2001;91(8 Suppl):1589-92.
11. Yamagiva K. Theory on development of gastric carcinoma *Kleiseicha*, Tokyo 1981;2:156-157.
12. Skandalakis JE, Colborn GL, Weidman TA, et al. *Skandalakis Cerrahi Anatomi* 2008; cilt 1: 691-95.
13. Williams PL, Bannister LH, Berry MM, Collins P, Dyson M, Dussek JE et al. *Gray's Anatomy*. In: Collins P. *Embryology and Development*. Thirty Eighth Edition, New York: Churcill Livingstone Inc, 1995: 181-85.

- 14.Fawcett DW. A Textbook of Histology . Chapman&Hall, New York 1994; 12 th ed. 599-615.
- 15.Whitehead R. Gastrointestinal and Oesophageal Pathology. Churchill Livingstone, Edinburg 1989; 714-25.
- 16.Nylander O, Berglindh T, Obrink KJ. Prostaglandin interaction with histamine release and parietal cell activity in isolated gastric glands. Am J Physiol 1986;250:607-616.
- 17.Schubert ML. Gastric secretion. Curr Opin Gastroenterol 2002;19:519-25.
- 18.Arıncı K, Elhan A. Anatomi I.Cilt, Günes Kitabevi, Ankara 2001; 241-45.
- 19.Moore KL, Agur AMR. Essential Clinical Anatomy. WWA Waverly Company, London 1995; 98-101.
- 20.Dempsey DT, Ritche WP, Zuidema GD. Anatomy and Physiology of the Stomach. Surgery of the Alimentary Tract 4th ed, volume II, 1996; 3-15.
- 21.Kuran O. Sistematik Anatomi. Filiz Kitabevi, İstanbul 1983; 388-96.
- 22.Koh TJ, Wang TC. Tumors of the stomach. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. Gastrointestinal and Liver Disease. Philadelphia: WB Saunders, 2002: 829-855.
- 23.Engel SL, Chow WH, Vaughan TL, et al. Population attributable risks of esophageal and gastric cancers. J Natl Cancer Inst 2003; 95: 1404-13.
- 24.Liu C, Crawford JM. The Gastrointestinal Tract. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005; 797-876.
- 25.Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, Mackey JR, Joy AA, Hamilton SM. Gastric adenocarcinoma. Review and considerations for future directions. Ann Surg 2005; 241: 27-39.
- 26.Van Loon A, Goidbohm R, van den Brandt P. Socioeconomic status and stomach cancer incidence in men: Results from The Netherlands Cohort Study. J Epidemiol Commun Health 1998; 52: 166-171.

27. Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1995; 333: 32-41.
28. Pelucchi C, Tramacere I, Bertuccio P, Tavani A, Negri E, La Vecchia C. Dietary intake of selected micronutrients and gastric cancer risk: an Italian case-control study. *Ann Oncol*. 2009; 20(1):160-65.
29. Binici DN, Koca T, Dursun H. Dietary Habits, Demographical, and Socio-economical Risk Factors of the Newly Diagnosed Gastric Cancers in the Eastern Anatolia Region of Turkey: An Endemic Upper Gastrointestinal Cancer Region. *Dig Dis Sci*. 2008;18.
30. Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Listrom MB, Rilke FO. The Neoplastic Stomach. In: *Gastrointestinal pathology* 2th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1999; 237-74.
31. Al-Refaic WB, Abdalla EK, Ahmed SA, Mansfield PF. Gastric cancer. In: Feig BW, Berger DH, Fuhrman GM, editors. *M.D. Anderson Hand Book of Surgical Oncology* . Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006; 205-40.
32. Silverberg SG, DeLellis RA, Frable WJ, LiVolsi VA, Wick MR. The stomach. In: *Silverberg's Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology*, 4th. edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2006: 1321-72.
33. Dempset DT. Stomach. In: Brunicaudi CF, editor. *Schwartz's Principles of Surgery* 8th ed. New York: McGraw-Hill 2005; 933-46.
34. Sipponen P, Kekki M, Siurala M. Atrophic chronic gastritis and intestinal metaplasia in gastric carcinoma. Comparison with a representative population sample. *Cancer* 1983; 52: 1062-68.
35. Mulholland MW. Gastric Neoplasms. In: Mulholland MW, Lillemoe KD, Doherty GM, Maier RV, Upchurch GR, editors. *Greenfield's Surgery* 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2006; 743-55.
36. Tumours of the Digestive System. In: *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics*, Hamilton SR, Aaltonen LA , IARC Press, Lyon, France 2000.

37. Take S, Mizuno M, Ishiki K, et al. The effect of eradicating helicobacter pylori on the development of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(5): 1037-42.
38. Kirberg B A, Rodríguez V B, Donoso V F, Kirhman T M, Hypertrophic protein-losing gastropathy: Ménétrier disease. A clinical case Noriel V M *Rev Chil Pediatr.* 2014 Feb;85(1):80-5.
39. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma. Diffuse and so-called intestinal type carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965.
40. Catalano V, Labianca R, Beretta GD, Gatta G, de Braud F, Van Cutsem E. Gastric cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2005; 54:209-241.
41. Lawrance W, Menck HR, Steele G, et al. The Nationale Cancer Data Base Report on Gastric Cancer, *Cancer* 1995; 75: 1734-44.
42. Corson JD, Williamson R editors. *Surgery.* New York: Mosby 2001; 8: 1-18.
43. Fink, U, Siewert, JR, Becker K, Böttcher K, Feldman HJ, Höfler, H, Mueller J, Mools M, Nekarda H, Roder JD, Stein HJ. *Current Problems in Surgery. Gastric Cancer Number 11, Vol 34, Saint Louis, Mosby-Year Book Inc* 1994; 851-90.
44. Longo WE, Zucher KA, Zdon MJ, Modlin IM. Detection of early gastric cancer in an aggressive endoscopy unit. *Am Surg* 1989; 55: 100-4.
45. 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: 6735-40.
46. Feig Barry W, Berger David H, Fuhrman George M, editors. *The M.D. Anderson Surgical Oncology Handbook. 4th Ed.* Texas: Lippincott Williams & Wilkins 2006; pp: 205-36.
47. Marrelli D, Rovieello F, De Stefano A, et al. Prognostic significance of CEA, CA 19-9 And CA 72-4 preoperative serum levels in gastric carcinoma. *Oncology* 1999; 57: 55-62.
48. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001; 102:5-14.

49. Teramukai S, Kitano T, Kishida Y, Kawohera M, et al. Pretreatment neutrophil counts as an independent prognostic factor in advanced non-small cell lung cancer: analysis of Japan multinational trial organization. *Eur j cancer* 2009;45:195-8.
50. Peasmans M, Sculier J.P, Libert P, Bureau G, et al. Prognostic factors for survival in advanced non-small-cell lung cancer; univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation algorithm in 1,052 patients. The European Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol* 1995;13:1221-30.
51. Ramsey S, Lamb GW, Archison M, Graham J, et al. Evaluation of an inflammation-based prognostic score in patients with metastatic renal cancer. *Cancer* 2007;109:205-12.
52. Symbas NP, Townsend MF, El-Galley R, Keane T, Graham SD, Petras J.A. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with renal cell carcinoma. *BJU Int* 2000;86:203-7.
53. Antony W. Burch, Nicole A. Massol, Alex A. Pappas. Tumor markers in Clinical Chemistry. Principles, procedures, correlations. Michael L. Bishop Janet L. Duben, Engel Kirk Edward P. Fody, Eds. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, USA, 4th ed. 2000: 522-36.
54. Takahashi N, Nimura H, Fujita T, Mitsumori N, Kashiwagi H, Yanaga K. Detection of Sentinel Node by Fluorescence and Infrared Ray Imaging System in Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2009; 16(6): 1720.
55. Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP, et al. Manual for staging cancer, 4th Ed. Philadelphia: Lippincott; 1992; 63-6.
56. Wang X, Wan F, Pan J, Yu GZ, Chen Y, Wang JJ. Prognostic value of the ratio of metastatic lymph nodes in gastric cancer: an analysis based on a Chinese population. *J Surg Oncol*. 2009; 99(6):329-34.
57. Xu DZ, Geng QR, Long ZJ, Zhan YQ, Li W, Zhou ZW, Chen YB, Sun XW, Chen G, Liu Q. Positive lymph node ratio is an independent prognostic factor in gastric cancer after D2 resection regardless of the examined number of lymph nodes. *Ann Surg Oncol*. 2009; 16(2): 319-26.

- 58.Oliveira FJ, Furtado E, Ferrao H, et al. Total gastrectomy for gastric cancer in elderly patients. *Hepatogastroenterology* 1999;46:616-19.
- 59.Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, et al. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet* 1995; 345: 745-48.
- 60.Ohgami M, Kumai K, Wkabayashi G, Otani Y, Katajima M. Innovative treatment for early gastric cancer. Laparoscopic wedge resection of the stomach using the lesion- lifting method. *Stomach Intestine* 1993; 28: 1461-68.
- 61.Nakajima T. Gastric cancer treatment guidelines in Japan. *Gastric Cancer* 2002; 5: 1-5.
- 62.Fink U, Schuhmacher C, Stein HJ, et al. Preoperative chemotherapy for stage III-IV gastric carcinoma: feasibility, respons and outcome after complete resection. *Br J Surg* 1995;82: 1248-52.
- 63.Siewert JR, Fink U, Sendler A. Gastric cancer. *Current Probl Surg* 1997; 34: 835-939.
- 64.Papachristou DN, Fortner JG. Adenocarcinoma of the gastric cardia. The choice of gastrectomy. *Ann Surg* 1979; 192: 58-64.
- 65.Smith JW, Brennan MF. Surgical treatment of gastric cancer. *Surg Clin North Am* 1992; 72: 381-99.
- 66.Allgayer H, Heiss M, Schildberg W. Prognostic Factors in Gastric Cancer. *Br J Surg* 1997; 84: 1651-64.
- 67.Hartgrink HH, Putter H, Kranenbarg EK. Value of palliative resection in gastric cancer. *Br J Surg* 2002; 89: 1438-43.
- 68.Gastric Cancer (PDQ) Treatment, National Cancer Institute; 2004.
- 69.Corson JD, Williamson R (eds). *Surgery*. 2001 Ed. New York: Mosby 2001; 8: 1-18.
- 70.WHO IARC Stomach Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalance Worldwide in 2012. *Globocan* 2012.
- 71.Baland CR, Scheiman JM. Tumors of the Stomach. In Yamada T, Alpers DH, Owegang C, et al. eds. *Textbook of Gastroenterology*. 2nd ed. Philedelphia: JB Lippincot;1995:1495-1523.

72. Gaito H, Osaki T, Murakami D, et al. Effect of age prognosis in patients with gastric cancer. *ANZ J Surg* 2006;76(6):458-61.
73. Costa ML, De Cassia Brage Riberio K, Machado MA, et al. Prognostic score in gastric cancer; the importance of a conjoint analysis of clinical, pathologic, and therapeutic factors. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(2):362-4.
74. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2003 ([www.cancer.org](http://www.cancer.org)).
75. Schwartz's Principles of Surgery. ed. Brunickardi FC, Andersen DK, Billiar TR. Eight edition. 2008, USA.
76. Maruyama K, Sasako M, et al. Surgical treatment for gastric cancer: the Japanese approach. *Semin Oncol* 23:360, 1996.
77. He CZ, Zhang KH, Li Q, Liu XH, et al. Combined use of AFP, CEA, CA 125 and CA 19-9 improves the sensitivity for the diagnosis of gastric cancer. *BMC Gastroenterology* 2013;13:87.
78. Taşçı İ, Şirin F. Kliniğimizde tedavi edilen 10 yıllık mide kanserlerinin klinikopatolojik değerlendirilmesi. *Endoskopi dergisi* 2000;11:91-95.
79. Kim DY, Joo JK, Ryu SY, et al. Clinicopathological characteristics of patient with proximal third gastric carcinoma. *Acta Chir Belg*. 2004;104(6):677-82.
80. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. Edge SB, Compton CC. *Ann Surg Oncol* 2010;17(6):1471-4.
81. Yüksel BC, Uçar NS, Yıldız Y, Berkem H, ve ark. Mide kanserinde standart D2 diseksiyona karşı D1 diseksiyonunun mortalite ve morbidite çalışması. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 2009;25(3):87-91.
82. Shimada H, Takiguchi N, Kainuma O, Soda H, et al. High preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts poor survival in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer* (210)13:170-176.

83. Nakajima K, Ochiai T, Suzuki T, Shimada H, et al. Impact of preoperative serum carcinoembryonic antigen, CA 19-9 and alpha fetoprotein levels in gastric cancer patients. *Tumour Biol* 1998;19:464-469.
84. Ietomi K. A study on the role of granulocytes in carcinoma bearing hosts-G/L ratio as a new host indicator (in japanase). *Nippan Gan Chiryō Gakkai Shi* 1990;25:662-671.
85. Lee S, Oh SY, Kim SH, Lee JH, et al. Prognostic significance of neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio in advanced gastric cancer patients treated with FOLFOX chemotherapy. *BMC Cancer* 2013;13:350.
86. Lee DY, Hong SW, Chang YG, Lee WY, et al. Clinical significance of preoperative inflammatory parameters in gastric cancer patients. *J Gastric Cancer* 2013;13(2):111-6.
87. Azab B, Rivera MC, Taioli E. Average values and racial differences of neutrophil lymphocyte ratio among a nationally representative sample of united states subjects. *PloS One* 2014;9(11).
88. Atila K, Arslan NÇ, Sütçü MT, Bora S, ve ark. Mide kanserli hastalarda preoperatif nötrofil lenfosit oranının prognostik önemi. 18. Ulusal Cerrahi Kongresi 2012:95.
89. Gomez D, Farid S, Malik HZ, Young AL, Toogood GJ, Lodge JP, et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic predictor after curative resection for hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2008;32:1757-62.
90. Hirashima M, Higuchi S, Sakamoto K, Nishiyama T, Okada H. The ratio of neutrophils to lymphocytes and the phenotypes of neutrophils in patients with early gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1998;124:329-34.
91. Yamanaka T, Matsumoto S, Teramukai S, Ishiwata R, Nagai Y, Fukushima M. The baseline ratio of neutrophils to lymphocytes is associated with patient prognosis in advanced gastric cancer. *Oncology* 2007;73:215-20.
92. Hanahan D, Weinberg RA (2011) Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 144: 646-74.

93. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelmann JH, et al. (1991) Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 325(16): 1127-31.
94. Webb NJ, Myers CR, Watson CJ, Bottomley MJ, Brenchley PE (1998) Activated human neutrophils express vascular endothelial growth factor (VEGF). *Cytokine* 10(4): 254-7.
95. Jablonska E, Puzewska W, Grabowska Z, Jablonski J, Talarek L, et al. (2005) VEGF, IL-18 and NO production by neutrophils and their serum levels in patients with oral cavity cancer. *Cytokine* 30(3): 93-99.
96. Ardi VC, Kupriyanova TA, Deryugina EI, Quigley JP (2007) Human neutrophils uniquely release TIMP-free MMP-9 to provide a potent catalytic stimulator of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 104: 20262–20267.
97. Xiao LJ, Zhao S, Zhao EH, Zheng X, Gou WF, et al. (2013) Clinicopathological and prognostic significance of Ki-67, caspase-3 and p53 expression in gastric carcinomas. *Oncol Lett* 6(5): 1277-1284.
98. Shau H, Kim A (1988) Suppression of lymphokine-activated killer induction by neutrophils. *J Immunol* 141: 4395-4402.
99. An X, Ding PR, Li YH, Wang FH, Shi YX, et al. (2010) Elevated neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in advanced pancreatic cancer. *Biomarkers* 15: 516-22.