

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

MİDE KANSERLİ HASTALARIN PROGNOZUNU
BELİRLEMEDE KULLANILABİLECEK
PREOPERATİF PROGNOSTİK SKORLAMA SİSTEMİ

UZMANLIK TEZİ
DR. BURAK ARIKAN

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. AYDIN YAVUZ

ANKARA/2025

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

MİDE KANSERLİ HASTALARIN PROGNOZUNU
BELİRLEMEDE KULLANILABİLECEK
PREOPERATİF PROGNOSTİK SKORLAMA SİSTEMİ

UZMANLIK TEZİ
DR. BURAK ARIKAN

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. AYDIN YAVUZ

ANKARA/2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, destek ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, bana her zaman yol gösteren başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Mustafa Şare olmak üzere, bütün Anabilim Dalı öğretim üyelerine;

Tez çalışmamın planlanması ve yürütülmesi sürecinde bana rehberlik eden ve ağabeylikleri ile her zaman yanımda olan tez danışmanım Doç. Dr. Aydın Yavuz ve yardımcı danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Saygın Altınır'e;

Bana her konuda destek olan ve tez sürecimde de yardımlarını esirgemeyen sevgili arkadaşım Uzm. Dr. Serdal Ateş'e;

Cerrahi eğitim sürecinde çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarım, birlikte çalıştığım tüm hemşire ve personellere en içten dileklerimle teşekkür ederim.

Son olarak her zaman yanımda olup, beni her konuda destekleyen yol arkadaşım, sevgili eşim Pınar Moray Arıkan'a ve bugüne gelmemde büyük emekleri olan aileme sonsuz teşekkür ederim.

Burak ARIKAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR	v
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLER DİZİNİ	viii
GRAFİKLER DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Midenin Embriyolojik Gelişimi.....	3
2.2. Gross Anatomi ve Komşuluklar	4
2.3. Midenin Histolojisi	5
2.4. Midenin kanlanması.....	9
2.5. Lenfatik Drenaj	10
2.5.1. Mide Lenf Nodları (23,24,28).....	13
2.5.2. Mide Lenfatik Sistemi.....	19
2.6. Midenin İnnervasyonu	20
2.7. Mide Kanseriinde Epidemiyoloji.....	22
2.8. Mide Kanseri Etyolojisi	24

2.9. Gastrik Karsinogenez ve Premalign Durumlar	31
2.10. Mide Kanseri Histopatoloji ve Sınıflandırma	34
2.10.1. Lauren Sınıflaması	35
2.10.2. WHO SINIFLAMASI 2019 (76)	36
2.10.3. Mide Kanseri Temel Makroskopik Sınıflandırması.....	38
2.11. Mide Kanseri Kliniği	42
2.12. Görüntüleme Yöntemleri	43
2.13. Mide Kanseri Tanısı	48
2.14. Mide Kanseri Evrelemesi	50
2.15. Mide Kanseri Cerrahi (96)	56
2.16. Mide Kanseri Lenf Nodu Diseksiyonu (96).....	58
2.16.1. Total Gastrektomide Lenf Nodu Diseksiyonu	58
2.16.2. Distal Gastrektomide Lenf Nodu Diseksiyonu	59
2.16.3. Pilor-Koruyucu Gastrektomide Lenf Nodu Diseksiyonu.....	60
2.16.4. Proksimal Gastrektomide Lenf Nodu Diseksiyonu	61
2.17. Gastrektomi Sonrası Rekonstrüksiyon	63
3. MATERYAL VE METOD	70
3.1. Hastalar	70
3.2. Veri toplama	71
3.3. Cut-off değerleri	71

3.4. PPS (Preoperatif Prognostik Skor)	71
3.5. İstatiksel Analiz	72
4. BULGULAR	73
4.1. Demografik veriler ve Cerrahi Prosedür.....	73
4.2. Histopatolojik Bulgular	74
4.3. Laboratuvar Bulguları, PPS ve Mortalite	77
4.4. PPS 0-1 ve 2-4 Gruplarının Karşılaştırılması	77
4.5. 5 Yıllık Genel Sağkalım (OS).....	80
5. TARTIŞMA.....	87
6. SONUÇ	93
7. ÖZET.....	94
8. ABSTRACT	96
9. KAYNAKLAR.....	98
10. ÖZGEÇMİŞ.....	109
11. EKLER	110
Etik Kurul Onay Formu	110

KISALTMALAR

AICR	: American Institute for Cancer Research
APC	: Adenomatöz Polipozis Koli
BSG	: British Society of Gastroenterology
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
CEA	: Karsinoembriyonik Antijen
CTL	: Sitotoksik T Lenfosit
CA 19-9	: Karbonhidrat Antijen 19-9
TNM	: Tümör, Lenf Nodu, Metastaz
CRP	: C-Reaktif Protein
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
EBV	: Epstein-Barr Virüsü
ECL	: Enterokromaffin Benzeri Hücreler
EMR	: Endoskopik Mukozal Rezeksiyon
ESD	: Endoskopik Submukozal Diseksiyon
ESGE	: European Society of Gastrointestinal Endoscopy
EUS	: Endoskopik Ultrasonografi
FAP	: Familial Adenomatöz Polipozis
FDG	: Florodeoksiglukoz
FNA	: İnce İğne Aspirasyon
GÖ	: Gastroözofageal
GÖRH	: Gastroözofageal Reflü Hastalığı
GK	: Gastrik Kanser
HCL	: Hidroklorik Asit
HDGC	: Herediter Diffüz Gastrik Kanser
Hp	: Helikobakter Piloni
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin

JGCA	: Japon Mide Kanseri Derneği
JRSGC	: Japon Mide Kanseri Araştırma Derneği
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NBI	: Dar Bant Görüntüleme
NK	: Natürel Killer
NLR	: Nötrofil – Lenfosit Oranı
OS	: Genel Sağkalım
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PPS	: Preoperatif Prognostik Skor
PLR	: Platelet – Lenfosit Oranı
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SIR	: Sistemik İnflamatuvar Yanıt
SMA	: Superior Mezenterik Arter
SMV	: Superior Mezenterik Ven
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
TNM	: Tümör, Lenf Nodu, Metastaz
UICC	: Union for International Cancer Control
WCRF	: World Cancer Research Fund
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Japon Gastrik Kanser Sınıflaması Lenf Nodu İstasyonları 3. İngilizce Baskı ...	12
Tablo 2. Konvansiyonel Displastik Lezyonların Yönetimi	33
Tablo 3. Lauren Sınıflaması	36
Tablo 4. Mide Kanseri Makroskopik Tipler	40
Tablo 5. Erken Evre Mide Kanseri (Tip 0) subtipleri	41
Tablo 6. Özofagogastrik Bileşke Kanserlerinin Farklı Sınıflandırmaları	52
Tablo 7. Klinik Evreleme	55
Tablo 8. Patolojik Evreleme	55
Tablo 9. Anti-tümör immünitesinde ve tümör destekleyici inflamasyonda farklı immün ve inflamasyon hücre alt tiplerinin rolleri	65
Tablo 10. Sitokin ve kemokinlerin kanser büyümesini, invazyonunu ve metastazını kolaylaştırabilecek etkileri	66
Tablo 11. PPS puanlama tablosu	72
Tablo 12. Demografik veriler ve Cerrahi Prosedürler	73
Tablo 13. Histopatolojik Bulgular	75
Tablo 14. Laboratuvar Bulguları, PPS ve Mortalite	77
Tablo 15. PPS 0-1 ve 2-4 Gruplarının Karşılaştırılması	78
Tablo 16. Klinikopatolojik Faktörlerin Mortaliteye Etkileri	80
Tablo 17. Laboratuvar Parametreleri ve PPS'nin Mortaliteye Etkileri.....	82
Tablo 18. PPS gruplarının karşılaştırılması	85
Tablo 19. PPS guruplarının ikili karşılaştırılması.....	86

ŞEKİLER DİZİNİ

Şekil 1. Midenin embriyolojik gelişimi	3
Şekil 2. Midenin bölümleri	5
Şekil 3. Gastrik mukoza yüzeyi	6
Şekil 4. Gastrik bez içerisindeki hücrelerin yerleşimi	8
Şekil 5. Midenin kanlanması	10
Şekil 6. Mide lenf nodu istasyonları Japon Mide Kanseri Araştırma Derneği (JRS GC) İlk Sınıflaması	11
Şekil 7. Mide Lenf Nodu İstasyonları.....	18
Şekil 8. Özofageal hiatus, infradiyafragmatik ve paraaortik lenf nodu istasyonları	18
Şekil 9. Vagus Siniri	22
Şekil 10. Grassi'nin Kriminal Siniri	22
Şekil 11. Correa'nın hipotezi – normal mide mukozasından mide karsinomuna kadar histopatolojik evreler	25
Şekil 12. Gastrik Karsinogenez ve Correa Hipotezi	32
Şekil 13. Borrmann Sınıflaması.....	39
Şekil 14 İleri Evre Mide Kanseri Makroskopik Tipler	40
Şekil 15. Erken Evre Mide Kanseri (Tip 0) Subtipleri	41
Şekil 16. Endoskopik Muayene Görüntüleme Gereklilikleri (ESGE)	49
Şekil 17. Güncellenen Sydney Protokolüne Göre Biyopsi Bölgelerinin Yerleşimi	50
Şekil 18. Total gastrektomi sırasında lenf nodu diseksiyonu:	59
Şekil 19. Distal gastrektomi sırasında lenf nodu diseksiyonu:	60
Şekil 20. Pilor koruyucu gastrektomi sırasında lenf nodu diseksiyonu:	60
Şekil 21. Proksimal gastrektomi sırasında lenf nodu diseksiyonu:	61

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1.: Türkiye’de 2022 yılında kadınlarda kanser insidans ve mortaliteleri	23
Grafik 2. Türkiye’de 2022 yılında erkeklerde kanser insidans ve mortaliteleri	23
Grafik 3. Tümör Lokalizasyonları	73
Grafik 4. Cerrahi Şekli.....	74
Grafik 5. T ve N evreleri.....	76
Grafik 6. TNM Evresi	76
Grafik 7. PPS 0-1 ve 2-4 Gruplarının 5 Yıllık Genel Sağkalım Eğrileri	84
Grafik 8. PPS Gruplarının Genel Sağkalım Eğrileri	85

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mide kanseri tüm dünyada en sık görülen beşinci kanser türüdür ve kansere bağlı ölümlerde de beşinci sırada yer alır. 2022 yılında dünyada yaklaşık 660 bin kişi mide kanseri nedeniyle hayatını kaybetmiştir (1,2). Mide kanseri, dünya çapında kanserle ilişkili ölümlerin önde gelen nedenleri arasında yer alarak önemli bir küresel sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Tanı ve tedavideki ilerlemelere rağmen genel olarak kötü bir prognoza sahiptir. Bu durumun başlıca nedeni, hastalığın genellikle ileri evrelerde teşhis edilmesi ve agresif seyretmesidir. Hastaların çoğu ileri evrede tanı almakta bu da tedavi seçeneklerini sınırlamaktadır ve palyatif bakım gerektirmektedir (3). Son yıllarda mide kanserli hastaların prognozunu iyileştirmeye yönelik önemli miktarda araştırma yapılmış olup; neoadjuvan kemoterapi, radyoterapi ve moleküler hedefli tedaviler etkili yöntemler haline gelmiştir. Mide kanserli hastaların prognozunun önceden belirlenebilmesi medikal ve cerrahi tedavi seçeneklerinin doğru seçilmesi, uygulanması ve prognozun iyileştirilmesine olanak sağlamaktadır (4).

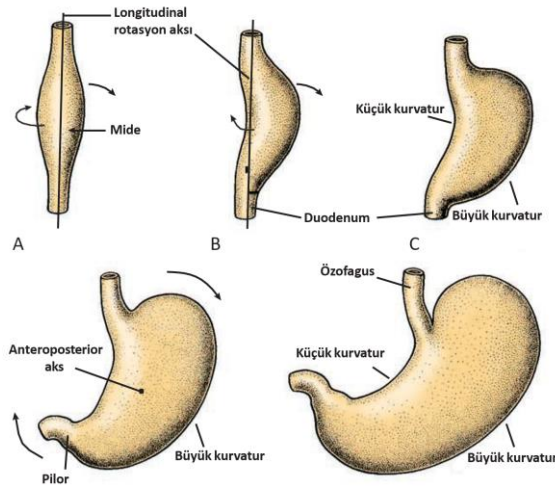
Son zamanlarda tümörle ilişkili inflamatuvar etkilerin kanser hastalarında sağkalım olasılığı ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu ortaya koyan araştırmaların sayısı giderek artmaktadır (5). Sistemik inflamasyon tümör karsinogenezinde, gelişiminde ve prognozunda önemli bir faktör olarak tanımlanmıştır. Sistemik inflamasyonda rol oynayan hücrelerin kritik bir role sahip olduğu ve tümör prognozunda bir rolü olduğu düşünülmüştür. Periferik kan hücreleri ile kanser prognozu arasındaki ilişki daha derinlemesine

değerlendirilmeye başlanmıştır (6). Nötrofiller, lenfositler, trombositler, monositler ve albumin gibi çeşitli parametrelerin hastaların sistemik inflamasyon durumunu yansıttığı bilinmektedir (7). Birçok kanserde prognozu belirleyebilmek amacıyla bu parametreler tek tek kullanılmış veya bunların kombinasyonu şeklinde çeşitli skarlama sistemleri geliştirilmiş ve bunların prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir (8). 2016 yılında Japonya’da yapılan bir çalışmada Perihilar Kolanjiokarsinomda postoperatif prognozu belirleyebilmek için preoperatif faktörler kullanarak yeni bir skarlama sistemi geliştirilmiştir; Preoperatif Prognostik Skor (PPS) (8,9). Biz çalışmamızda bu yeni skarlama sistemini farklı bir hasta grubu olan mide kanseri hastalarında kullanarak preoperatif prognozu 5 yıllık sağkalım üzerinden öngörebilmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Midenin Embriyolojik Gelişimi

Proksimalde özofagus, distalde duodenum arasında bulunan mide sindirim sisteminin en geniş organıdır. Embriyolojik hayatın 4. haftasında ön bağırsağın (foregut) ortasında bir dilatasyon oluşmaya başlar, bu dilatasyon büyüyüp genişlemeye devam eder ancak dorsal kısım ventral kısımdan daha hızlı gelişir. Bu orantısız gelişim mideye karakteristik şeklini veren büyük ve küçük kurvaturun oluşmasına neden olur. Gelişimin 7. haftasında longitudinal ekseninde saat yönünde 90 derece döner. Bu sol vagus sinirinin midenin ön duvarını, sağ vagus sinirinin midenin arka duvarını innerve etmesini sağlar. 8. haftada anteroposterior düzlemde saat yönünde 90 derece dönerek pilor sağa ve yukarı hareket ederken, kardias bölüme sola ve hafif aşağı doğru yer değiştirir ve böylece mide nihai şeklini ve konumunu alır (Şekil 1) (10,11).



Şekil 1. Midenin embriyolojik gelişimi

A–C. Midenin uzun ekseninde saat yönünde 90 derece rotasyonu. D, E. Midenin anteroposterior ekseninde saat yönünde 90 derece rotasyonu. Pilonun ve kardiasın konum değişikliğine dikkat edin (11).

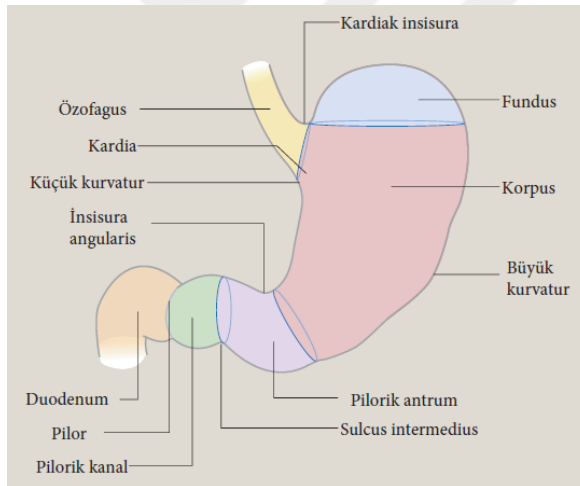
Mukozal ve submukozal gelişim 8. ve 9. haftalar civarında görülür. Diğer gastrointestinal sistem organlarının aksine herhangi bir villus oluşumu görülmez ancak gastrik girinti adı verilen yapılar göze çarpar. 10. hafta civarında pariyetal hücreler kardial ve pilorda ortaya çıkar. Asit salgısı 32. hafta civarında başlar. Bununla birlikte, intrinsek faktörün 11. haftadan sonra ortaya çıktığı ve pariyetal hücrelerin sayısına paralel olarak arttığı bilinmektedir. Esas hücreler ise 12-13. haftalar civarında ortaya çıkar ama pepsinojen içermeye başladığı dönem olan doğum anına kadar görüntülenemez (12,13).

2.2. Gross Anatomi ve Komşuluklar

Midenin özofagus ile bitişik kısmına kardial adı verilir. Gastroözofageal (GÖ) bileşkede kardialın hemen proksimalinde anatomik olarak belirgin olmayan ancak fizyolojik olarak gösterilebilen alt özofagus sfinkteri bulunur. Distalde pilor, distal mideyi (antrum) proksimal duodenuma bağlar. Mide, GÖ bileşke ve pilora bağlı olarak bulursa da ortadaki büyük bir kısmı mobildir. Midenin en üst bölümü gevşek ve genişleyebilen bir parçası olan fundustur. Mide süperiorda diyafram, lateralde dalak ile sınırlıdır. Fundus ile GÖ bileşkenin sol tarafının buluştuğu yere his açısı adı verilir. Genellikle fundusun inferior sınırı, GÖ bileşkenin yatay düzlemi olarak düşünülür ve burada midenin gövde (korpus) kısmı başlar. Korpus en çok pariyetal (oksintik) hücrenin bulunduğu kısımdır ve sağda nispeten düz ve kısa olan küçük kurvatur, solda daha uzun olan büyük kurvatur ile sınırlıdır. İnsisura angularis seviyesinde küçük kurvaturda sağa doğru ani bir açılma olur ve bu bölge midenin distal %25-30 unu oluşturan antrumun

anatomik başlangıç yerini işaret eder.

Midenin büyük bölümü batın üst kadranda yerleşmiştir. Karaciğerin sol lateral segmenti midenin önemli bir bölümünü önden örter. Diyafragma, toraks ve batın duvarı diğer sınırları oluşturur. İnferiorda mide transvers kolona gastrokolik omentum ile bağlıdır. Küçük kurvatur karaciğere küçük omentum veya pars flaccida olarakta adlandırılan hepatogastrik ligaman ile bağlıdır. Midenin posteriorunda küçük omental bursa ve pankreas yer alır. Gastrosplenik ligaman, büyük kurvatur proksimalini dalağa bağlar (14,15).

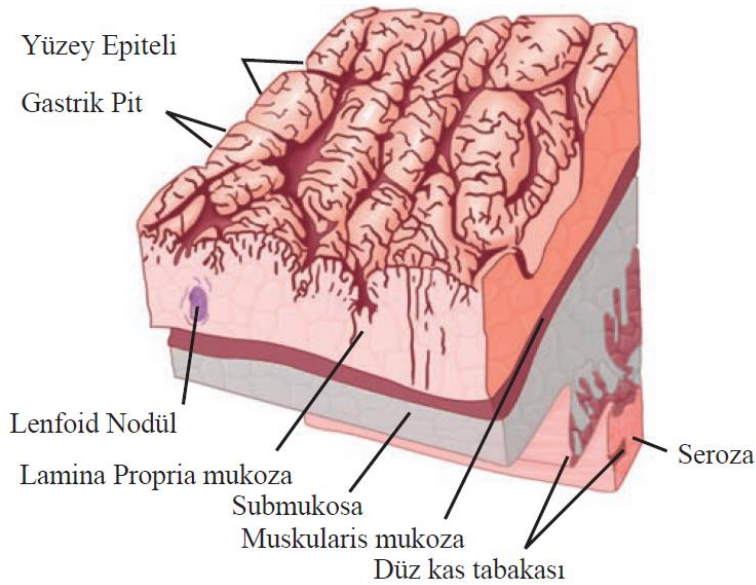


Şekil 2. Midenin bölümleri (16)

2.3. Midenin Histolojisi

Mide duvarının içten dışa doğru mukoza, submukoza, muskularis propria ve seroza olmak üzere dört ayrı tabakası mevcuttur (Şekil 3). Midenin en iç tabakası olan mukoza çeşitli tiplerde kolumnar epitel ile dizilidir. Epitel hücrelerinin bazal membranının altında lamina propria bulunur. Lamina propria

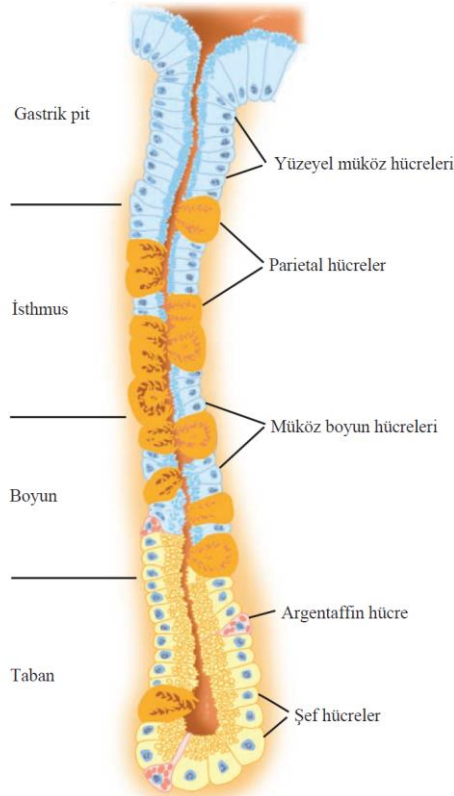
yüzey epitelini besleyen kapiller damar, sinir ve lenfatikleri içerir. Lamina proprianın altında, bağırsağın mukozal tabakasının en derin sınırı olarak devam eden muskularis mukoza adı verilen ince bir kas tabakası bulunur. Epitel, lamina propria ve muskularis mukozanın tümü mukozayı oluşturur. Muskularis mukozanın derininde submukoza yer alır. Submukoza zengin kan damarları, lenfatikler ve Meissner'in otonomik sinir pleksusunu içerir. Submukoza mukozayı desteklerken yemek girişiyle genişlemeye izin veren rugaları oluşturur. Kollajenden zengin submukoza gastrointestinal anastomozlara güç verir. Submukozanın altında muskularis propria bulunur. Muskularis propria (muskularis externa) dıştan içe longitudinal, sirküler ve oblik olmak üzere üç tabakadan oluşan düz kaslardan meydana gelir. Muskularis propria içerisinde Auerbach'ın myenterik pleksusu adı verilen otonomik sinirler ve ganglionlar bulunur (17,18).



Şekil 3. Gastrik mukoza yüzeyi(14)

Mide kolumnar epitelle döşeli bezli bir yapıya sahiptir. Bu glandüler yapıların fonksiyonları midede bulundukları yere göre değişiklik gösterir. Kardiada, gastrik bezler dallıdır. Bez sayısı kardiada antrum bölgesine göre daha azdır. Kardiadaki bezler sınırlandırılmış mukus ve bikarbonat salgılar ancak çok fazla asit üretmez. Fundus ve gövdede, bezler daha tübüler yapıdadır ve çukurlar daha derindir. Bu bezlerde parietal ve esas (şef) hücreler daha yaygındır. Antrum mukozasında parietal hücreler ve sıklıkla endokrin hücreler (özellikle G hücreleri) bulunur. Esas hücreler sadece fundus mukozasında bulunur. Fundus mukozasında (korpus mukozasına benzer) foveolar yapı, mukoza kalınlığının yaklaşık dörtte biri kadardır. Geri kalan kısmını sıkıca bir araya gelmiş ve muskularis mukozaya kadar uzanan bezler oluşturur. Bu bölgede parietal hücreler, esas hücreler, müköz boyun hücreleri ve endokrin hücreler olmak üzere dört tip hücre vardır. Fundus bezleri tanımlayıcı olması açısından taban, boyun ve gövde olarak üç bölgeye ayrılabilir (Şekil 4). Taban kısmındaki esas hücreler (zimojenik hücreler) pH 2.5'ta maksimum aktivasyona ulaşan pepsinojen salgılar. Gövde kısmında asit ve intrinsek faktörler üreten parietal hücreler bulunur. Boyun kısmında müköz hücreleri daha fazla olmakla beraber esas ve parietal hücreler bir arada bulunur. Endokrin özelliğe sahip hücreler mide bezlerinin taban kısmında esas hücreler arasında dağılmış olarak bulunur. Pilorik mukozadaki endokrin hücrelerin %50'si G hücreleri, %30'u serotonin salgılayan enterokromafin hücreler ve %15'i de somatostatin salgılayan D hücreleridir. Fundus mukozasında hakim endokrin hücreler histamin depolayan enterokromafin benzeri hücrelerdir. Boyun ve gövde kısmında yer alan stem cell-progenitör hücreler proliferasyon ve mukozal

rejenerasyon yeteneğine de sahiptir. Yüzey epiteli bir haftada yenilenirken, parietal ve esas hücrelerde bu süreç iki yıl civarındadır. Histamin salgılayan enterokromafin benzeri (ECL - Enterochromaffin-like cells) hücreler parietal hücreler ile direk kontakt halindedir ve ürettikleri histamin oranında parietal hücrelerden hidroklorik asit salgılanır. Parietal hücreler mide lümenine asit ve intrinsik faktör, hücreler arası boşluğa ise bikarbonat salgılar. Parietal hücreler vücuttaki mitokondri bakımından en zengin hücrelerdir. Parietal hücre uyarıldığında, tübüloveziküller plazma zarıyla birleşerek hücrenin HCl salgıladığı iyi gelişmiş bir mikrovillus sistemine sahip bir plazma zarı oluşur, asit üretimi durduğunda süreç tersine döner (19,20).



Şekil 4. Gastrik bez içerisindeki hücrelerin yerleşimi (14)

2.4. Midenin kanlanması

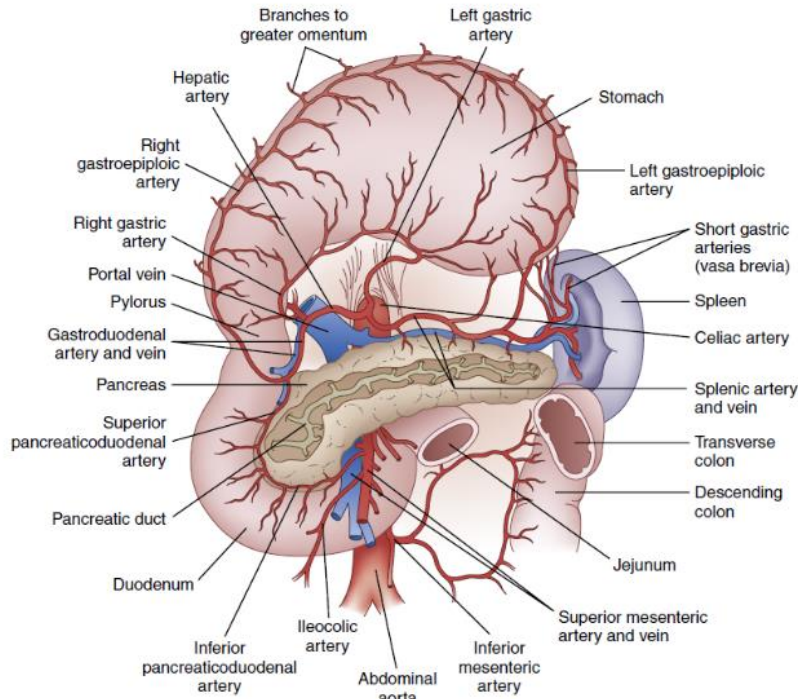
Mide oldukça bol kan akımı ve yoğun intramural vasküler anastomotik ağıyla, sindirim kanalının en zengin kanlanan bölümüdür. Bu zengin kan kaynağı, midenin iskemiye uğramışını zorlaştırır ancak mide kanamasının kontrolünü de önemli bir zorluk haline getirir (14,21).

Midenin kanlanmasının büyük kısmını çölyak arter sağlar. Küçük kurvatur boyunca sağ ve sol gastrik arterler, büyük kurvatur boyunca sağ ve sol gastroepiploik arterler olmak üzere mideye giden dört ana arter bulunur. Ayrıca proksimal midenin bir kısmının kanlanması inferior frenik arterler ve dalak arterinden dallanan kısa gastrik arterler yoluyla gerçekleşir (15,22).

Midenin en büyük arteri sol gastrik arterdir ve %15-20 oranında sol hepatik arter aberran olarak bu arterden köken alır. Böyle bir durumda sol gastrik arter proksimalden bağlanırsa sol taraflı akut hepatik iskemi ile karşılaşılır (15). Midenin ikinci en büyük arteri çoğunlukla duodenum bulbusunun arkasında yer alan gastroduodenal arterden köken alan sağ gastroepiploik arterdir. Sol gastroepiploik arter splenik arterden köken alır. Sağ ve sol gastroepiploik arterler büyük kurvatur boyunca anastomoz yaparlar. Sağ gastrik arter çoğunlukla pilor ve hepatoduodenal ligamentin yanında, hepatik arterden köken alır ve proksimale doğru distal mide boyunca ilerler. Bu majör arterler arasındaki büyük ve küçük kurvaturalar boyunca olan yaygın anastomozlar nedeniyle bu dört arterden üçü bağlansa bile midenin beslenmesi bozulmaz (14).

Genel anlamda venler arterleri takip eder. Sol gastrik (koroner) ven ve sağ gastrik ven çoğunlukla küçük kurvatur boyunca ilerler ve doğrudan portal vene

drene olur. Sağ gastroepiploik ven pankreas boyun kısmının inferiorunda süperior mezenterik vene ve sol gastroepiploik ven splenik vene drene olur (14). Splenik ven ayrıca kısa gastrik venleri ve inferior mezenterik veni drene eder ve sonunda üst mezenterik ven ile birleşerek portal veni oluşturur. Portal hipertansiyon durumlarında portal venöz drenaj, sol gastrik ven ve özofagus dalları ile birlikte kısa gastrik venler aracılığıyla daha düşük dirençli yollara yönlendirilebilir ve bu da mide varislerine yol açabilir (21).



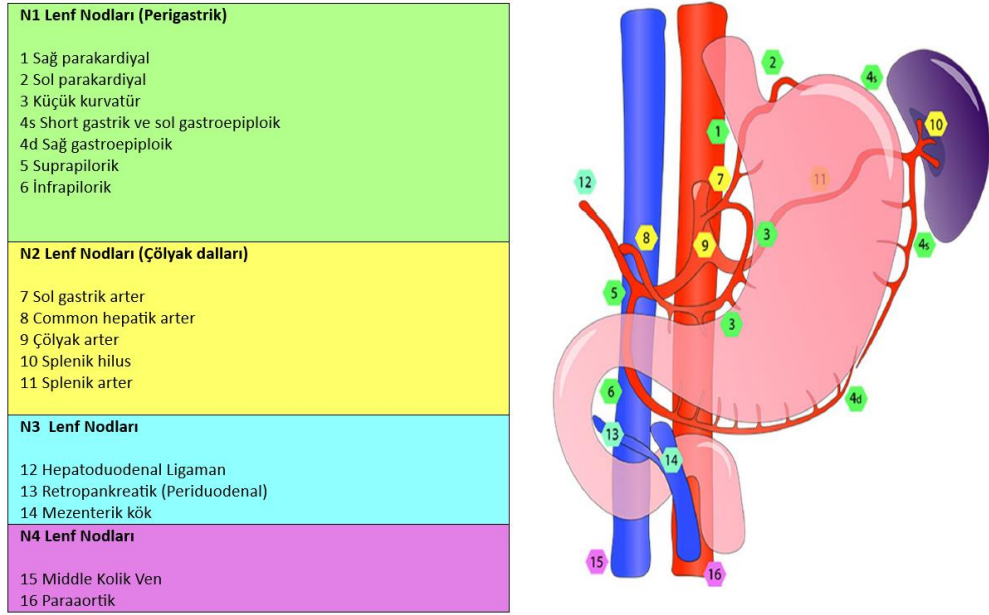
Şekil 5. Midenin kanlanması (15)

2.5. Lenfatik Drenaj

Midenin lenfatik drenajı genel anlamda damarlarla paralellik gösterir.

Japon Mide Kanseri Araştırma Derneği (JRSGC - Japanese Research Society for Gastric Cancer), 1995 yılında “Mide Kanseri Çalışması İçin Genel

Kurallar”ın ilk ingilizce baskısını (12. Japonca baskı) yayınladı ve mide lenf nodları 16 grupta toplanmıştır (Şekil 6) (23).



Şekil 6. Mide lenf nodu istasyonları Japon Mide Kanseri Araştırma Derneği (JRSGC) İlk Sınıflaması (24)

1997 yılında JRSGC, Japon Mide Kanseri Derneği'ne (JGCA - Japanese Gastric Cancer Association) dönüştürüldü ve bu yeni dernek Japon sınıflandırması konseptine bağlılığını sürdürdü. Yeni sınıflamada mide bölgesel lenf nodları 20 grup altında toplandı ve artı olarak 110, 111, 112. Lenf grupları eklendi (25).

2010 yılındaki son revizyon ile gastrik kanser lenf nodu istasyonları en son güncel halini almıştır. Lenf nodu istasyonları 1-12 ve lenf nodu istasyonu 14v, bölgesel istasyonlar olarak tanımlanmıştır; diğer lenf nodu istasyonları ise uzak istasyonlar olarak kabul edilir ve metastaz durumunda M1 olarak sınıflandırılır. 16, 19, 10, 110 ve 111 numaralı lenf nodları, tümörün özofagusu doğrudan invazyonu durumunda bölgesel lenf nodları olarak kabul edilir (23,26).

Tablo 1. Japon Gastrik Kanser Sınıflaması Lenf Nodu İstasyonları 3. İngilizce Baskı (2010) (27)

No	Tanım
1	Sağ parakardial lenf nodları, sol gastrik arterin çıkan dalının (kardiyoözofageal dalı) ilk kolu boyunca
2	Sol parakardial lenf nodları, sol inferior frenik damarların kardiyoözofageal dalı boyunca
3a	Sol gastrik arterin dalları boyunca küçük kurvatur lenf nodları.
3b	Sağ gastrik arterin 2. dalı ve distal kısmı boyunca küçük kurvatur lenf nodları.
4sa	Short gastrik arterler boyunca sol büyük kurvatur lenf nodları (perigastrik alan).
4sb	Sol gastroepiploik arter boyunca sol büyük kurvatur lenf nodları (perigastrik alan).
4d	Sağ gastroepiploik arterin 2. dalı ve distal kısmı boyunca sağ büyük kurvatur lenf nodları.
5	Sağ gastrik arterin ilk dalı ve proksimal kısmı boyunca suprapilorik lenf nodları.
6	Sağ gastroepiploik arterin ilk dalı ve proksimal kısmı boyunca infrapilorik lenf nodları.
7	Sol gastrik arter boyunca çölyak trunkustan çıkan kökü ve küçük kurvaturdaki çıkan dalı arasında
8a	Ortak hepatik arter boyunca anterosüperior lenf nodları.
8p	Ortak hepatik arter boyunca posterior lenf nodları.
9	Çölyak arter lenf nodları.
10	Dalak hilusu lenf nodları, pankreas kuyruğuna bitişik olanlar ve sol gastroepiploik arter boyunca olanlar.
11p	Proksimal dalak arter lenf nodları, çölyak ekseninden gelen splenik arterin başlangıcından, posterior gastrik arterin çıkışına kadar olan splenik arter çevresi
11d	Distal dalak arter lenf nodları, posterior gastrik arterin başlangıcından pankreas kuyruğunun sonuna kadar splenik arterin çevresi
12a	Hepatoduodenal ligament boyunca proper hepatik arter çevresi lenf nodları.
12b	Hepatoduodenal ligament boyunca safra yolu çevresi lenf nodları.
12p	Hepatoduodenal ligament boyunca portal ven çevresi lenf nodları.
13	Pankreas başının posterior yüzeyindeki lenf nodları, duodenal papilla kraniyalına kadar.
14v	Süperior mezenterik ven boyunca lenf nodları.
15	Middle kolik damarlar boyunca lenf nodları.
16a1	Diyaframatik aort hiatusunda paraaortik lenf nodları.
16a2	Çölyak arterin başlangıcının üst sınırı ile sol renal venin alt sınırı arasındaki paraaortik lenf nodları.
16b1	Sol renal venin alt sınırı ile inferior mezenterik arterin başlangıcının üst sınırı arasındaki paraaortik lenf nodları.
16b2	İnferior mezenterik arterin başlangıcının üst sınırı ile aort bifürkasyonu arasındaki paraaortik lenf nodları.
17	Pankreas başının anterior yüzeyindeki lenf nodları, pankreatik kılıfın altında.
18	Pankreas gövdesinin inferior sınırı boyunca lenf nodları.
19	Diyafram altı lenf nodları, çoğunlukla subfrenik arter boyunca.
20	Diyaframatik özofagus hiatusundaki paraözofageal lenf nodları.
110	Alt torakstaki paraözofageal lenf nodları.
111	Özofagustan ayrı supradiyaframatik lenf nodları.
112	Özofagus ve özofagus hiatusundan ayrı posterior mediastinal lenf nodları.

2.5.1. Mide Lenf Nodları (23,24,28)

1) Perigastrik lenf nodları

İstasyon numarası 1 (sağ parakardiyal lenf nodları)

Sağ parakardiyal lenf nodları, kardiyanın sağ tarafında, sol gastrik arterin çıkan dalının (kardiyoözofageal dalı) ilk kolu boyunca yerleşmiştir.

İstasyon numarası 2 (sol parakardiyal lenf nodları)

Sol parakardiyal lenf nodları, sol inferior frenik damarların kardiyoözofageal dalı boyunca, kardiyanın sol tarafında yer alır.

İstasyon numarası 3 (küçük kurvatur lenf nodları)

Sol gastrik arterin inen dalı boyunca ve birinci gastrik dalın distalinde sağ gastrik arter boyunca yer alır.

İstasyon numarası 4 (büyük kurvatur lenf nodları)

Sağ ve sol gastroepiploik arterlerin tam birleştiği Von Ghoete noktasıyla iki gruba ayrılır: sol grup (4s) ve sağ grup (4d).

Ayrıca, sol grup proksimal bir parça (4sa) ve distal bir parça (4sb) olarak ikiye ayrılır. Sol grup 4'ün proksimal parçasının (4sa) lenf nodları kısa gastrik damarların etrafında yer alırken, distal parçanın (4sb) lenf nodları sol gastroepiploik damarlar boyunca yer alır. Grup 4'ün sağ parçasının lenf nodları sağ gastroepiploik damarlar boyunca, ilk gastrik dalın distalinde (infrapilorik lenf nodlarıyla sınırlı) yer alır.

İstasyon numarası 5 (suprapilorik lenf nodları)

Suprapilorik lenf nodları, sağ gastrik arter ve orijini boyunca, pilorun hemen üzerinde, küçük kurvaturda yer alır.

İstasyon numarası 6 (infrapilorik lenf nodları)

İnfrapilorik lenf nodları, sağ gastroepiploik venin anterior inferior pankreatikoduodenal venle birleştiği noktada, pilorun hemen altında, büyük kurvaturda yer alır.

2) İkinci kademe lenf nodları

İstasyon numarası 7 (sol gastrik arter lenf nodları)

Sol gastrik arter lenf nodları, sol gastrik arter boyunca çölyak trunkustan çıkan kökü ve küçük kurvaturdaki çıkan dalı arasında uzanır.

İstasyon numarası 8 (ortak hepatik arter lenf nodları)

Ortak hepatik arter lenf nodları, ortak hepatik arterin etrafında, çölyak gövdesinden gastroduodenal arterin dallanmasına kadar olan bölgede yer alır. Bu lenf nodları, ön kısım (8a) ve arka kısım (8p) olarak ayrılır.

İstasyon numarası 9 (çölyak gövde lenf nodları)

Çölyak gövde lenf nodları sol gastrik arterin, ortak hepatik arterin ve splenik arterin hemen kökünde yer alır

İstasyon numarası 11 (splenik arter lenf nodları)

Splenik arter lenf nodları splenik arter boyunca yer alır ve proksimal grup (11p) ve distal grup (11d) olarak ayrılır:

- I. 11p: Çölyak ekseninden gelen splenik arterin başlangıcından, posterior gastrik arterin çıkışına kadar olan splenik arter çevresi
- II. 11d: Posterior gastrik arterin başlangıcından pankreas kuyruğunun sonuna kadar splenik arterin çevresi

3) Diğer lenf nodları (Primer tümörün yerine göre ikinci veya üçüncü seviye veya M nodülleri)

İstasyon numarası 10 (splenik hilus lenf nodları)

Dalak hilusu lenf nodları dalak hilusu üzerinde, pankreas kuyruğunun sonunda distal olarak yer alır. 10 ve 4sb lenf nodları arasındaki vasküler sınır, sol gastroepiploikin ilk gastrik dallanmasıyla ayrılır.

İstasyon numarası 12 (hepatoduodenal ligament lenf nodları)

Hepatoduodenal ligament lenf nodları bu ligamentin içinde yer alır ve üç ayrı gruba içerir:

- I. 12a: sağ ve sol hepatik kanalların birleştiği nokta ile pankreasın üst kenarı arasındaki kaudal yarıda, hepatik arter boyunca yer alan sol hepatoduodenal ligament lenf nodları
- II. 12b ve 12p: posterior hepatoduodenal ligament lenf nodları, yine sağ ve sol hepatik kanalların birleştiği nokta ile üst pankreas kenarı arasında, kaudal yarıda safra kanalı boyunca yer alan nodlara (12b) ve sağ ve sol hepatik kanalların birleştiği nokta ile üst pankreas kenarı arasında, kaudal yarıda portal venin posteriorunda yer alan nodlara (12p) ayrılır.

İstasyon numarası 13 (retropankreatik lenf nodları)

Retropankreatik lenf nodları, pankreas başının arka yüzeyinde, Ampulla Vateri'nin kranialinde, posterior pankreatikoduodenal arterin üst ve alt dalları boyunca yer alır. Sol lateral sınırı portal ven, üst sınırı posterior hepatoduodenal lenf nodlarının başlangıcı tarafından yapılır.

İstasyon numarası 14 (süperior mezenterik ven (SMV) ve arter (SMA) lenf nodları)

SMV ve SMA lenf nodları, SMV'nin (14v) portal vene birleştiği noktada ve SMA'nın (14a) kökü boyunca, mezenterin kökünde yer alır. Lateral sınır, gastrokolik venin SMV'ye birleştiği noktada yer alır. Lateral sınırı gastrokolik venin SMV ile birleşimi, alt sınırı orta kolik venin SMV ile birleşim yeri üst sınırı SMA'nın aortadan çıktığı yer yapar.

İstasyon numarası 15 (orta kolik lenf nodları)

Orta kolik lenf nodları, orta kolik arter ve venin etrafındaki transvers mezokolon içinde, superior mezenterik damarlardan kaynaklandığı/birleştiği yerden, transvers kolonun mezokolik sınırına kadar yerleşmiştir.

İstasyon numarası 16 (aortik hiatus-a1, orta-a2/b1 ve kaudal-b2 para-aortik lenf nodları)

16 numaralı istasyon, abdominal aort ve inferior vena kava çevresinde dört ayrı lenf nodu grubunu içerir:

- I. 16a1: Diyafragmatik aort hiatusunun etrafında, aortun ön tarafının üzerinden, hiatusun alt sınırından çölyak arterinin üst sınırına kadar
- II. 16a2: aortun ön yüzeyinin üzerinden, çölyak arterden sol böbrek veninin alt sınırına kadar
- III. 16b1: aort ve vena kavanın ön yüzü etrafında, sol böbrek veninin alt sınırından inferior mezenterik arterin orijininin üst sınırına kadar; sağ ve sol sınır, inferior vena kavanın sağ sınırı ve sol gonad damarları tarafından belirlenir

IV. 16b2: aort ve vena kavanın ön yüzeyi çevresinde, inferior mezenterik arterin orijininin üst sınırı ile aort bifurkasyonu arasında

İstasyon numarası 17 ve 18 (peripankreatik lenf nodları)

Peripankreatik lenf nodları, pankreatikoduodenalis superior ön damarları boyunca, pankreas kılıfının altında pankreas başının ön yüzeyinde (istasyon 17) ve pankreas gövdesinin alt sınırında (istasyon 18) yer alır .

İstasyon numarası 19 (infradiyaframatik lenf nodları)

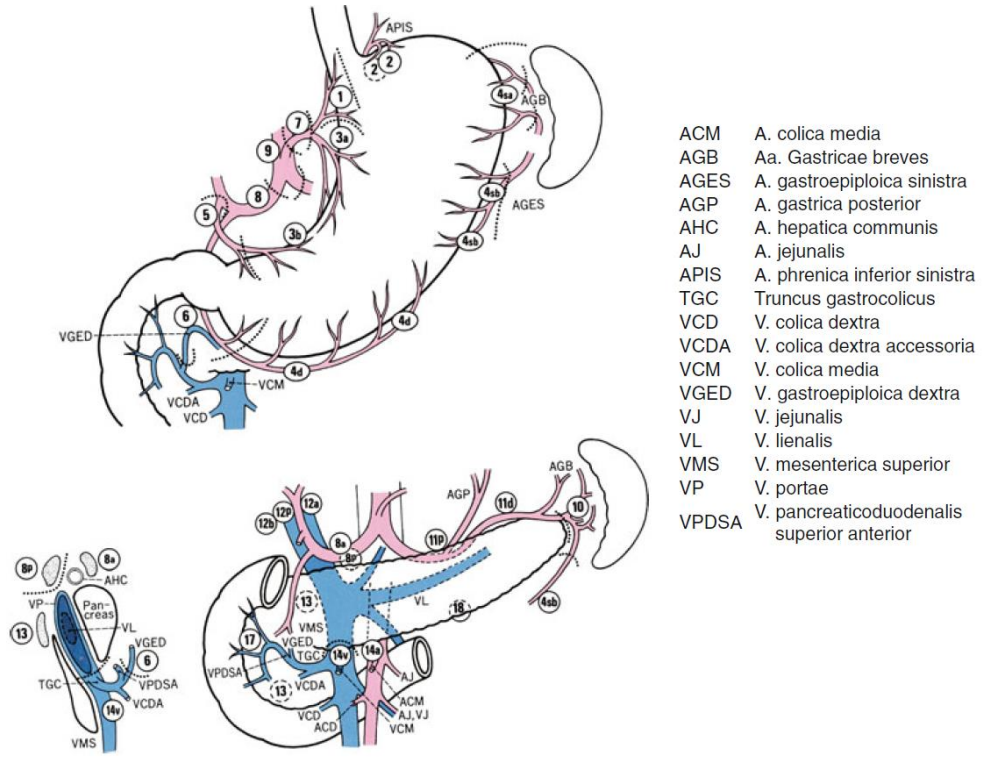
İnfradiyaframatik lenf nodları, infradiyaframatik boşlukta, çoğunlukla subfrenik damarlar boyunca yer alır

İstasyon numarası 20 (paraözofageal lenf nodları)

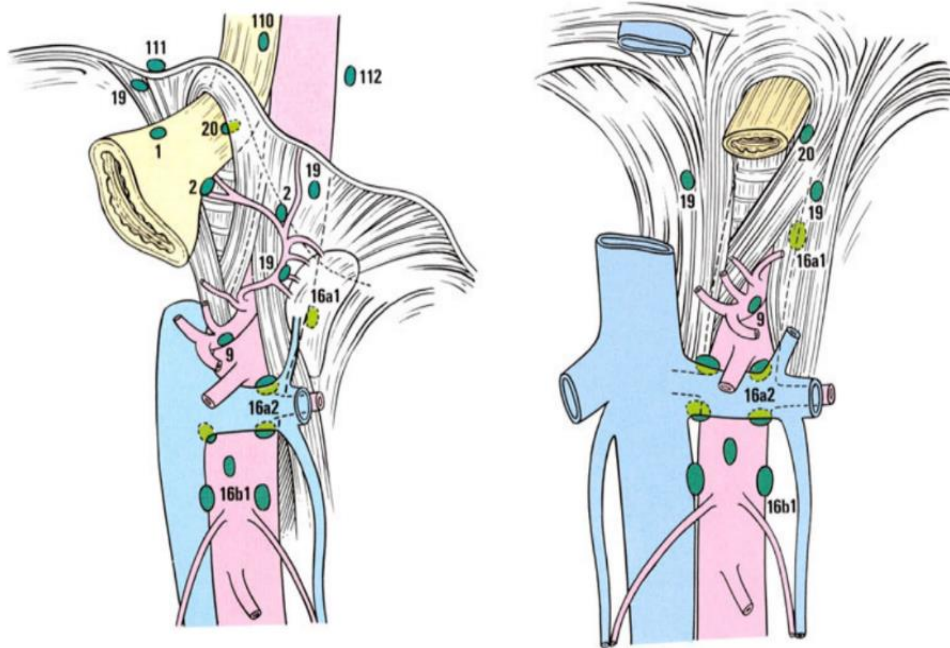
Paraözofageal lenf nodları, diyaframatik özofageal hiatustaki paraözofageal bölgede yer alır

İstasyon numarası 110, 111 ve 112 (alt torakal lenf nodları)

Bu lenf nodları sırasıyla alt toraks bölgesinde [110], özofagustan ayrı supradiyaframatik boşlukta [111] ve özofagus ve özofageal hiatustan ayrı posterior mediastinal boşlukta [112] yer almaktadır.



Şekil 7. Mide Lenf Nodu İstasyonları(28)



Şekil 8. Özofageal hiatus, infradiyafragmatik ve paraaortik lenf nodu istasyonları (28)

2.5.2. Mide Lenfatik Sistemi

Midenin üst üçte birlik kısmından gelen lenfatikler, retropankreatik veya mezenterik lenf nodları (istasyon 13 ve 14) ile lenfatik bağlantısı olmaksızın sol gastrik arter, posterior gastrik arter, splenik arter ve sol inferior frenik arter boyunca uzanan farklı lenfatiklere drene olur.

Midenin alt üçte birlik kısmından gelen lenfatikler, ortak hepatik arter ve superior mezenterik arter boyunca uzanan lenfatik kanallar ile 12 ve 13 numaralı istasyonlara (hepatoduodenal ligament lenf nodları ve retropankreatik lenf nodlarına) drene olur. Son olarak mide lenfatikleri 16 numaralı lenf nodu istasyonuna drene olur.

Perigastrik lenf nodları ve paraaortik lenf nodlarını birbirine bağlayan dört ana lenfatik yol vardır:

- I. Midenin üst ve orta kısmından gelen lenf damarları, sol inferior frenik arter yoluyla sol subdiyafragmatik pediküle ulaşır.
- II. Midenin üst ve alt kısmından gelen lenf damarları, sol gastrik, splenik ve ortak hepatik arterler boyunca uzanan lenf nodu bağlantıları yoluyla çölyak pedikülüne ulaşır.
- III. Midenin alt kısmından gelen lenf akımı, infrapilorik nodlar ve superior mezenterik arter kökü yoluyla superior mezenterik pediküle ulaşır.
- IV. Midenin alt kısmından gelen lenf akımı, retropilorik nodlardan (istasyon 8, 12, 14) gelen lenfatikler aracılığıyla retropankreatik pediküle ulaşır.

İstasyon 4sa ve 4sb'den (büyük kurvatur çevresi) gelen lenf akışı, posterior gastrik

arter yoluyla dalak hilus lenf nodlarına (istasyon 10) veya dalak arter lenf nodları boyunca (istasyon 11) gidebilir ve kesin olarak istasyon 16a1'e boşalır. Sol parakardiyal lenf nodlarından (istasyon 2) gelen lenf damarları, sol subdiyafragmatik pedikül yoluyla istasyon 16'ya drene olur.

İstasyon 4'dnin (büyük kurvatur çevresi) lenf nodları esas olarak infrapilorik lenf nodları (istasyon 6) aracılığıyla üst mezenterik pediküle drene olur. Dahası bu lenf nodları retropilorik lenf nodlarına drene olabilir ve retropankreatik pedikül aracılığıyla istasyon 16a2 ve 16b1'e drene olabilir.

İstasyon 3 ve 1'den gelen lenf lenf nodları (küçük kurvatur çevresi ve sağ parakardiyal lenf nodları) istasyon 7 ve 9'a (sol gastrik arter lenf nodları ve çölyak gövde lenf nodları) ulaşır ve çölyak pedikülü aracılığıyla istasyon 16a2 ve 16b1'e (sol böbrek veninin üstünde ve altında paraaortik lenf nodları) drene olurlar (29).

2.6. Midenin İnnervasyonu

Dördüncü ventrikülün tabanındaki vagal çekirdekten çıkan vagus, karotis kılıfı içerisinde boynu geçer ve mediastinuma girerek özofagus etrafında dallara ayrılır. Bu dallar özofageal hiatusun üzerinde tekrar birleşerek sağ (posterior) ve sol (anterior) vagus sinirlerini oluşturur (30). GÖ bileşke yanında sol vagus siniri karaciğere bir dal verir ve küçük kurvatur boyunca Laterjet'in anterior siniri olarak devam eder. Laterjet sinirleri, insisura angulariste antropilorik bölgede kaz ayağı şeklinde sonlanmadan önce midenin gövde kısmına segmental dallar gönderir. Posterior vagusun fundus posterioruna gönderdiği dala Grassi'nin

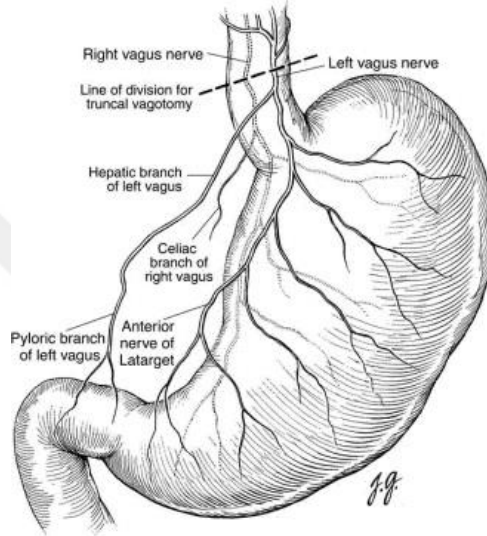
kriminal siniri adı verilir. Bu dal özofageal hiatusun üzerinde ortaya çıkar ve trunkal ve yüksek selektif vagotomi sırasında kolaylıkla gözden kaçabilir (14). Sağ vagus siniri çölyak pleksusa bir dal verir ve daha sonra küçük kurvatur boyunca posteriora doğru devam eder (30). Trunkal vagotomi hepatik ve çölyak dalların üzerinden yapılırken, selektif vagotomi bu dalların altından yapılır. Yüksek selektif vagatomide ise kazayağının proksimal mideye giden dalları kesilirken, antrum ve pilor innervasyonu korunur (15).

Vagus siniri, midenin ekstrinsik parasempatik innervasyonunu sağlar ve asetilkolin en önemli transmitterdir. Vagal liflerin çoğu afferenttir (uyarayı organdan beyne taşır). Efferent vagal lifler medullanın dorsalinden köken alır, Auerbach myenterik pleksus ve Meissner submukozal pleksusta bulunun nöronlarla sinaps yapar. Midede vagus siniri sekresyon (asit dahil), motor fonksiyon, mukozal kan akımı ve sitoproteksiyon üzerinde etki eder. Ayrıca iştah kontrolünde ve belki de mukozal immünite ve inflamasyon üzerinde rol oynar (15).

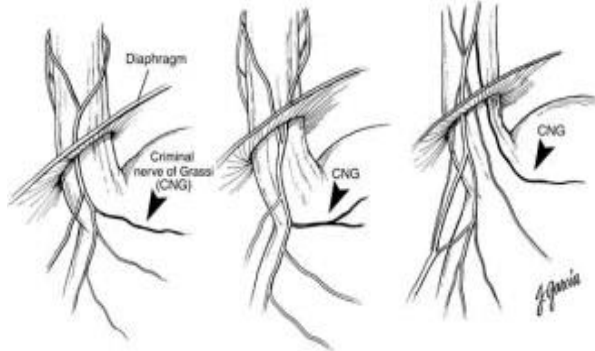
Mideden gelen afferent sempatik lifler çölyak arterinin dallarına eşlik ederek çölyak gangliyonlarına ve oradan da T5–12 spinal segmentlerine ulaşır. Bunlar mide ağrısının epigastriuma ve alt göğse iyi tanımlanmamış şekilde iletilmesini sağlar (16).

İnnervasyonda vagusun sadece kolinerjik sistemi ve sempatik sisteminde sadece adrenerjik sistemi oluşturduğunu düşünmek açıkça olayı fazla basitleştirmek anlamına gelir. Asetilkolin vagal fonksiyonları, epinefrinde

sempatik sinirleri yöneten önemli nörotransmitterler olsa da her iki sisteminde kolinerjik, adrenerjik ve peptiderjik (örn; supstance P ve somatostatin) çeşitli ve farklı nörotransmitterleri mevcuttur (14).



Şekil 9. Vagus Siniri (30)



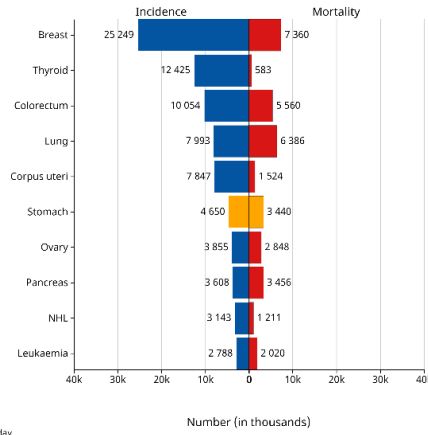
Şekil 10. Grassi'nin Kriminal Siniri (30)

2.7. Mide Kanserinde Epidemiyoloji

Mide kanseri tüm dünyada en sık görülen 5. kanser türüdür ve kansere bağlı ölümlerde de 5. sırada yer alır. 2022 yılında dünyada yaklaşık 660 bin kişi mide kanseri nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Ülkemizde mide kanseri en sık

görülen 7. kanserdir ve kansere bağlı ölümlerde 3. Sıradadır. 2022 yılında tüm dünyada yaklaşık 20 milyon kanser vakası saptanmış olup bunların 968.784'ü mide kanseridir.(1,2) Ülkemizde 2022 yılında 12.773 mide kanseri tanısı koyulurken 10.457 kişi mide kanserine bağlı hayatını kaybetmiştir. Kadınlarda en sık görülen 6. kanserdir ve kansere bağlı ölümlerde 5. sıradadır (Şekil 1). Erkeklerde en sık görülen 5. kanserdir ve kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra 2. Sırada yer almaktadır (Şekil 2).

Absolute numbers, Incidence and Mortality, Females, in 2022
Türkiye
(Top 10 cancer sites)

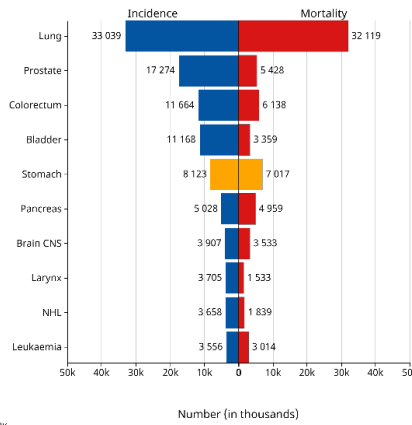


Cancer TODAY | IARC - <https://gco.iarc.who.int/today>
Data version : Globocan 2022 (version 1.1)
© All Rights Reserved 2024

International Agency
for Research on Cancer
World Health
Organization

Grafik 1.: Türkiye’de 2022 yılında kadınlarda kanser insidans ve mortaliteleri

Absolute numbers, Incidence and Mortality, Males, in 2022
Türkiye
(Top 10 cancer sites)



Cancer TODAY | IARC - <https://gco.iarc.who.int/today>
Data version : Globocan 2022 (version 1.1)
© All Rights Reserved 2024

International Agency
for Research on Cancer
World Health
Organization

Grafik 2. Türkiye’de 2022 yılında erkeklerde kanser insidans ve mortaliteleri

2.8. Mide Kanseri Etiyolojisi

1) Yaş ve Cinsiyet

Dünya çapında, mide kanseri insidansı ve ölüm oranı artan yaşla ilişkilidir. 45 yaşın altındaki her iki cinsiyette de nispeten nadirdir. Erkeklerde mide kanseri sıklığı ve mortalite oranı kadınların yaklaşık iki katıdır (31). Ancak 40 yaş altında kadınlarda mide kanseri sıklığı ve ölüm oranı erkeklerden fazladır (32). Erkeklerde mide kanseri, 2020 yılında yedi ülkede en sık teşhis edilen kanser türüydü (tüm ülkeler Asya'daydı: İran, Afganistan, Türkmenistan, Özbekistan, Tacikistan, Kırgızistan ve Bhutan) ve on ülkede (Asya'da İran, Afganistan, Tacikistan, Kırgızistan ve Bhutan, Afrika'da Mali ve Cape Verde, Güney Amerika'da Kolombiya ve Peru ve Orta Amerikada Kosta Rika) kanserden ölümün önde gelen nedenidir. Mide kanseri hiçbir ülkede kadınlarda en sık teşhis edilen kanser olmasa da, üç ülkede (Tacikistan, Bhutan ve Peru) mide kanseri kadınlarda kanserden ölümün önde gelen nedenidir (31).

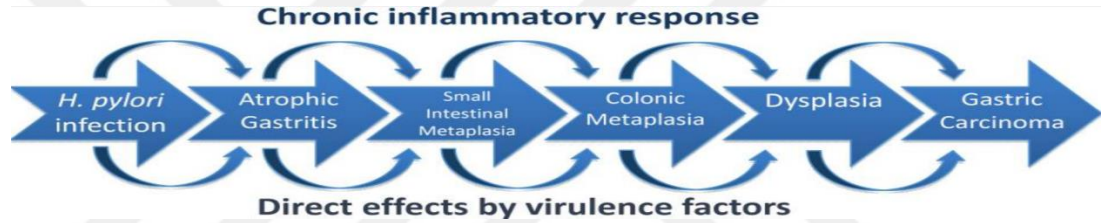
2) Helikobakter Piloni

Helikobakter pilori (Hp), gastrik kanser (GK) etiyolojisinde baskın bir rol oynar ve 1994 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından sınıf I kanserojen olarak nitelendirildi. Hp, insan nüfusunun %50'sinin mide mukozasını kolonize eden mikraerofilik bir gram negatif bakteridir (33). Hp enfeksiyonlarının çoğu çocukluk çağında edinilir ve bir kez yerleştikten sonra tedavi edilmezse genellikle yaşam boyu devam eder (34). Prospektif çalışmalar, Hp ile kronik olarak enfekte olan kişilerde GK 2-6 kat daha sık görüldüğünü göstermektedir (35,36).

H. pylori'nin onkogenez süreci üzerindeki etkisi iki ana mekanizma ile tanımlanmıştır:

a) İnflamatuar süreçler yoluyla dolaylı etkiler

Hp enfeksiyonu, birkaç on yıl boyunca mitotik hataların birikmesine neden olabilecek artan bir hücre dönüşümüyle sonuçlanan kronik bir inflammatuar yanıt oluşturur. Bu inflammatuar sürecin adım adım ilerlemesi Correa tarafından gösterilmiştir (33).



Şekil 11. Correa'nın hipotezi – normal mide mukozasından mide karsinomuna kadar histopatolojik evreler (33)

b) Doğrudan etkiler

Kapsamlı bir şekilde araştırılmış iki virülans faktörü, Cag patojenite adası (cagPAI) ile birlikte bulunan sitotoksin ilişkili gen A (CagA) ve vakuolize edici sitotoksin A'dır (VacA). Bu virülan suşların prekanseröz gastrik lezyonlar ve kötü huylu bir fenotipe ilerleme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. CagA pozitif suşların, gastritten glandüler mukozal hücrelerin atrofisine ve daha yüksek gastrik kanser riskine ilerlemeye neden olan daha güçlü bir inflammatuar reaksiyon ürettiği gösterilmiştir (33).

3) Epstein-Barr Virüsü

Epstein-Barr virüsü (EBV), Burkitt lenfoması, immünosupresyonla ilişkili lenfoma, Hodgkin lenfoması ve nazofarenks karsinomu dahil olmak üzere çeşitli

malignitelerin gelişimiyle nedensel olarak bağlantılı olan yaygın bir enfeksiyöz ajandır (37). 5081 mide kanseri vakasını içeren 15 çalışmanın yakın zamanda yapılan uluslararası bir meta analiz, mide kanserlerinin yaklaşık %9'unun EBV barındırdığı bildirilmiştir. Bazı gastrik adenokarsinom vakaları EBV enfeksiyonu barındırsa da EBV'nin varlığının neoplastik değişikliklerin bir nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu belirsizliğini korumaktadır (38).

4) Diyetle İlgili Faktörler

Diyet faktörleri ile GK gelişimi riski arasındaki ilişki kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Dünya Kanser Araştırma Fonu/Amerikan Kanser Araştırma Enstitüsü (WCRF - World Cancer Research Fund /AICR - American Institute for Cancer Research), meyve ve sebzelerin GK gelişimine karşı koruyucu olduğunu, ızgara ve kömürde uzun süre pişirilmiş hayvan etlerinin, tuzlanmış yiyeceklerin ve tütülenmiş yiyeceklerin ise muhtemelen GK ilerlemesini artırdığını özetlemiştir (39).

Ayrıca düşük oranda meyve ve sebze tüketimi yüksek mide kanseri oranı ile ilişkilidir. Gıdalardaki nitratlar midedeki bakteriler tarafından N-nitrido bileşiklerine dönüştürülür. N-nitrido bileşikleri sigarada da bulunur. Taze sebze ve meyvelerdeki askorbik asit, karsinojenik N-nitrido bileşiklerini ve serbest oksijen radikallerini uzaklaştırabilir (15).

Çoğunlukla Asya'dan gelen, tuzlanarak saklanan gıdaların (tuzla saklanan sebzeler, balık ve genel olarak tuzla saklanan gıdalar dahil) tüketilmesinin mide kanserine neden olduğuna dair güçlü kanıtlar vardır (40). Yüksek tuz konsantrasyonları mide mukozal bariyeri tahrip eder ve inflamasyona yol açar.

Tetiklenen proliferasyon değişikliği gıda kaynaklı karsinogenlerin etkisini artırabilir (41). Bir diğer teori yüksek tuz konsantrasyonlarına yanıt olarak Hp cagA ekspresyonunun artması, tuz-Hp arasında sinerjistik etki ile gastrik adenokarsinom gelişimine katkıda bulunan bir faktör olabilir (42). Hp'nin karsinogenik N-nitrozo bileşiklerini arttırdığı saptanmıştır. Aynı zamanda Hp, N-nitrozo bileşiklerini ve serbest oksijen radikallerini temizleyen askorbik asitin sekresyonunu inhibe etmektedir (15).

Fermente edilmemiş soya gıdaları mide kanseri riskini azaltırken, fermente soya gıdaları mide kanseri riskini artırır (43).

5)Alkol ve Sigara

Kohort çalışmalarının bir meta-analizinde, GK riskinin sigara içen erkeklerde hiç sigara içmeyenlere kıyasla %60 (RR: 1,6) ve kadın sigara içicilerinde %20 (RR: 1,2) arttığını ve sigara-GK ilişkisinin eski sigara içicilerinde daha da zayıf olduğunu göstermiştir (44). Gelişmekte olan ülkelerde sigaraya bağlı mide kanseri riskinin erkeklerde %11, kadınlarda ise %4 olduğu tahmin edilirken, gelişmiş ülkelerde bu riskin erkeklerde %17, kadınlarda ise %11 olduğu belirtilmektedir (45).

Alkol tüketiminin mide kanseri ile ilişkisi tartışmalı olmakla birlikte birçok çalışma düşük miktarlarda bile olsa sık alkol alımının GK riskini artırdığını ileri sürmektedir (46,47).

6) Diğer Risk Faktörleri

Düşük sosyoekonomik düzeyde çalışan ve yaşayanlarda, kötü hijyenik koşullar, çevre kirliliği artmış GK oranıyla ilişkilendirilmiştir (48).

Vücut kitle indeksi (VKİ) 25'ten düşük olan bireylerle karşılaştırıldığında VKİ 30-35 olan bireylerde GK riskinin 2 kat, 40'tan yüksek olanlarda ise özofagogastrik bileşke ve kardialar tümörlerinde 3 kat risk artışı görülmüştür (49). Bir başka metaanalizde artmış VKİ'nin mide kardialar kanseri riski ile pozitif ilişkili olduğu ancak mide kardialar dışı kanserleri ile ilişkili olmadığı görülmüştür (50).

Hiroshima ve Nagasaki atom bombası felaketi sonrası hayatta kalan bireylerin uzun dönem takiplerinde radyasyonun mide kanseri için risk faktörü olduğu saptanmıştır (51). Benzer şekilde Hodgkin lenfoma nedeni ile mideye radyoterapi (RT) alan hastalar radyoterapi almayan hastalarla karşılaştırıldığında, mideye ≥ 25 Gy (gray) radyasyon alan hastalarda önemli ölçüde artmış riskler gözlemlendi. Mideye RT ile eş zamanlı prokarbazine kemoterapi tedavisi alanlarda ise 77 kat risk artışı belirlenmiştir (52).

Kömür madeni işçileri, kauçuk ve asbest ile yakın temas çalışanlarında mide kanseri insidansı normal popülasyona göre çok küçük bir artış olduğu bildirilmiştir (53).

Kan grubu A olan bireylerde mide kanseri riskinin arttığını ve kan grubu A olan kişilerin diğer ABO kan grubu olan bireylere göre Hp ile enfekte olmaya daha yatkın olduğunu , buna karşın kan grubu O olan bireylerde mide kanseri riskinin hafifçe azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (54,55).

Ayrıca aspirin kullanımı mide kanseri riskini azaltabilir (56).

Fiziksel aktivitenin mide kanseri riskini %5,1 azalttığı saptanmıştır (57).

Bir metaanalizde statin kullanımının mide kanseri riskinde %32 oranda anlamlı bir azalma gösterdiği bildirilmiştir (58).

Birkaç çalışmada gastroözofageal reflü ve kardial gastrik kanseri arasında önemli ilişkiler bildirilmiştir. Kardial gastrik kanseri hem şiddetli gastrik atrofi hem de reflü semptomları ile pozitif olarak ilişkilendirilmiştir (59,60).

7) Herediter Risk Faktörleri ve Kanser Genetiği

Mide kanserlerinin yarısından fazlasında P53 tümör supresyon gen mutasyonları görülmektedir ($\pm$ %50 ve metastatiklerde %70'e kadar) (61). Buna COX-2 overekspresyonu eşlik edebilir. İn vivo mide tümörü modellerinde COX-2'nin rolü ağırlıklı olarak tümör ilerlemesini ve büyümesini kolaylaştırmak gibi görünmektedir (62).

Mide kanserinde aile öyküsü de en önemli risk faktörlerinden biridir. Ancak mide kanseri çoğunlukla sporadiktir, yaklaşık %10 olguda ailesel yatkınlık görülür. Kalıtsal diffüz gastrik kanser (HDGC), kardin 1 geni (*CDH1*) değişikliklerinden kaynaklanan en tanınmış ailesel mide kanseridir (63). Bu mutasyonun saptandığı bireylere profilaktik gastrektomi önerilmelidir (15). Aile öyküsü olan hastalarda gastrik karsinom riski, aile öyküsü olmayan bireylere göre yaklaşık üç kat daha yüksektir. Aile öyküsü olan mide kanseri oranı Asya bölgelerinde Avrupa ve Kuzey Amerika'dan daha fazladır, ancak HDGC sıklığı Asya'daki ailevi gastrik karsinogenez insidansına kıyasla oldukça düşüktür. Bu nedenle, hastalığın insidansının arttığı ülkelerde, genetik değişikliklerden daha çok çevresel etkenler ailesel mide kanseri gelişimini etkileyebilir (63).

Lynch sendromu en sık görülen kalıtsal gastrointestinal kanser sendromudur ve DNA'nın kendisini onarmasını sağlayan “DNA mismatch repair” genlerinde (MLH1 , MSH2 , MSH6 veya PMS2) germ hattı mutasyonları

nedeniyle meydana gelir. Lynch sendromlu bireylerde gelişen en yaygın maligniteler kolorektal, endometrial ve over kanserleridir ancak mide kanseri, ürotelyal kanser, ince bağırsak kanseri, pankreas kanseri, hepatobiliyer kanserler ve diğerleri dahil olmak üzere çok çeşitli maligniteler için yaşam boyu artmış risk mevcuttur. Michigan Üniversitesi'nden patolog Aldred S. Warthin, 1913 yılında günümüzde Lynch sendromu olarak bilinen bir ailenin en eski tanımlamasını yapmıştır. Bu ilk ailede (Aile G olarak bilinir) tanımlanan 9 kardeşten 2'si 60'lı yaşlarında ileri mide kanserinden öldü. 7 nesil boyunca toplam 929 kişiyi kapsayan bu ailenin daha yakın tarihli analizleri, mide kanserinin bu ailedeki en yaygın üçüncü malignite olduğunu gösterdi. İlginç bir şekilde, bu ailedeki mide kanseri daha yakın nesillerde çok daha az yaygın hale geldi ve bu Amerika Birleşik Devletleri'ndeki sporadik mide kanserindeki genel düşüşü yansıtıyor ve çevresel etkilerin Lynch sendromlu ailelerde mide kanseri riskini etkileyebileceğini öne sürüyor. Lynch sendromlu bireylerde mide kanseri yaşam boyu riskinin güncel tahminleri %1'den az ile %13 arasında değişmektedir. Veriler mide kanseri risklerinin erkeklerde, MLH1 veya MSH2 mutasyonları olanlarda ve Asya kökenlilerde daha yüksek olabileceğini düşündürmektedir (64).

Ailevi adenomatöz polipozis (FAP), APC genindeki germ hattı mutasyonlarının neden olduğu adenomatöz poliplere otozomal dominant kalıtsal yatkınlıktır. Klasik FAP tipinde, kolon ve rektumda yüzlerce ila binlerce adenomatöz polip mevcuttur. Tipik olarak yaşamın ikinci veya üçüncü dekadında başlar ve mutasyon taşıyıcıları klasik olarak profilaktik kolektomi geçirmediikleri sürece kolorektal kanser için yaşam boyu neredeyse %100 risk taşırlar. FAP'ın

ekstrakolik belirtileri arasında gastrik polipler ve kanserler, duodenal ve periampuller adenomlar ve adenokarsinomlar, tiroid kanseri, desmoid tümörler, hepatoblastomlar, medulloblastomlar, osteomlar, retina pigment epitelinin konjenital hipertrofisi ve fazladan dişler yer alabilir (64).

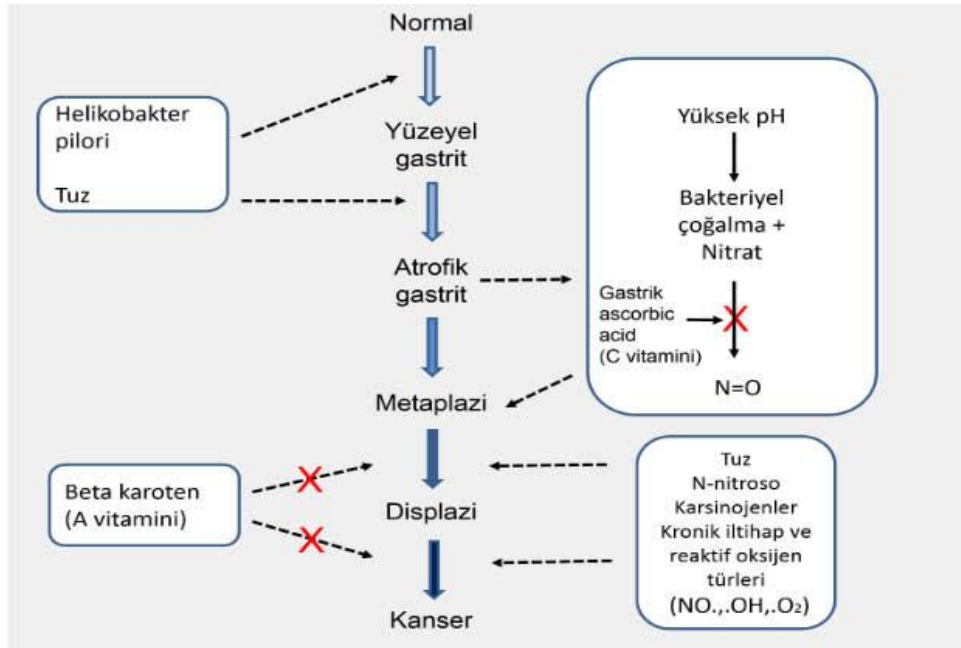
FAP'li 34 bireyden oluşan bir çalışma bireylerin %53'ünde fundik gland polipleri ve bireylerin %12'sinde gastrik adenomlar (tümü antrumda) tanımlandı ve mide kanseri olan hiçbir hasta yoktu (65). Daha yakın tarihli verilerden, FAP hastalarında mide kanseri için yaşam boyu riskin batılı popülasyonlarda %1'den az olduğu tahmin edilmektedir ancak bu risk Japon ve Korelilerde önemli ölçüde daha yüksektir. Hem mide adenomlarının hem de fundik gland poliplerinin FAP ile ilişkili mide karsinomlarının öncü lezyonları olabileceği tahmin edilmesine rağmen, fundik gland poliplerinin büyük çoğunluğu (düşük dereceli displazi olanlar bile) esasen kötü huylu potansiyele sahip değildir. Endoskopik polipektomi ve gözetim, FAP ile ilişkili mide adenomlarının çoğu için yeterli tedavi yöntemidir. Yüksek dereceli displazi içeren fundus gland polipli FAP hastalarında, bu tür durumlarda gastrektominin rolü tartışmalıdır (64).

Li-Fraumeni ve Peutz-Jeghers sendromları nadir görülen hastalıklar olmakla birlikte bunlarda da mide kanseri için artmış risk söz konusudur (66).

2.9. Gastrik Karsinogenez ve Premalign Durumlar

Kronik inflamasyon çok aşamalı bir karsinogenez sürecini tetikleyebilir. Kronik inflamasyonla ilişkili premalign dokularda nötrofiller, makrofajlar, monositler, mast hücreleri, eozinofiller, dendritik hücreler ve lenfositler gibi

çeşitli türlerde tümör hücreleri ve lökositler bulunur. Bu inflamatuvar hücreler sitokinler, reaktif oksijen türleri ve reaktif nitrojen türleri üreterek kanserin başlamasına, ilerlemesine ve metastazına katkıda bulunur. Correa modeline göre, gastrik mukozanın kronik inflamasyonu kronik aktif gastrit, multifokal atrofi, intestinal metaplazi, gastrik displazi ve son olarak invaziv gastrik adenokarsinom yolunu tetikler (67). Düşük riskli batı toplumunda yaklaşık 400 bin hasta ile yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada Correa kaskadının tüm evrelerinin genel popülasyondan daha yüksek bir gastrik kanser insidansı öngördüğünü göstermektedir. Bu çalışma normal mukozaya sahip 256 kişiden 1'inin, yüzeysel gastritli 85 kişiden 1'inin, atrofik gastritli 50 kişiden 1'inin, intestinal metaplazili 39 kişiden 1'inin ve displazili 19 kişiden 1'inin gastroskopiden sonraki 20 yıl içinde mide kanseri geliştireceğini öngörmektedir (68).



Şekil 12. Gastrik Karsinogenez ve Correa Hipotezi (67)

Displazi direk neoplastik prekürsör lezyon olarak tanımlanır. İnsidansı adenokarsinom insidansına çok yakındır. Low grade displazide nükleuslarda en ve boy artışı, sıklaşma ve psödostratifikasyon görülürken; high grade displazide bunlara ek olarak nükleer polaritede kayıp, nükleer polimorfizm, kompleks gland yapıları görülür (69).

Hollanda’da yapılan kapsamlı bir çalışma düşük dereceli ve yüksek dereceli displazi tanılarından sonra 5 yıl içinde gastrik kanserlerin yıllık insidansının sırasıyla % 0,6 ila % 6 arasında değiştiğini bildirmiştir (70).

2019 yılında, İngiliz Gastroenteroloji Derneği (BSG - British Society of Gastroenterology), düşük dereceli ve yüksek dereceli displazinin biyopsi tanılarından sonra kapsamlı tedavi ve gözetim önerileri sağladı (69,71).

Tablo 2. Konvansiyonel Displastik Lezyonların Yönetimi (69)

Endoskopik Görünüm	Histolojik Tanı	Yönetim	Gözetim
Görünmeyen lezyon	Düşük dereceli displazi	Eş zamanlı görünür lezyonu dışlamak için biyopsilerle geliştirilmiş ikinci endoskopi	3 ardışık negatif endoskopiden sonra her 3 yılda bir. Kalıcı, görünmeyen düşük dereceli displazi varsa yıllık takip.
	Yüksek dereceli displazi	Eş zamanlı görünür lezyonu dışlamak için biyopsilerle geliştirilmiş ikinci endoskopi	Kalıcı, görünmeyen yüksek dereceli displazi varsa, dikkatli takip ile iki yılda bir gözetim yapılmalıdır.
Görünür lezyon	Düşük dereceli displazi	Blok rezeksiyon EMR: eğer ≤ 10 mm ESD: eğer > 10 mm	Küratif rezeksiyondan (yani negatif sınırlar) 6 ay sonra takip endoskopisi, negatif olması durumunda yıllık gözetim.
	Yüksek dereceli displazi	Blok rezeksiyon EMR: eğer ≤ 10 mm ESD: eğer > 10 mm	Küratif rezeksiyondan (yani negatif sınırlar) 6 ay sonra takip endoskopisi, negatif olması durumunda yıllık gözetim.

2.10. Mide Kanserinde Histopatoloji ve Sınıflandırma

Mide kanserlerinin %90'ı adenokarsinomlardır ve etyolojide Hp başlıca risk faktörüdür (72).

Mide adenokarsinomu, kardial ve non-kardial mide kanseri olmak üzere 2 anatomik subtipten oluşur (73). Kardiyal dışı kanserler, çeşitli çevresel faktörlerin etkisiyle mide mukozasının inflamasyonu sonucu oluşan kronik gastrit tarafından ortaya çıkar. Kardial kanserinin patogenezi henüz net olmamakla birlikte, iki farklı etiyoloji önerilmiştir. Bunlarda biri gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) ile ilişkilidir ve özofageal adenokarsinomuna benzer, diğeri ise Hp atrofik gastriti ile ilişkilidir ve kardiyal dışı kansere benzer (45,74). Non-kardial alt tipinin vakalarının %90'ı bakteri ile ilişkilidir. Hp enfeksiyonundan sonraki on yıl içinde mide kanseri olasılığını 5,9 kat artırdığı bulunmuştur (73).

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

- Borrmann sınıflaması 1926, (makroskopik görünümüne göre): Tip I (polipoid), Tip II (fungiform-ülserovejetan), Tip III (ülser), Tip IV (İnfiltratif).
- Lauren sınıflaması 1965, (histolojik özelliklerine göre): İntestinal tip ve Diffüz tip.
- Ming sınıflaması 1977, (büyüme patternine göre): Ekspansif ve infiltratif.
- Japon gastrik kanser derneği (JGCA) 1981: Papiller, Tubuler, Az Differansiye, Müsinöz, Taşlı Yüzük Hücreli.
- Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflaması 2000: Adenokarsinom

(İntestinal tip ve Diffüz tip), Papiller Adenokarsinom, Tübüler Adenokarsinom, Müsinöz Adenokarsinom, Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom, Adenoskuamöz Karsinom, Skuamöz Hücreli Karsinom, Küçük hücreli Karsinom,İndifferansiye karsinom ve Diğerleri

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

- Diferansiasyon derecesine göre: İyi Diferansiye, Orta Derecede Diferansiye, Az Diferansiye.

- Tümör lokalizasyonuna göre: Proksimal ve Distal

Mide kanseri için dünya çapındaki en yaygın histolojik sınıflandırmalar Lauren ve WHO sınıflamalarıdır.

2.10.1. Lauren Sınıflaması

1965 yılında Lauren tarafından ortaya atılan ve kabul gören bu sınıflama intestinal ve diffüz olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Daha sonra endeterminate tip de seyrek histolojiyi tanımlamak için dahil edilmiştir. Mide tümörlerinin % 53'ü intestinal tip, % 33'ü diffüz tip, % 14'dü de sınıflandırılmayan tip olarak bulunmuştur. Bu adenokarsinomlar farklı patolojiye,patogeneze ve prognoza sahiptirler (72,75). İntestinal tip daha yaygındır ve yaşlı erkekler arasında en yüksek insidansa sahiptir, ancak daha iyi bir prognoza da sahiptir. Diffüz tip ise daha genç insanları ve sıklıkla kadınları etkiler (73).

Tablo 3. Lauren Sınıflaması (15)

İNTESTİNAL	DİFFÜZ
Çevresel	Ailesel
Gastrik atrofi, intestinal metaplazi	A kan grubu
Erkek>kadın	Kadın>erkek
Yaşla artan insidans	Genç yaş grubu
Gland formasyonu	Az differansiye, taşlı yüzük hücreleri
Hematojen yayılım	Transmural, lenfatik yayılım
Mikrosatellit instabilite	Azalmış E-kaderin
APC* gen mutasyonu	
P53, p16 inaktivasyonu	P53, p16 inaktivasyonu
<i>*APC, adenomatöz polipozis koli</i>	

2.10.2. WHO SINIFLAMASI 2019 (76)

1) Bening Epitelyal Tümörler ve Prekürsör Lezyonlar

- Glandüler İntraepitelyal Neoplazi, low grade
- Glandüler İntraepitelyal Neoplazi, high grade
 - Serrated displazi, low grade
 - Serrated displazi, high grade
 - İntestinal tip displazi
 - Foveolar tip (gastrik tip) displazi
 - Gastrik pit / kript displazi
- İntestinal tip adenom, low grade
- İntestinal tip adenom, high grade
 - Sporadik intestinal tip gastrik adenom
 - Sendromik intestinal tip gastrik adenom

- Adenomatöz polip, low grade displazi
- Adenomatöz polip, high grade displazi

2) Malign Epitelyal Tümörler

- Adenokarsinom
 - Tübüler adenokarsinom
 - Pariyetal Hücreli karsinom
 - Adenokarsinom karışık subtipler içeren
 - Papiller adenokarsinom
 - Mikropapiller karsinom
 - Mukoepidermoid karsinom
 - Müsinöz adenokarsinom
 - Taşlı yüzük hücreli karsinom
 - Poorly koheziv karsinom
 - Medüller karsinom, lenfoid stromalı
 - Hepatoid adenokarsinom
 - Paneth hücreli karsinom
- Skuamöz hücreli karsinom
- Adenoskuamöz karsinom
- Karsinom, undiferansiye
 - Büyük hücreli karsinom, rabdoid fenotipli
 - Pleomorfik karsinom
 - Sarkomatoid karsinom

- Osteoklast benzeri dev hücreli karsinom
- Gastroblastom
- Nöroendokrin tümör
 - Nöroendokrin tümör, grade 1
 - Nöroendokrin tümör, grade 2
 - Nöroendokrin tümör, grade 3
 - Gastrinoma
 - Somatostatinoma,
 - Enterokomafin hücreli karsinoid
 - Enterokomafin benzeri karsinoid, malign
- Nöroendokrin karsinom
 - Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
 - Küçük hücreli nöroendokrin karsinom
- Mikst Nöroendokrin-Nonnöroendokrin Neoplazm (MiNEN)

2.10.3. Mide Kanseri Temel Makroskopik Sınıflandırması

1) Borrmann Sınıflaması

İlerlemiş gastrik karsinomların makroskopik sınıflandırması ilk kez 1926 yılında tanımlanan ve günümüzde de kullanılan Borrmann sınıflamasıdır (77).

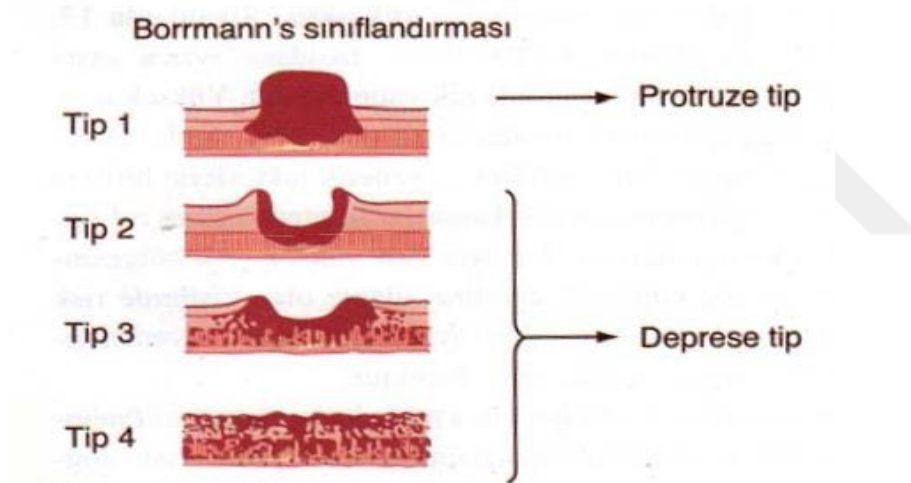
- Tip I: Ülserasyon içermeksizin nodüller, geniş tabanlı, polipoid bir lezyondur.
- Tip II: Bir malign ülser veya kubbesinde bir ülserasyon bulunan fungiform tümörler (ülserovejetan).

- Tip III: İnfiltratif bir tabana sahip ülser tümör.

- Tip IV: Mukozal bir kitle veya ülserasyon olmaksızın gastrik duvarın diffüz

kalınlaşmasıdır ( nfiltratif).

Endoskopide karşılaşılmış olan benign gastrik ülserlerin bütün kadr nlarından multipl biyopsiler alınması gerekliliği vurgulanmıştır. Benign görünen ülserlerin % 7'sinde histolojik olarak malignite saptanmıştır.



şekil 13. Borrmann Sınıflaması(15)

2) Japon Mide Kanseri Derneği (JGCA) Sınıflaması

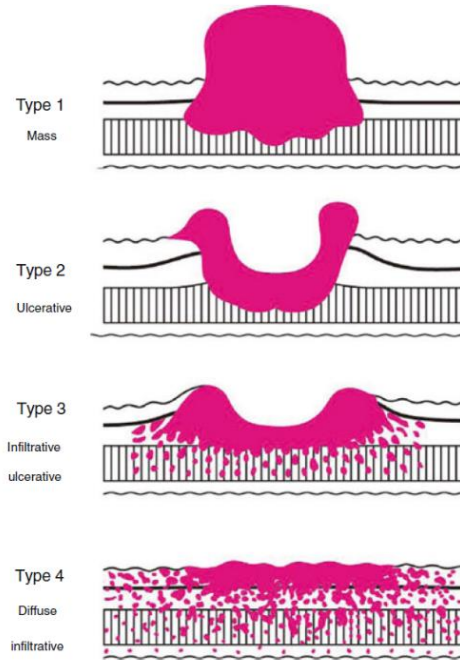
Borrmann sınıflaması midenin ilerlemiş gastrik karsinomlarını içermekteydi ve bunları 4 tipte gruplandırmıştı. 2002 yılında JGCA Paris'te toplanarak midenin yüzeysel endoskopik görünüme sahip neoplastik lezyonlarını tip 0'ın alt tipleri olarak sınıflandırmıştır. Paris Endoskopik sınıflaması olarak da bilinen bu sınıflamada ayrıca ilerlemiş gastrik karsinomlara tip 5 eklenmiştir (78). Bu sınıflamanın son baskısı Japon Gastrik Kanseri Sınıflaması-3. İngilizce baskısı

olarak 2010 yılında güncellenmiş ve tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır (27).

Mukoza yüzeyinden bakıldığında, makroskopik tümör görünümü altı tipe ayrılır.

Tablo 4. Mide Kanseri Makroskopik Tipler (27)

Tip 0 (yüzeysel)	T1 tümörler
Tip 1 (kitle)	Polipoid tümörler, çevreleyen mukoza ile belirgin bir şekilde sınırlandırılmıştır.
Tip 2 (ülseratif)	Ülsere tümörler, kalınlaşmış mide duvarı ile çevrilmiş ve net sınırları olan kenarları mukozadan kabarık tümör
Tip 3 (infiltratif ülseratif)	Ülsere tümörler, kalınlaşmış mide duvarı ile çevrilmiş ve net sınırları olmayan kenarları mukozadan kabarık tümör
Tip 4 (diffüz infiltratif)	Belirgin ülserasyon veya kabarık kenarları olmayan tümörler, mide duvarı kalınlaşmış ve sertleşmiş olup, sınırlar belirsizdir.
Tip 5 (sınıflandırılmayan)	Yukarıdaki tiplere hiçbir şekilde sınıflandırılmayan tümörler.

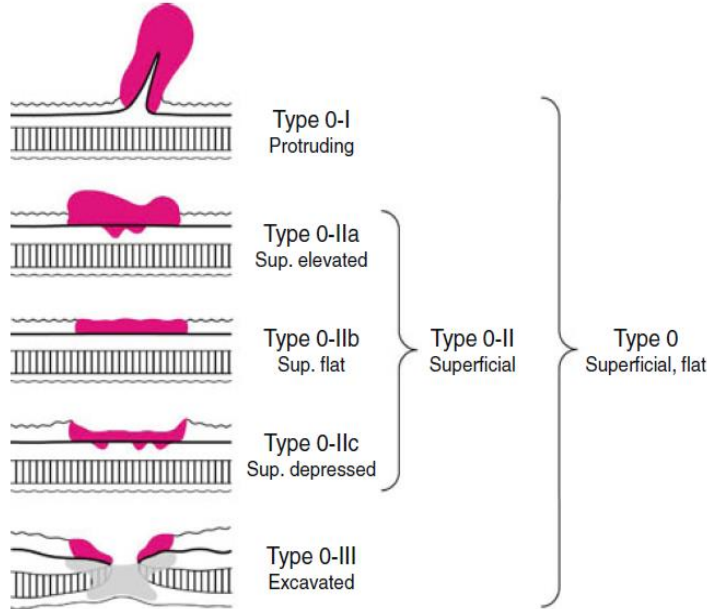


Şekil 14 İleri Evre Mide Kanseri Makroskopik Tipler (27).

Tip 0, Erken Evre Mide Kanseri olarak ifade edilir ve Makroskopik Sınıflandırmasına göre alt sınıflara ayrılır.

Tablo 5. Erken Evre Mide Kanseri (Tip 0) subtipleri (27)

Tip 0-I (protrude)	Polipoid tümörler
Tip 0-II (yüzeysel)	Çevreleyen mukoza ile karşılaştırıldığında minimal yükselme veya çökme gösteren veya göstermeyen tümörler
Tip 0-IIa (yüzeysel eleve)	Hafif eleve tümörler
Tip 0-IIb (yüzeysel düz)	Yükselme veya çökme göstermeyen düz tümörler
Tip 0-IIc (yüzeysel deprese)	Hafif deprese tümörler
Tip 0-III (kazınmış)	Derin deprese tümörler



Şekil 15. Erken Evre Mide Kanseri (Tip 0) Subtipleri (27).

2.11. Mide Kanseri Kliniği

Mide kanserleri erken ve ileri evre mide kanserleri olarak ikiye ayrılabilir. Erken evre mide kanserleri lezyonun büyüklüğünden ve lenf nodu metastazının varlığından bağımsız olarak mukoza ve submukozada sınırlı kanserlerdir. Mide kanserinin belirtileri genellikle nonspesifiktir ve sıklıkla ileri evrede (> %70) tanıya yol açar (4). ABD'deki mide kanseri hastalarının %35'inde tanı anında metastaz vardır (klinik evre 4) (34). Erken dönem belirtileri belirsiz dispeptik şikayetler olan rahatsızlık, aralıklı bulantı/kusma veya iştahsızlık gibi şikayetlerdir. Bu şikayetler mide kanseri olmayan hastalarda da yaygındır ve geniş bir ayırıcı tanı yelpazesi vardır. Bu nedenle, hekimler bu tür belirtileri genellikle birkaç ay boyunca gastrik kanserle ilişkilendirmeyebilirler. Hastaların gastrik kanser tanısı konmadan önce çoğu zaman peptik ülser hastalığı şüphesiyle birkaç ay tedavi görmeleri yaygındır (79). Gastrik kanserin tanısında en yaygın belirtiler karın ağrısı ve kilo kaybıdır. Anemi de sık görülen bir bulgu olmasına rağmen, belirgin üst gastrointestinal kanama çok daha nadirdir. Disfaji (yutma güçlüğü), genellikle proksimal mide kanseri olan hastalarda ortaya çıkarken; bulantı ve kusma, distal mide kanseri olan hastalarda daha yaygındır. Erken doygunluk, özellikle linitis plastica (mide duvarının difüz kalınlaşması) olan hastalarda belirgin olabilir. Anormal fizik muayene bulguları genellikle ileri evre hastalığı işaret eder. Palpabl epigastrik kitle, büyük ve lokal olarak ileri evre bir tümörü gösterebilir. Sarılık genellikle karaciğer metastazı veya porta hepatis bölgesinde metastatik lenfadenopatiyi işaret eder (79).

2.12. Görüntüleme Yöntemleri

1) Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Konvansiyonel kontrastlı BT görüntüleme, mide kanserinin tespiti ve evrelemesi için birinci basamak görüntüleme yöntemidir (80).

Optimal bir distansiyon sağlandığında mide duvarı ayrıntılı olarak değerlendirilebilir. BT primer tümörün invazyon derinliğini (T) değerlendirmede erken evrelerde çok faydalı değilken hastalığın progresyonu ile birlikte doğruluğu artmaktadır. BT'nin gastrik kanserleri saptamadaki tanısal doğruluk oranı %54-88 arasında değişmektedir. Erken evre kanserlerde bu oran %23'e kadar düşmekteyken, ileri evrelerde %98'lere kadar çıkmaktadır. Tümörün duvar invazyonunun tespitinde BT'nin doğruluk oranı %42-69 arasında değişmektedir. Sadece ileri evre gastrik kanserlerde yapılan çalışmalarda oran %80'lere çıkmaktadır. Primer tümörün invazyon derinliğini belirlemede endoskopik ultrasonografi (EUS), BT'den çok daha üstündür. Hastaların prognozunda etkili bir diğer önemli faktör ise lenf nodu metastazıdır (N). Fakat ameliyat öncesi lenf nodu metastazlarının tespiti zordur. Genellikle kısa aksı 10mm'den büyük, irregüler konturlu ve santral nekroz gözlenen lenf nodları metastatik olarak yorumlanır. BT'nin N evresini doğru tespit oranı %51-75 arasında değişmektedir. BT'de 10 mm'den büyük olan tüm lenf nodları genellikle metastatik olarak yorumlanmaktadır. Ancak, büyümüş bütün lenf nodları tümör hücresi içermek zorunda değildir ve metastatik lenf nodlarının inflamatuvar lenf nodlarından ayrımı çok da kolay değildir. 1 cm üzerindeki metastazların tespitinde yeni nesil BT'ler %90'lara ulaşan oranlarda doğru sonuç vermektedir. BT'de karaciğer metastazları

parankim içinde hipodens olarak görülür. IV kontrast madde enjeksiyonu sonrasında lezyonda kontrast tutulumu gözlenir. Omentum majus veya periton yüzeyindeki düzensizlik, nodülarite, kalınlaşma ya da asit ise peritoneal yayılımı göstermektedir. Modern tekniklerin kullanılmasına rağmen peritoneal metastazlar ve 5 mm'den küçük hematojen metastazlar (karaciğer ve akciğer) BT tarafından tespit edilememektedir. Günümüzde cerrahi öncesi evrelemede BT standart görüntüleme yöntemi olmasına rağmen, peritoneal metastazların ve bölgesel lenf nodlarının saptanmasında tatmin edici olmadığı görülmektedir (81).

2) Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Geleneksel olarak, MRG görüntülemenin mide kanserindeki rolü, nispeten uzun inceleme süresi, yüksek maliyetler ve peristaltizm ve solunum artefaktları nedeniyle oluşan teknik zorluklar nedeniyle sınırlı olmuştur. Ancak, birçok teknik gelişme (örneğin, hızlı görüntüleme ve hareket kompanzasyon tekniklerinin antiperistaltik ajanların kullanımıyla birleştirilmesi) ve ayrıca difüzyon MRG'nin tanıtılması, MRG görüntülemenin mide kanserinin tanı yolunda umut verici bir rol oynadığını göstermiştir (82).

MRG'nin preoperatif evrelemede önemli bir rol oynadığını, T evrelemesi için %71,4 ile %88 ve lenf nodu tutulumu için %52 ile %55 arasında değişen bir doğruluk oranına sahip olduğu göstermiştir (83).

MRG peritoneal implantları ve küçük karaciğer metastatik lezyonları olan hastalarda tanı ve tedavi için daha değerli bilgiler sağlayabilir(83).

Her ne kadar BT'ye göre daha iyi kontrast çözünürlüğüne sahip olsa da birinci basamak görüntüleme yöntemi olarak daha az sıklıkla kullanılır ve

kullanımı sınırlıdır (84).

3) Endoskopik Ultrasonografi (EUS)

EUS ve oral ile intravenöz kontrastlı toraks, abdomen ve pelvis bilgisayarlı tomografisi (BT), klinik primer tümör (cT), nod (cN) ve metastaz (cM) kategorilerini belirlemek için kullanılan primer görüntüleme yöntemleridir (84).

EUS mide kanserinin lokal-bölgesel evrelemesinde son derece değerli bir araç olarak kabul edilir; T evrelemesindeki doğruluğu %60 ile %90 arasında değişirken, N evrelemesindeki doğruluk %50 ile %80 arasında değişmektedir. EUS'nin hasta yönetimi üzerindeki etkisi hala tartışmalıdır; ileri evre mide kanserine göre erken evrelerin yönetiminde daha büyük bir etkiye sahip gibi görünmektedir. Mevcut veriler, EUS-FNA'nın (İnce İğne Aspirasyonu) mide kanserinin preoperatif evreleme algoritmasına rutin bir işlem olarak entegre edilebileceğini desteklemektedir (85). EUS'ta 10 mm'den büyük hipoeoik, yuvarlak, keskin sınırları olan yapılar, malign lenf nodlarının tanısı için dikkate alınabilir. Lenf nodu metastazının EUS rehberliğinde FNA ile histolojik onayı, eğer tümörlü alandan geçmeden yapılabilirse güçlü bir şekilde önerilir (84).

EUS ile karaciğerin bazı bölgeleri, endoskop antrumda ve küçük kurvatur ile kardial boyunda konumlandırıldığında kolayca görülebilir ve karaciğer metastazları (M1) tespit edilebilir ve EUS-FNA ile doğrulanabilir. Benzer şekilde, mideye komşu asit varlığı diğer asit nedenleri dışlandığında peritoneal metastazları düşündürür. Ancak bu bulgu metastazın (M1) güvenilir bir göstergesi olarak gösterilmemiştir (84).

4) Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

BT, büyümemiş lenf düğümü metastazlarının, peritoneal yayılımın ve küçük hematogen metastazların tanımlanmasında sınırlı olabilir. 18F-FDG (18-flor-florodeoksiglukoz) içeren pozitron emisyon tomografisi (PET), klinik onkolojide yararlı bir tanı tekniği olarak kabul edilmiştir. FDG PET, BT ile mümkün olandan daha büyük bir hacmin taranmasına olanak tanır. FDG PET mide kanserinin tespitinde uygun bir birinci basamak tanı prosedürü olmamasına ve tümör evrelemesinde yardımcı olmamasına rağmen karaciğer, akciğerler, adrenal bezler, overler ve iskelet gibi uzak metastazların tespitinde değerli bir rol oynayabilir. FDG PET ayrıca kemoterapi gören hastaların takibinde de yardımcı olabilir, çünkü tedaviye erken yanıtın belirlenmesine olanak tanır (86).

FDG PET–BT görüntüleme, lenf nodu tutulumu veya metastatik hastalığı tespit ederek evrelemeyi iyileştirebilir, düşük FDG tutulumu nedeniyle müsinöz ve difüz tümörlere sahip hastalarda daha düşük doğruluk oranına sahiptir (87). Ayrıca FDG-PET, lokal lenf nodu tutulumu tespitinde BT'ye kıyasla önemli ölçüde daha düşük bir duyarlılığa sahiptir (%56'ya karşı %78). Ancak FDG-PET, özgüllük açısından daha yüksek bir oran sunmaktadır (%92'ye karşı %62). Bu nedenle, kombine FDG-PET/BT görüntüleme, FDG-PET veya BT taramalarına kıyasla birkaç potansiyel avantaj sağlar. FDG-PET/BT, preoperatif evrelemede tek başına FDG-PET (%47) veya BT'nin (%53) doğruluk oranına kıyasla belirgin şekilde daha yüksek bir doğruluk oranına sahiptir (%68). Bundan dolayı çeşitli çalışmalar FDG-PET'in tek başına mide kanserinin tespitinde ve preoperatif evrelemesinde yeterli bir tanı yöntemi olmadığını, ancak BT ile birlikte

kullanıldığında faydalı olabileceğini doğrulamaktadır. FDG-PET, peritoneal hastalığı tespit edemediği için evreleme laparoskopisinin yerini alamaz (88).

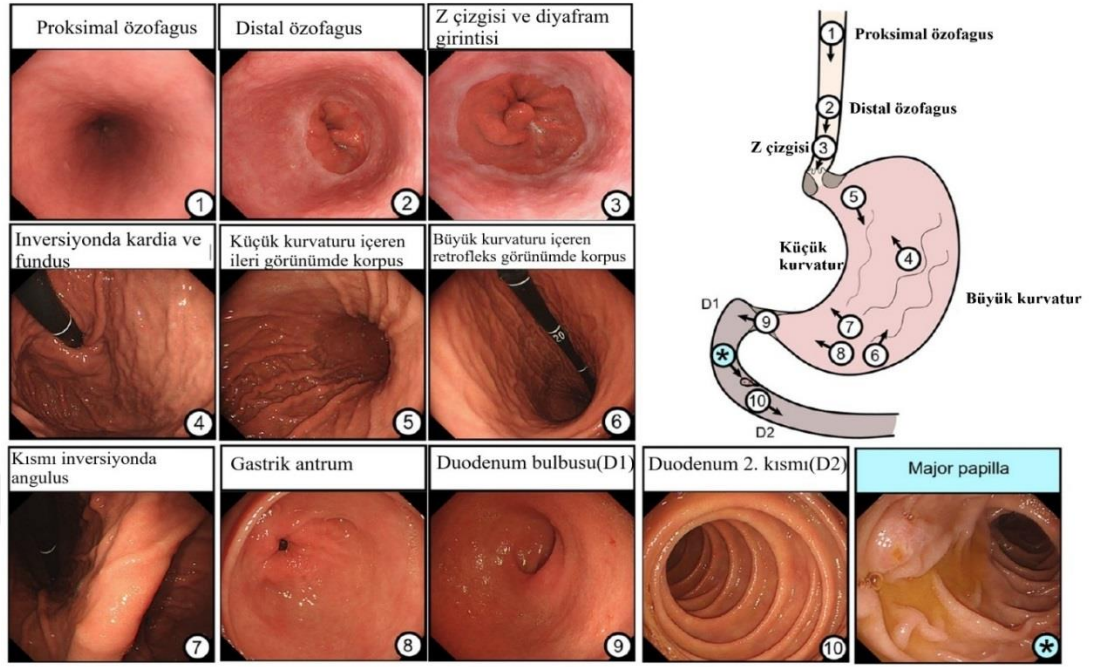
5) Diagnostik Laparoskopi

Tedavi öncesi tanısal laparoskopi, gizli metastazları tespit etmek için kullanılabilir. Ancak laparoskopik evrelemenin sınırlamaları arasında iki boyutlu değerlendirme yapılması ve hepatik metastazlar ile perigastrik lenf nodlarının tespitindeki yetersizlikler yer alır. Peritoneal sıvının sitoloji testi, gizli karsinomatozisi belirleyerek laparoskopik evrelemeyi iyileştirebilir. Pozitif peritoneal sitoloji, mide kanseri hastalarında kötü prognoz ile ilişkilidir ve küratif rezeksiyon sonrası nüks için bağımsız belirteçtir.. Sitoloji pozitif hastalığın kemoterapi ile regresyonu, hastalığa özgü sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme gösterir. Ancak tam kür nadir olup cerrahinin rolü belirsizdir. Bu nedenle görünür peritoneal implantlar olmaksızın bile pozitif peritoneal sitoloji M1 hastalığı olarak kabul edilmeli ve cerrahi başlangıç tedavisi olarak önerilmemelidir. Preoperatif tedavi almayan ve cerrahi rezeksiyon planlanan hastalarda, preoperatif görüntülemeye T3 ve/veya N+ tümörler tespit edilen hastalarda radyolojik olarak gizli metastatik hastalığın saptanması için laparoskopi faydalı olabilir.(88) Tüm evre IB-III gastrik kanserlerde, radyolojik ve makroskopik olarak gizli peritoneal metastatik hastalığı dışlamak için, potansiyel olarak rezeke edilebilir kabul edilen malign hücreler için laparoskopi ve peritoneal yıkama önerilir. T3/T4 hastalığı ve zayıf koheziv tümörleri olan hastalar için fayda daha fazladır. Peritoneal metastazların tespiti için yüksek duyarlılık (%84,6) ve özgüllüğe (%100) sahiptir (87).

2.13. Mide Kanseri Tanısı

Üst gastrointestinal endoskopi genellikle dispeptik semptomları olan hastaları incelemek için yapılır. Ancak endoskopi pahalıdır, hasta için zahmetlidir ve endoskopik incelemelerin %50'sinden fazlasında organik bir neden bulunamaz. Gastroözofageal kanser riski daha yüksek olan hastaların doğru bir şekilde seçilmesi ve acil endoskopiye tabi tutulması çok önemlidir. Kilo kaybı, disfaji, üst gastrointestinal kanama belirtileri ve semptomları, anemi ve sürekli kusma gibi alarm semptomlarının, üst gastrointestinal malignitelerle daha sık ilişkili olması muhtemeldir ve çoğu kılavuz bu semptomları gösteren tüm hastalarda acil endoskopi yapılmasını önermektedir (89).

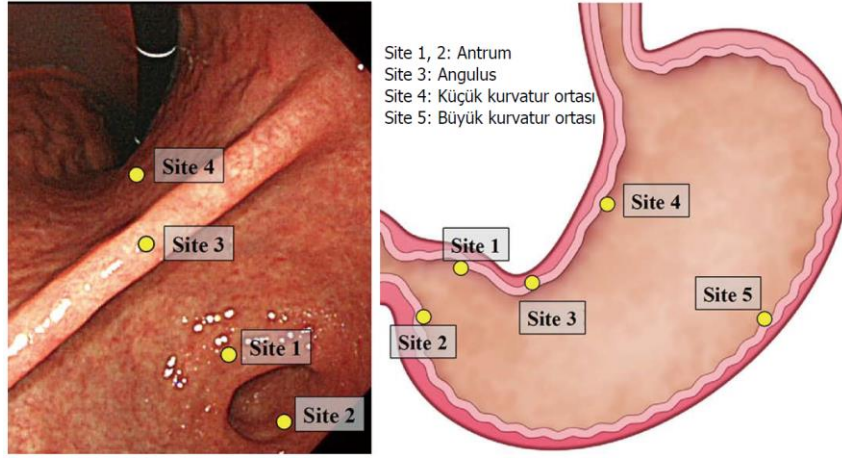
Avrupa Gastrointestinal Endoskopi Derneği (ESGE - European Society of Gastrointestinal Endoscopy) tarafından tanımlanan Avrupa gereklilikleri normal endoskopik muayene için sayı olarak asgari 10 resim ve şunları içermelidir: 1.proksimal özofagus, 2.distal özofagus, 3.Z çizgisi ve diyafram girintisi, 4.inversiyonda kardial ve fundus, 5.küçük kurvaturu içeren ileri görünümde korpus, 6.büyük kurvaturu içeren retrofleks görünümde korpus, 7.kısmi inversiyonda angulus, 8.gastrik antrum, 9.duodenum bulbusu (D1) ve 10.duodenun 2. kısmı (D2). Dikkat edilmesi gereken husus, herhangi bir ek anormalliğin ayrıca belgelenmesi gerektiğidir (90).



Şekil 16. Endoskopik Muayene Görüntüleme Gereklilikleri (ESGE) (90).

Endoskopik muayene ve forseps biyopsileri mide kanserini teşhis etmek için altın standart yöntemdir. Özellikle ülserli lezyonlar durumunda, histolojik ve moleküler yorumlama için yeterli büyüklükte materyal sağlamak amacıyla çoklu biyopsi yapılmalıdır. Mukozal yüzeyin detayları dar bant görüntüleme (NBI) ve büyüteçli endoskopi ile birlikte değerlendirilebilir (87). NBI ile büyüteçli endoskopi, mukozanın mikrovasküler mimarisinin ve lezyonun mikro yüzey düzeninin gözlenmesini sağlar. Ayrıca lezyon alanını ve tümör invazyonunun derinliğini değerlendirmek için de yararlıdır (91).

Güncellenmiş Sydney protokolü, gastritin sınıflandırılması ve derecelendirilmesi için en yaygın kabul gören protokoldür. Bu sistem, en az beş biyopsi alınmasını önerir: iki tanesi antrumdan (pilordan 3 cm uzaklıkta, büyük ve küçük kurvaturalardan); bir tanesi insisuradan; iki tanesi ise korpustan (insisuradan 4 cm proksimalde küçük kurvaturdan ve orta kısımdaki büyük kurvaturdan (92).



Şekil 17. Güncellenen Sydney Protokolüne Göre Biyopsi Bölgelerinin Yerleşimi (93)

2.14. Mide Kanseri Evrelemesi

En iyi tedavi yaklaşımını belirlemek için standartların geliştirilmesi, sürekli bir süreçtir. Bu doğrultuda Amerikan Kanser Komitesi (AJCC), 1959'dan bu yana ABD'de bu çabalara öncülük etmektedir. AJCC ile Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (UICC) arasındaki iş birliği, dünya genelinde kullanılan evreleme sistemini sürdürmektedir. Bu sistem, hastalığın yayılımını büyük ölçüde birincil tümörün, bölgesel lenf nodlarının ve uzak metastazların anatomik bilgilerine dayanarak sınıflandırır. Bu sınıflandırma, 1940'larda Fransız Pierre Denoix tarafından geliştirilmiş ve 1950'lerde UICC tarafından Klinik Evre Sınıflandırması ve Uygulamalı İstatistikler Komitesinin oluşturulmasıyla resmileştirilmiştir. AJCC, bu çalışmaları tamamlamak için 1959 yılında kurulmuş ve ilk kanser evreleme el kitabını 1977'de yayımlamıştır. 1980'lerden itibaren UICC ve AJCC'nin çalışmaları koordineli bir şekilde ilerlemiş ve bunun sonucunda UICC'nin Kötü Huylu Tümörlerin TNM Sınıflandırması ile AJCC

Kanser Evreleme El Kitabı eş zamanlı olarak yayımlanmıştır. Revizyon döngüsü 6-8 yıldır; bu süre, mide kanseri hakkındaki yeni gelişmelere uyum sağlarken kanser kayıt sistemlerinin istikrarını korumasına olanak tanır (94).

JRSGC 1995 yılında “Mide Kanseri Çalışması İçin Genel Kurallar”ın ilk İngilizce baskısını yayınladı. 1997 yılında JRSGC, Japon Gastrik Kanser Derneği’ne (JGCA) dönüştürüldü ve bu yeni dernek Japon sınıflandırması konseptine bağlılığını sürdürdü (25). 2010 yılında JGCA tarafından, Gastrik Karsinomlar için Japon Sınıflamasının (Japanese Classification of Gastric Carcinomas, JC) ve Japon Gastrik Karsinom Tedavi Rehberinin (Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines, JGL) yeni versiyonları yayınlandı. İki sistemin bütünleştirildiği ilk uygulamaydı. JGCA’nın bu revizyonuna göre JC ve JGL’nin sınırları belirlendi (27,95). Buna göre; JC, tümörün durumunu belirleyen temel kuralları (primer ve metastatik tümör, evreleme, histoloji gibi) ve tedavi sonuçlarını (tedavi cevabının değerlendirilmesi, rezidüel hastalığın miktarı gibi) değerlendirecek ve 10 yılda bir revize edilecektir. JGL ise tedavi metodlarını (lenfadenektominin genişliği, endoskopik rezeksiyon gibi) ve her tedavi metodunun endikasyonlarını ve detaylarını belirtecektir. JGL her 2-3 senede bir revize edilecektir (27,95). JC İlk İngilizce baskı, 12. Japonca baskıya dayanarak 1995 yılında, ikinci İngilizce baskı 13. Japonca baskıya dayanarak, üçüncü ve son İngilizce baskı 14. Japonca baskıya dayanarak 2010 yılında hazırlandı (25,27). Mide kanseri evrelemesi için güncel son JC (15. Japonca baskı) ve son IUCC/AJCC (8. Baskı) TNM evrelemesi aynıdır ancak özofagogastrik bileşke tümörleri için farklılık mevcuttur (96).

Tablo 6. Özofagogastrik Bileşke Kanserlerinin Farklı Sınıflandırmaları (97)

Sistem	Sınıflandırma	Tanım
Siewert sınıflandırması	Tip I	ÖGB'nin 1-5 cm yukarısında
	Tip II	ÖGB'nin 1 cm üstünde ve 2 cm altında
	Tip III	ÖGB'nin 2-5 cm altında
AJCC/UICC TNM	Özofageal adenokarsinomlar	ÖGB'ye 2 cm proksimal veya distal mesafede
	Mide kanseri	ÖGB'den 2 cm'den daha uzak
Japon sınıflandırması	-	Merkezi ÖGB'den 2 cm uzaklıkta bulunan adenokarsinom veya skuamöz hücreli karsinom olan bir tümör (≤ 4 cm çapında)

Japon sınıflamasına göre özofagogastrik bileşkeden 2 cm yukarıda ve özofagogastrik bileşkeden 2 cm aşağıda kalan alan “Özofagogastrik bileşke bölgesi” olarak tanımlanır ve histolojiden ve özofageal invazyon olup olmamasından bağımsız olarak merkezi bu bölgede bulunan tümöre ÖGB kanseri denir ve ÖGB kanserinin evrelemesi histolojiye bağlıdır. Adenokarsinom için mide kanserinin Japon sınıflandırması, skuamöz hücreli karsinom için torasik özofageal kanserlerin sınıflandırmasına dayanan evreleme kullanılmaktadır (98).

Mevcut 8. AJCC/IUCC TNM malign tümör sınıflandırmasında, ÖGB adenokarsinomu yeniden tanımlanmıştır. Merkezleri ÖGB'ye 2 cm proksimal veya distal mesafedeki tümörler özofageal adenokarsinomlar olarak evrelendirilir. Merkezleri ÖGB'den 2 cm'den daha uzakta olanlar gastrik kanser olarak evrelendirilir (97).

Lenfadenektominin tanımı ve endikasyonları JGL tarafından değiştirilmiştir. Diseke edilen lenf nodları, tümörün lokalizasyonundan ve dolayısıyla rezeksiyon tipinden (total/ subtotal) bağımsız olarak D1, D1+ ve D2 olarak değiştirilmiştir. Bu revizyonda D3 artık kullanılmamaktadır. İki major

gastrektomi tipinden (total/ subtotal) farklı olarak, erken evre mide kanserleri için pilor koruyucu gastrektomi ve proksimal gastrektomi tarif edilmiştir (95).

TNM Klinik Sınıflandırması (IUCC/AJCC 8. Baskı) (84,99)

T – Primer Tümör

- TX: Primer tümör değerlendirilemez.
- T0: Primer tümöre dair kanıt yok.
- Tis: Karsinoma in situ: Lamina propriaya invazyon olmaksızın intraepitelyal tümör; yüksek dereceli displazi.
- T1: Tümör, lamina propria, muskularis mukoza veya submukozaya invazyon yapar.
 - T1a: Tümör, lamina propria veya muskularis mukozaya invazyon yapar.
 - T1b: Tümör, submukozaya invazyon yapar.
- T2: Tümör, muskularis propriaya invazyon yapar.
- T3: Tümör, subserozaya invazyon yapar.
- T4: Tümör, serozayı (viseral periton) perforer eder veya komşu yapılara invazyon yapar.^{a,b,c}
 - T4a: Tümör, serozayı perforer eder.
 - T4b: Tümör, komşu yapılara invazyon yapar.^{a,b}

Notlar:

a. Mideye komşu yapılar arasında dalak, transvers kolon, karaciğer, diyafram, pankreas, karın duvarı, adrenal bez, böbrek, ince bağırsak ve

retroperiton yer alır.

b. Tümörün duodenum veya özofagusa intramural uzanımı, bu bölgelerdeki (mide dahil) en derin invazyon derinliğine göre sınıflandırılır.

c. Tümör, viseral peritonu perfor etmeden gastrokolik veya gastrohepatik ligamanlara yada büyük veya küçük omentuma uzanıyorsa T3 olarak sınıflandırılır.

N – Bölgesel Lenf Nodları

- **NX:** Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez.
- **N0:** Bölgesel lenf nodu metastazı yok.
- **N1:** 1 ila 2 bölgesel lenf nodunda metastaz.
- **N2:** 3 ila 6 bölgesel lenf nodunda metastaz.
- **N3:** 7 veya daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz.
 - **N3a:** 7 ila 15 bölgesel lenf nodunda metastaz.
 - **N3b:** 16 veya daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz.

M – Uzak Metastaz

- **M0:** Uzak metastaz yok.
- **M1:** Uzak metastaz mevcut.

Not: Uzak metastaz, peritoneal yayılım, pozitif peritoneal sitoloji ve tümöral uzanımın devamı olmayan omental tümörü içerir.

Tablo 7. Klinik Evreleme (99)

Evre	T (Primer Tümör)	N (Regional Lenf Düğümleri)	M (Distant Metastaz)
Evre I	T1, T2	N0	M0
Evre IIA	T1, T2	N1, N2, N3	M0
Evre IIB	T3, T4a	N0	M0
Evre III	T3, T4a	N1, N2, N3	M0
Evre IVA	T4b	Herhangi bir N	M0
Evre IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

Tablo 8. Patolojik Evreleme (99)

Evre	T (Primer Tümör)	N (Regional Lenf Nodları)	M (Uzak Metastaz)
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1	N0	M0
Evre IB	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre IIA	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIB	T1	N3a	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
Evre IIIA	T2	N3a	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N1, N2	M0
	T4b	N0	M0
Evre IIIB	T1, T2	N3b	M0
	T3, T4a	N3a	M0
	T4b	N1, N2	M0
Evre IIIC	T3, T4a	N3b	M0
	T4b	N3a, N3b	M0
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

2.15. Mide Kanserinde Cerrahi (96)

Mide kanseri cerrahisi, çıkarılacak mide hacmine göre şu şekilde tanımlanır:

- **Total gastrektomi:** Kardia ve pilor dahil olmak üzere midenin tamamen çıkarılması.
- **Distal gastrektomi:** Pilonu içeren mide rezeksiyonu. Kardiya korunur. Standart gastrektomide, midenin üçte ikisi çıkarılır.
- **Pilor koruyucu gastrektomi:** Midenin üst üçte birlik kısmı ve pilor korunarak antrumun bir kısmı ile birlikte rezeksiyon yapılması.
- **Proksimal gastrektomi:** Kardia (özofagogastrik bileşke) dahil olmak üzere mide rezeksiyonu. Pilor korunur.
- **Segmental gastrektomi:** Kardia ve piloru koruyarak midenin sirkumferansiyel (çevresel) rezeksiyonu.
- **Lokal rezeksiyon:** Midenin sirkumferansiyel (çevresel) olmayan rezeksiyonu.
- **Rezeksiyon olmayan cerrahi:** Bypass cerrahisi, gastrostomi, jejunostomi.

Ek olarak, remnant mide kanseri için cerrahi şu şekilde tanımlanır:

- **Tamamlayıcı gastrektomi:** Önceki gastrektomi türüne bağlı olarak kardia veya pilor dahil olmak üzere kalan remnant midenin tamamen çıkarılması.
- **Remnant midenin subtotal rezeksiyonu:** Kardianın korunduğu remnant midenin distal rezeksiyonu.

Mide Rezeksiyonunun Kapsamının Belirlenmesi:

- **Rezeksiyon Marjı:** Küratif amaçlı gastrektomide rezeksiyon hattını belirlerken yeterli bir rezeksiyon marjı sağlanmalıdır. Ekspansif büyüme gösteren T2 veya daha derin tümörler için (tip 1 ve 2) en az 3 cm'lik bir proksimal marj önerilir ve infiltratif büyüme gösterenler (tip 3 ve 4) için 5 cm. Bu kurallar karşılanamazsa, proksimal rezeksiyon marjının tüm kalınlığının frozen ile incelenmesi tavsiye edilir. Özofagusa invaze tümörler için > 5 cm'lik bir rezeksiyon marjı gerekli değildir, ancak R0 rezeksiyonu sağlamak için rezeksiyon hattının frozen ile incelenmesi tercih edilir.
- **T1 Tümörleri İçin:** 2 cm'lik brüt bir rezeksiyon marjı elde edilmelidir. Tümör sınırının belirsiz olduğu ve rezeksiyon hattının belirlenmesinde zorlukların beklendiği durumlarda, biyopsi sonuçlarına dayalı olarak endoskopi ile preoperatif tümör sınırının işaretlenmesi faydalı olabilir.

Gastrektomi Seçimi:

- **Standart Cerrahi İşlem:** Klinik olarak lenf nodu pozitif (cN +) veya T2–T4a tümörler için total veya distal gastrektomi. Uygun bir proksimal rezeksiyon marjı elde edildiğinde distal gastrektomi seçilir. Temiz bir proksimal rezeksiyon marjı elde etmek mümkün olmadığında total gastrektomi seçilir. Tümörün pankreasa invazyonu nedeniyle pankreatikosplenektomi gerektiren vakalarda, tümör yerinden bağımsız olarak total gastrektomi yapılır. Büyük kurvatur boyunca yerleşmiş tümörlerde ise total gastrektomi ile birlikte splenektomi düşünülmelidir.

Özofagogastrik bileşkenin adenokarsinoması için proksimal gastrektomi de bir seçenek olarak değerlendirilebilir.

- Erken evre (cT1N0) tümörlerde, tümörün konumuna göre farklı mide rezeksiyon yöntemleri uygulanabilir. Mide orta kısmındaki tümörlerde, distal tümör sınırı pilordan en az 4 cm uzaklıkta ise pilor koruyucu gastrektomi uygun bir seçenektir. Proksimal tümörlerde, distal midenin yarısından fazlası korunabiliyorsa proksimal gastrektomi uygulanabilir. Bununla birlikte, mide lokal rezeksiyonu ve segmental gastrektomi halen araştırma aşamasında olan yöntemlerdir ve standart tedavi olarak görülmemektedir.

2.16. Mide Kanserinde Lenf Nodu Diseksiyonu (96)

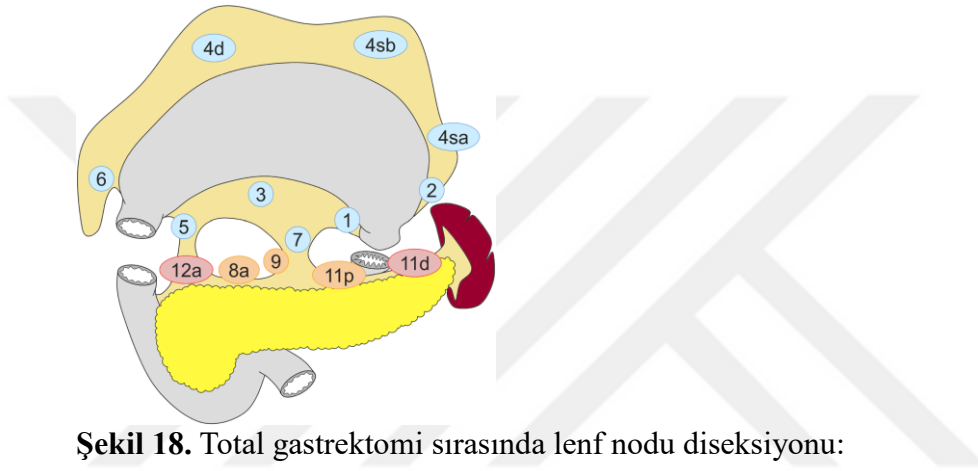
Lenfadenektominin kapsamı, D-seviyesi kriterleri (D0, D1, D1+, D2) ile sınıflandırılır ve uygulanan gastrektomi türüne göre tanımlanır. Her bir D seviyesi, cerrahi sırasında çıkarılması gereken lenf nodu istasyonlarını belirtir. Aşağıda gastrektomi çeşitlerine göre D seviyesi tanımları verilmiştir.

Not: Ulusal veri tabanına giriş yapılırken, herhangi bir D seviyesini karşılamak için gerekli olan lenf nodu istasyonlarının çıkarılmadığı durumlarda, D seviyesi düşürülmelidir. Örneğin, D2 (– No. 12a) durumu, D1+ olarak kaydedilmelidir. Bu yaklaşım, lenfadenektomi kapsamının standart ve tutarlı bir şekilde raporlanmasını sağlar.

2.16.1. Total Gastrektomide Lenf Nodu Diseksiyonu

- D0: D1 kapsamından daha az.

- D1: Lenf nodu istasyonları 1–7.
- D1+: D1 + istasyonlar 8a, 9, 11p.
- D2: D1 + istasyonlar 8a, 9, 11p, 11d, 12a.
 - Özofagus invaze tümörlerde 19, 20, 110* istasyonlarının da çıkarılması gerekir.

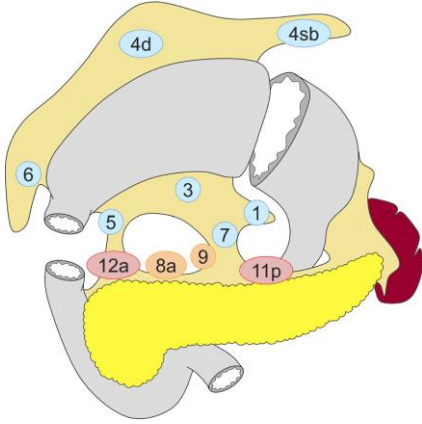


Şekil 18. Total gastrektomi sırasında lenf nodu diseksiyonu:

D1 diseksiyonunda mavi renk ile gösterilen lenf nodu istasyonları çıkarılmalıdır. D1+ diseksiyonunda, mavi istasyonlara ek olarak turuncu renk ile işaretlenen lenf nodları da çıkarılmalıdır. D2 diseksiyonunda ise mavi ve turuncu istasyonlarına ek olarak kırmızı renk ile gösterilen lenf nodları da çıkarılmalıdır.

2.16.2. Distal Gastrektomide Lenf Nodu Diseksiyonu

- D0: D1 kapsamından daha az.
- D1: Lenf nodu istasyonları 1, 3, 4sb, 4d, 5, 6, 7.
- D1+: D1 + istasyonlar 8a, 9.
- D2: D1 + istasyonlar 8a, 9, 11p, 12a.

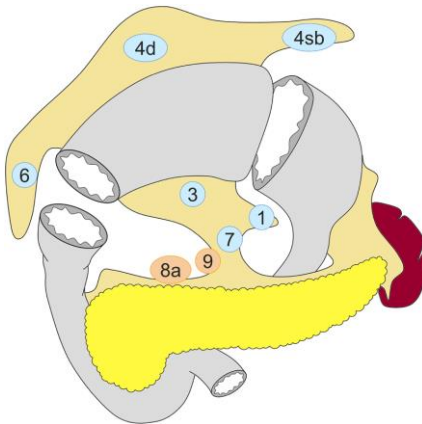


Şekil 19. Distal gastrektomi sırasında lenf nodu diseksiyonu:

D1 diseksiyonunda mavi ile işaretlenen lenf nodu istasyonları çıkarılmalıdır. D1+ diseksiyonunda, mavi istasyonlara ek olarak turuncu ile işaretlenen lenf nodları da çıkarılmalıdır. D2 diseksiyonunda ise mavi ve turuncu istasyonlarının yanı sıra kırmızı ile işaretlenen lenf nodları da çıkarılmalıdır.

2.16.3. Pilor-Koruyucu Gastrektomide Lenf Nodu Diseksiyonu

- D0: D1 kapsamından daha az.
- D1: Lenf nodu istasyonları 1, 3, 4sb, 4d, 6*, 7.
- D1+: D1 + istasyonlar 8a, 9.
 - *D seviyesi, pilor-koruyucu gastrektomi sırasında No. 6 lenf nodu eksik diseke edildiğinde değiştirilmemelidir.

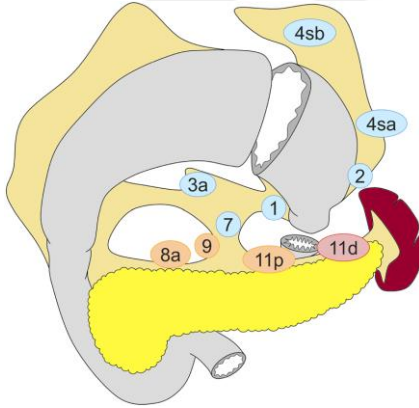


Şekil 20. Pilor koruyucu gastrektomi sırasında lenf nodu diseksiyonu:

D1 diseksiyonunda mavi ile işaretlenen lenf nodu istasyonları çıkarılmalıdır. D1+ diseksiyonunda ise, mavi istasyonlara ek olarak turuncu ile işaretlenen lenf nodları da çıkarılmalıdır.

2.16.4. Proksimal Gastrektomide Lenf Nodu Diseksiyonu

- D0: D1 kapsamından daha az.
- D1: Lenf nodu istasyonları 1, 2, 3a, 4sa, 4sb, 7.
- D1+: D1 + istasyonlar 8a, 9, 11p.
- D2: D1 + istasyonlar 8a, 9, 11p, 11d.
 - Özofagusa invazyonu olan tümörlerde 19, 20 ve 110* istasyonlarının da D2 diseksiyonunda çıkarılması gerekir.
 - *No. 110 lenf nodları (alt torasik paraözofageal lenf nodları), özofagusa invaze mide kanserlerinde, yeterli bir rezeksiyon marjı elde edebilmek için çıkarılan özofagusun alt kısmındaki lenf nodlarıdır.



Şekil 21. Proksimal gastrektomi sırasında lenf nodu diseksiyonu:

D1 diseksiyonunda mavi ile işaretlenen lenf nodu istasyonları çıkarılmalıdır. D1+ diseksiyonunda, mavi istasyonlara ek olarak turuncu ile işaretlenen lenf nodları da çıkarılmalıdır. D2 diseksiyonunda ise, mavi ve turuncu istasyonlarının yanı sıra kırmızı ile işaretlenen lenf nodları da çıkarılmalıdır.

Lenf Nodu Diseksiyonu için Endikasyonlar

Prensip olarak D2 lenfadenektomi cN+ veya $\geq$ cT2 tümörler için önerilir, D1 veya D1+ ise cT1N0 tümörler için tercih edilir. Tümör invazyon derinliği ve nodal tutulum hakkında preoperatif ve intraoperatif tanımlar güvenilir olmadığından, nodal tutulum olasılığı reddedilemeyecekse D2 lenfadenektomi yapılmalıdır.

- **D1 lenfadenektomi:** EMR/ESD kriterlerini karşılamayan cT1a tümörleri ve histolojik olarak farklılaşmış tipte olan, çapı 1.5 cm veya daha küçük olan cT1bN0 tümörler için endikedir.
- **D1+ lenfadenektomi:** Yukarıda belirtilenlerin dışında kalan cT1N0 tümörleri için endikedir.
- **D2 lenfadenektomi:** Potansiyel olarak tedavi edilebilir cT2–T4 tümörleri ve cT1N+ tümörler için önerilir. Proksimal mide kanseri için total gastrektomi sırasında tümör büyük kurvaturu tutmuyorsa dalak korunmalıdır.

D2+ lenfadenektomi: D2'ye ek genişletilmiş lenfadenektomi ile yapılan gastrektomi olarak sınıflandırılır ve aşağıdaki durumlar için düşünülebilir. Ancak bu prosedür için yeterli sağlam kanıtlar yoktur ve yalnızca güvenli bir şekilde yapılabileceği koşuluyla uygulanabilir:

- **No. 10 (dalak hilusu lenf nodları) diseksiyonu:** Büyük kurvatura invaze proksimal mide kanseri için, dalak korunarak veya splenektomi ile birlikte yapılabilir (D2+ No. 10).
- **No. 14v (süperior mezenterik ven lenf nodu) diseksiyonu:** No. 6 lenf nodlarına metastaz yapmış distal mide kanseri için yapılır (D2+ No. 14v).
- **No. 13 (pankreas başı posterior lenf nodu) diseksiyonu:** Duodenuma invaze mide kanseri için pankreasın başı posteriorunda bulunan lenf nodu diseksiyonu (D2+ No. 13). No. 13 nodları, mide kanseri için bölgesel lenf nodları arasında yer almaz, ancak duodenum kanseri için TNM sınıflandırmasına ve Japonya Mide Kanseri Sınıflandırması 15. baskısına

göre, mide kanseri duodenumu invaze ettiğinde bunlar bölgesel lenf nodları olarak kabul edilmelidir.

- **No. 16 (abdominal aort lenf nodu) diseksiyonu:** Neoadjuvan kemoterapi sonrası geniş lenf nodu tutulumu olan kanserler için abdominal aort lenf nodu diseksiyonu (D2+ No. 16).

2.17. Gastrektomi Sonrası Rekonstrüksiyon

Aşağıdaki rekonstrüksiyon yöntemleri genellikle kullanılır. Her birinin avantajları ve dezavantajları vardır.

Total Gastrektomi

- Roux-en-Y özofagojejunostomi.
- Jejunal interpozisyon.
- Double-tract rekonstrüksiyon

Distal Gastrektomi

- Billroth I gastroduodenostomi.
- Billroth II gastrojejunostomi.
- Roux-en-Y gastrojejunostomi.
- Jejunal interpozisyon.

Pilor Koruyucu Gastrektomi

- Gastro-gastrostomi.

Proksimal Gastrektomi

- Özofagogastrostomi.
- Jejunal interpozisyon.
- Double-tract rekonstrüksiyon.

2.18. Kanser ve Sistemik İnflamatuvar Yanıt (SIR)

İlk olarak 1863 yılında Rudolf Virchow neoplastik dokulardaki lökositleri fark edip inflamasyon ile kanser arasında bir bağlantı olduğunu göstererek "Lenforetiküler infiltratın" kronik inflamasyon bölgelerindeki kanserin kökenini yansıttığını öne sürdü. Sonraki yıllarda kötü huylu dokuların inflamasyon mikroçevresine ilişkin çalışmalar Virchow'un hipotezini destekledi ve kanser ile inflamasyon arasındaki bağlantılar sayesinde kanseri önleme ve tedavi açısından çıkarımlar yapılmaya başlandı (100).

Tümör gelişiminin farklı noktalarında tümörü destekleyen inflamasyon ve tümör karşıtı bağışıklığın bir arada var olduğunu ve çevresel - mikroçevresel koşulların ikisi arasındaki dengeyi belirlediğini bilmekteyiz (101). Tümör mikroçevresindeki inflamasyon, doğal bağışıklık hücreleri (makrofajlar, nötrofiller, mast hücreleri, miyeloid kökenli baskılayıcı hücreler, dendritik hücreler ve naturel-killer hücreler) ve adaptif hücreler (T ve B lenfositler) tarafından üretilen tümör destekleyici kemokinler ve sitokinlerin (yani IL-1, IL-6, tümör nekroz faktörü- (TNF- α) ve IL-23) sinyalizasyonu yoluyla anjiyogenezi, invazyonu ve metastazı teşvik edebilir (102).

Tablo 9. Anti-tümör immünesinde ve tümör destekleyici inflamasyonda farklı immün ve inflamasyon hücre alt tiplerinin rolleri (101)

Hücre Tipleri	Tümör Karşıtı Aktiviteler	Tümör Destekleyici Aktiviteler
Makrofajlar, dendritik hücreler, miyeloid kökenli baskılayıcı hücreler	Antigen sunumu, Sitokin üretimi (IL-12 ve tip I IFN)	İmmünosupresyon, Sitokinlerin, kemokinlerin, proteazların, büyüme faktörlerinin ve anjiyojenik faktörlerin üretimi
Mast hücreleri		Sitokin üretimi
B hücreleri	Tümör spesifik antikor üretimi ?	Sitokin üretimi, Mast hücrelerinin aktivasyonu, İmmünosupresyon
CD8+ T hücreleri	Kanser hücrelerinin doğrudan lizisi, Sitotoksik sitokinlerin üretimi	Sitokin üretimi
CD4+ Th2 hücreleri		Makrofajların farklılaşması, Sitokinlerin üretimi, B hücresi aktivasyonu
CD4+ Th1 hücreleri	Tümör reddinde sitotoksik T lenfositlere (CTL) yardımcı olur, Sitokin üretimi (IFN γ)	Sitokinlerin üretimi
CD4+ Th17 hücreleri	CTL'lerin aktivasyonu	Sitokin üretimi
CD4+ Treg hücreleri	İnflamasyonun baskılanması (sitokinler ve diğer baskılayıcı mekanizmalar)	İmmünosupresyon, Sitokin üretimi
Doğal Öldürücü Hücreler (Naturel Killer – NK)	Kanser hücrelerine doğrudan sitotoksikite, Sitotoksik sitokinlerin üretimi	
Doğal Öldürücü T Hücreleri	Kanser hücrelerine doğrudan sitotoksikite, Sitotoksik sitokinlerin üretimi	
Nötrofiller	Doğrudan sitotoksikite, CTL yanıtlarının düzenlenmesi	Sitokin, proteaz ve ROS üretimi
<i>IL – İnterlökin, IFN – İnterferon, NK – Naturel Killer, CTL – Sitotoksik T Lenfosit, Treg – Regülatör T hücresi</i>		

Bu inflamatuvar/immün hücreler, tümör hücreleri ve/veya tümörle ilişkili lökositler ve trombositler tarafından üretilen inflamatuvar sitokinler ve kemokinlerin tümör gelişimine doğrudan katkıda bulunabileceğine dair kanıtlar vardır. Birçok sitokin ve kemokin, tümör ve normal doku arasındaki önemli bir fizyolojik fark olan hipoksi tarafından indüklenebilir. En önemli proinflamatuvar sitokinler arasında tümör nekroz faktörü (TNF), IL 1 ve 6 ve kemokinler bulunur (100).

Tablo 10. Sitokin ve kemokinlerin kanser büyümesini, invazyonunu ve metastazını kolaylaştırabilecek etkileri (100)

Reaktif oksijen yoluyla DNA hasarı
Reaktif oksijen yoluyla DNA onarımının inhibisyonu
Tümör baskılayıcı genlerin fonksiyonel inaktivasyonu
Malign hücreler için otokrin/parakrin büyüme ve sağkalım faktörleri
Vasküler geçirgenliğin indüksiyonu ve fibrin/fibronektinin ekstrasvazasyonu
Matriks metalloproteinazların indüksiyonu/aktivasyonu yoluyla doku yeniden şekillenmesi
Tümör hücre göçünün doğrudan ve dolaylı kontrolü
Lökosit infiltratının kontrolü
Hücre modülasyonu: hücre adezyon molekülleri
Konakçı bağışıklık yanıtının bozulması
Anjiyogenez ve anjiyojenik faktör üretiminin uyarılması
Sitotoksik ilaçlara direnç
Androjen yanıtının kaybı

TNF, hem doku yıkımına hem de iyileşmeye yönelik etkileri olan proinflamatuvar sitokindir ve inflamasyonun başlıca aracısıdır. TNF; inflamasyon bölgesinde hastalıklı hücrelerin ölümünü indüklerken, fibroblast büyümesini uyarır. Kan damarlarını yok edebilir ancak aynı zamanda anjiyogenik faktörleri de indükleyebilir. Benzer şekilde malign hastalıkta yüksek dozlu lokal TNF, tümör kan damarlarını seçici olarak yok eder. Ancak kronik olarak üretildiğinde bu sitokin; endojen bir tümör promotörü olarak hareket ederek, tümör büyümesi ve yayılması için gerekli olan doku yeniden şekillenmesine ve stromal gelişime katkıda bulunabilir. TNF; insan over, meme, prostat, mesane ve kolorektal kanseri, lenfomalar ve lösemilerdeki malign ve/veya stromal hücrelerde genellikle IL 1 ve 6 ve makrofaj koloni uyarıcı faktör ile birlikte bulunur (100).

IL-1 doğal bağışıklık tepkisinin düzenleyicisi olarak biyolojik rolünün ötesinde, stres ve kronik inflamasyonda rol oynar. Bu nedenle çeşitli patolojik durumlardan sorumludur. IL-1'in özellikle malignitelerde kritik bir işlevi olduğu,

tümör mikroçevresini etkilediği ve kanser başlangıcını ve ilerlemesini desteklediği bilinmektedir. Bu nedenle, miyeloid kökenli pro-tümör bağışıklık hücrelerini aktive ederek immünoşüpresyonu düzenler. Dahası yakın tarihli bulgular, bu sitokin pozitif bir geri bildirim döngüsünde tümör hücreleri tarafından doğrudan üretilebileceğini ve hedefli tedavinin başarısızlığına katkıda bulunduğunu göstermiştir. Anti-apoptotik sinyal yollarının aktivasyonu ve senesens (hücre yaşlanma) yakın zamanda önerilen mekanizmalardan bazılarıdır (103). Senesans tepkisi; yaygın olarak güçlü bir tümör baskılayıcı mekanizma olarak kabul edilmektedir ama son kanıtlar, büyük olasılıkla kronik inflamasyonu teşvik ederek hem dejeneratif hem de hiperplastik patolojileri de yönlendirdiği fikrini güçlendirmektedir (104). Ancak IL-1'in standart tedavilere dirençli tümör hücrelerindeki rolünün daha fazla araştırılması gerekmektedir (103).

Tümör mikroçevresindeki majör sitokinlerden biri olan IL-6, kanserde düzeninin bozulduğu bilinen ve yüksek konsantrasyonlarda bulunan önemli bir sitokindir. Aşırı ekspresyonu neredeyse tüm tümör tiplerinde bildirilmiştir. Enflamasyon ve kanser arasındaki güçlü ilişki, tümör mikroçevresindeki yüksek IL-6 seviyeleriyle yansıtılır. Burada kanserin tüm ayırt edici özelliklerini ve apoptozis, sağkalım, proliferasyon, anjiyogenez, invazyon, metastaz ve en önemlisi metabolizma dahil olmak üzere birden fazla sinyal yolunu düzenleyerek tümör oluşumunu destekler. Ayrıca IL-6, karşı sinyal yollarının (antioksidan ve anti-apoptotik) onarımını ve indüksiyonunu kolaylaştırarak kanser hücrelerini tedavi kaynaklı DNA hasarı, oksidatif stres ve apoptozdan korur. Bu nedenle IL-6'yı bloke etmek veya onunla ilişkili sinyal yollarını geleneksel antikanser

tedavilerle inhibe etmek, IL-6 baskın sinyallemenin görüldüğü kanserlerin tedavisi için potansiyel bir terapötik strateji olabilir (105).

Lökositlerin inflamasyon bölgelerine katılımında merkezi bir rol oynayan kemokinler, kemotaktik sitokin ailesinin başlıca indükleyicileridir. Tümörlerin çoğu iki ana grup olan α (veya CXC) ve β (veya CC) kemokinlerini üretir. Tipik olarak CXC kemokinleri nötrofiller ve lenfositler üzerinde aktifken, CC kemokinleri monositler, eozinofiller, dendritik hücreler, lenfositler ve doğal öldürücü hücreler dahil olmak üzere birkaç lökosit alt kümesi üzerinde etki eder, ancak nötrofiller üzerinde etki etmez. Fare modelleri ve insan tümörlerinden elde edilen kanıtlar, CC kemokinlerinin melanom, over, meme ve serviks karsinomu, sarkomlar ve gliomalarda makrofaj ve lenfosit infiltrasyonunun başlıca belirleyicileri olduğunu göstermektedir. İnsan ve fare tümörleri ayrıca sıklıkla IL-8 gibi CXC kemokinleri salgılar. Bu kemokinler güçlü nötrofil kemotaktik faktörlerdir, nötrofilleri güçlü şekilde yönlendirir ancak nötrofiller tümörlerde nadirdir. IL-8 üretimi pankreas kanseri hücrelerinin tümör oluşturma ve metastatik potansiyeli ile ilişkilidir ve bu kemokin hipoksi tarafından güçlü bir şekilde indüklenebilir (100).

Tüm bu etkilerin sonucu olarak sistemik inflamatuvar yanıtlar (SIR), kanserin oluşumu, ilerlemesi, kötü huylu dönüşümü, invazyon ve metastaz dahil olmak üzere tümör gelişiminin farklı aşamalarında belirleyici roller oynar (101).

Kanser inflamasyon arasındaki bu ilişki sebebiyle çeşitli inflamatuvar belirteçler kullanılarak SIR skorlama sistemleri geliştirilmiştir. PLR (Trombosit-Lenfosit Oranı), NLR (Nötrofil-Lenfosit Oranı), mGPS (Modifiye Glasgow

Prognostik Skoru), Prognostik Nutrisyonel İndeks (PNI) gibi sık kullanılan skorlama sistemlerinin çeşitli kanser türlerinde prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir (106–111).

2016 yılında Japonya’da yapılan bir çalışmada Perihilar Kolanjiokarsinomda postoperatif prognozu belirleyebilmek için preoperatif 4 faktör (CRP (C-reaktif protein), PLR (Platelet-lenfosit oranı), Albumin, CEA (Kasinoembriyonik antijen)) kullanarak yeni bir skorlama sistemi kullanılmıştır; Preoperatif Prognostik Skor (PPS). 2023 yılında bir validasyon çalışmasıyla bu çalışma desteklenmiştir (8,9).

3. MATERİYAL VE METOD

3.1. Hastalar

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında Ocak 2010 ve Ocak 2020 tarihleri arasında mide kanseri nedeniyle total/subtotal gastrektomi yapılan mide adenokarsinom tanısı almış toplam 890 olgunun verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastane bilgi sisteminden ve hasta dosyalarından bu olguların demografik verileri, cinsiyet (kadın ve erkek), yaş, preoperatif trombosit/lenfosit oranı, albumin değerleri, CRP değerleri, CEA değerleri, en büyük tümör boyutu (cm), tümör histolojisi (tübüler, taşlı yüzük, müsinöz, mikst adenokarsinom) tümör diferansiyasyonu (iyi, orta ve kötü), infiltrasyon derinliği (T1, T2, T3, T4), lenf nodu durumu (N0, N1, N2, N3), TNM evresi (I, II, III, IV), operasyon tipi (proksimal, distal, total), morbidite ve mortalite verileri değerlendirildi. Çalışmaya Gazi Üniversitesi Etik Komisyonundan onay alınarak başlandı.

Çalışmaya 18 yaş üzerinde, mide adenokarsinom tanısı almış, T1-T4, N0-N3 mide kanseri olan, ikinci primer kanser tanısı almamış, uzak metastazı olmayan (M0), patoloji sonucunda en az 16 lenf nodu eksize edilen ve elektif cerrahi operasyon yapılan hastalar dahil edildi. Benign nedenlerle opere edilen, mide adenokarsinom tanısı almamış (gastrik lenfoma, nöroendokrin tümör, gastrointestinal stromal tümör (GIST)), patolojik ve klinik verileri eksik, acil nedenlerle opere edilen olgular ve neoadjuvan tedavi almış hastalar çalışma dışı bırakıldı. 890 hastadan neoadjuvan tedavi almış 126 hasta, preoperatif laboratuvar

değerleri eksik olan 673 hasta çalışma dışı bırakıldı. Kalan 91 hastadan laparotomi sırasında metastatik mide ca olduğu tespit edilen ve rezeksiyon yapılmayan 6 hasta (5 hastaya palyatif gastrojejunostomi, 1 hastaya sadece karaciğer biyopsisi yapıldı) çalışma dışı bırakılmıştır. Kriterlerimize uyan 85 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2. Veri toplama

Kullanılan tüm laboratuvar verileri ortalama olarak cerrahiden 7 gün önce (1-30 gün) alınmıştır. Bir faktör için birden fazla sonuç olduğunda analiz için cerrahi tarihine en yakın sonuç alınmıştır.

3.3. Cut-off değerleri

Skorlama sistemindeki 4 faktör için önceki çalışmalarda belirlenen cutoff değerleri kullanılmıştır (8,9).

- CEA 7 ng/mL, Albumin 3,5 g/dL, CRP 5 mg/L, PLR 150.

3.4. PPS (Preoperatif Prognostik Skor)

Ameliyat öncesi mevcut faktörlere dayalı prognostik skorlama sistemi puanlama tablosu aşağıdaki gibidir.

Tablo 11. PPS puanlama tablosu

Faktörler	Puan
CEA (ng/mL)	
≤7.0	0
>7.0	1
Albumin (g/dL)	
≥3.5	0
<3.5	1
CRP (mg/L)	
≤5	0
>5	1
PLR	
≤150	0
>150	1

3.5. İstatiksel Analiz

Verilerin tüm istatistiksel analizleri SPSS V.27 ve Jamovi 2.5.7. bilgisayar paket programı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde olarak verildi. Sayısal değişkenlerin normalliği histogram ve Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılan sayısal değişkenler ortalama ve standart sapma (SS) olarak verilirken normal dağılmayan sayısal değişkenler ortanca ve İnterquartile Range (IQR) %25-75 olarak verildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare ve Fisher exact testleri kullanıldı. Normal dağılıma sahip değişkenlerin karşılaştırılmasında Student t testi kullanıldı ve varyansların homojenliği Levene testi ile ölçülüp homojen olmayan değişkenler için Welch testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Sağkalım analizinde Kaplan-Meier sağkalım analizi ve log-rank testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p<0.050$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

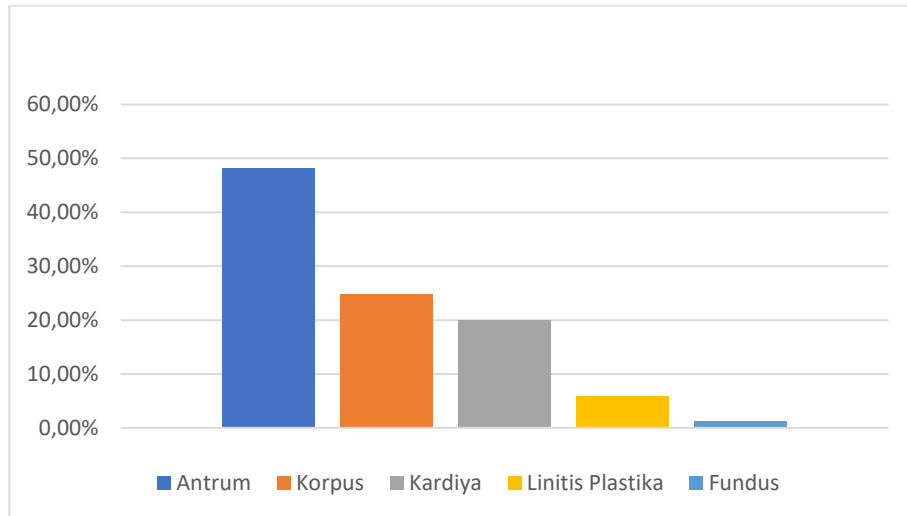
4.1. Demografik veriler ve Cerrahi Prosedür

Bu çalışmaya yaşları 23-87 arasında değişen yaş ortalaması $64,8 \pm 12,3$ yıl olan 55 erkek (%64,7) ve 30 kadın (%35,3) toplam 85 hasta dahil edilmiştir.

Tablo 12. Demografik veriler ve Cerrahi Prosedürler

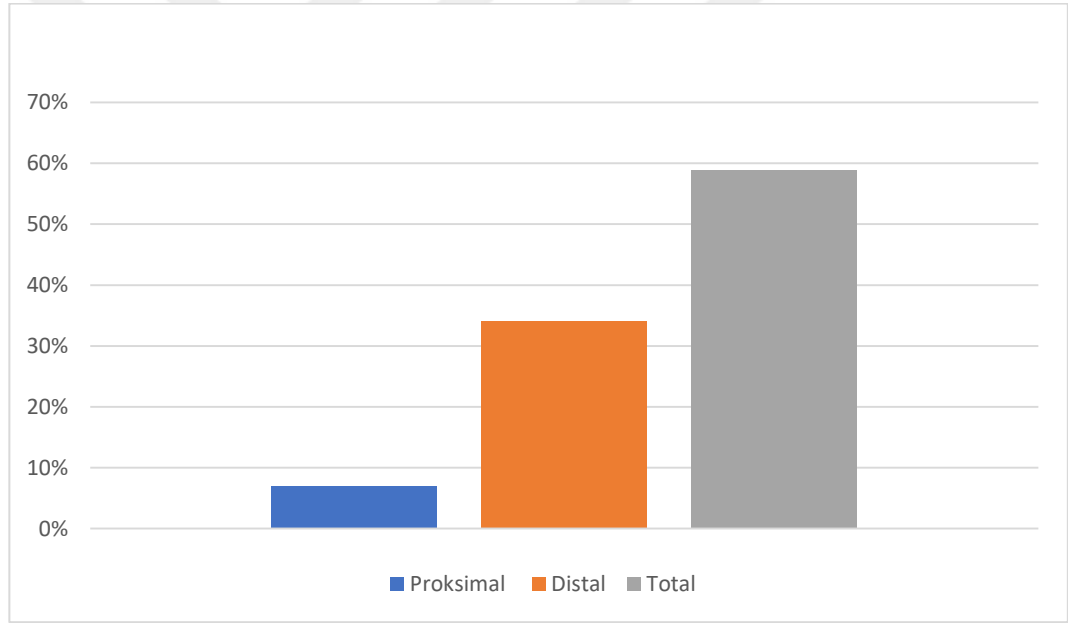
		n (%) / mean $\pm$ SS
Yaş,yıl		64.8 $\pm$ 12.3
Cinsiyet	Erkek	55 (64,7)
	Kadın	30 (35,3)
Tümör Lokalizasyonu	Antrum	41 (48,2)
	Korpus	21 (24,7)
	Kardiya	17 (20,0)
	Linitis Plastica	5 (5,9)
	Fundus	1 (1,2)
Rezeksiyon Tipi	Total Gastrektomi	50 (58,9)
	Distal Subtotal Gastrektomi	29 (34,1)
	Proksimal Subtotal Gastrektomi	6 (7)

Tümörün en sık görüldüğü bölge antrum olup, 41 hastada (%48,2) bu bölgede yerleşim saptandı. Bunu sırasıyla korpus 21 hasta (%24,7), kardiya 17 hasta (%20,0), linitis plastica 5 hasta (%5,9) ve fundus 1 hasta (%1,2) izledi.



Grafik 3. Tümör Lokalizasyonları

Rezeksiyon tiplerine göre, en sık uygulanan prosedür total gastrektomi idi ve 50 hastaya (%58,9) bu işlem uygulandı (47 hasta açık, 3 hasta robotik). Bu 50 hastadan 10'una ek olarak splenektomi yapıldı (1 hasta robotik, 9 hasta açık). 29 hastaya (%31,8) distal subtotal gastrektomi yapıldı (27 hasta açık, 2 hasta robotik). 6 hastaya proksimal subtotal gastrektomi uygulanmıştır. Proksimal cerrahi yapılan hastalardan 2'sine ek olarak splenektomi yapıldı. Tüm hastalara standart D2 diseksiyon yapıldı.



Grafik 4. Cerrahi Şekli

4.2. Histopatolojik Bulgular

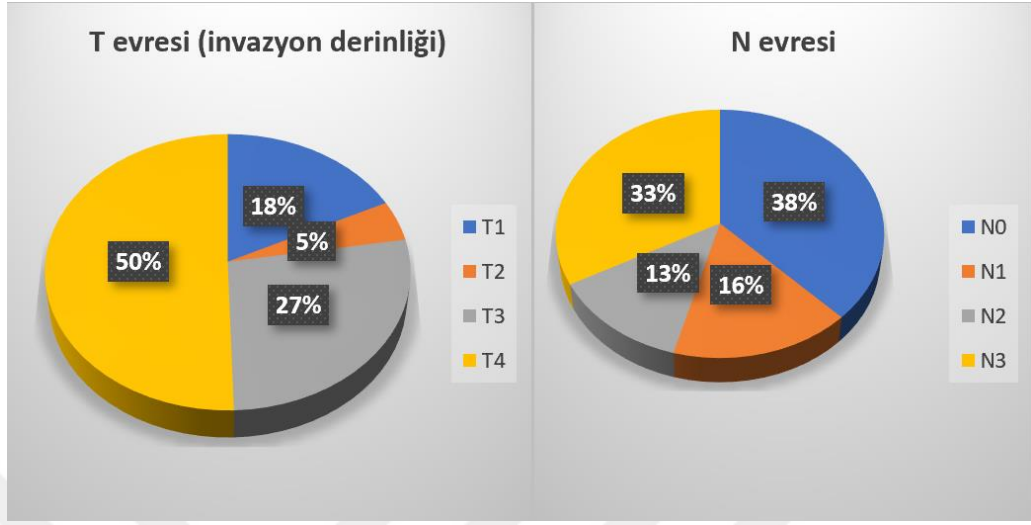
En sık görülen histolojik tip tübüler adenokarsinom hastaların % 63,5'inde (n=54) tespit edildi. Bunun dışında taşlı yüzük hücreli karsinom %20 (n=17), mikst adenokarsinom %14,1 (n=12) ve müsinöz adenokarsinom %2,4 (n=2) oranında görüldü. Tübüler adenokarsinom olan 54 hastanın 16'sı iyi diferansiye

(%29,6), 25'i orta derece diferansiye (%46,3) ve 13'ü kötü diferansiye (%24,1) olarak tespit edildi.

Tablo 13. Histopatolojik Bulgular

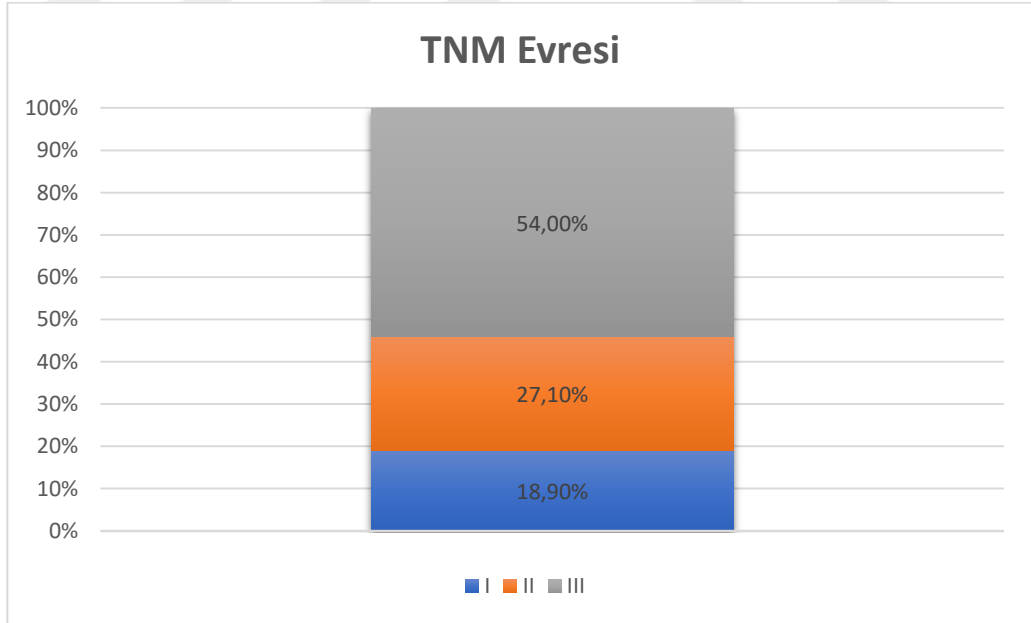
		n (%) / median, Q1-Q3
Histopatolojik Tip	Tübüler Adenokarsinom Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom Mikst Adenokarsinom Müsinöz Adenokarsinom	54 (63,5) 17 (20,0) 12 (14,1) 2(2,4)
Diferansiyasyon Derecesi (Tübüler Adenokarsinom)	İyi Diferansiye Orta Derece Diferansiye Kötü Diferansiye	16 (29,6) 25 (46,3) 13 (24,1)
Tümör Çapı,cm		5.0 (3.5-6.5)
İnvazyon Derinliği (T evresi)	T1 T2 T3 T4	15 (17,7) 4 (4,7) 23 (27,1) 43 (50,5)
N Evresi	0 1 2 3	32 (37,7) 14 (16,5) 11 (12,9) 28 (32,9)
TNM Evresi	I II III	16 (18,9) 23 (27,1) 46 (54)

En büyük tümör çapı tüm hastaların medyan değeri 5,0 cm (Q1-Q3: 3,5-6,5 cm) olarak ölçüldü. Tümör invazyon derinliğine göre, hastaların %50,5'i (n=43) T4 evresinde idi. Lenf nodu evresine göre, N3 evresi %32,9 (n=28) ile en sık görülen evre oldu.



Grafik 5. T ve N evreleri

TNM evrelemesine göre, hastaların %54'ü (n=46) evre III'te, %27,1'i (n=23) evre II'de ve %18,9'u (n=16) evre I'de tanımlandı.



Grafik 6. TNM Evresi

4.3. Laboratuvar Bulguları, PPS ve Mortalite

Hastaların preoperatif laboratuvar sonuçlarında, medyan CEA düzeyi 2 ng/mL (Q1-Q3: 1,2-3,8 ng/mL), CRP düzeyi 7,4 mg/L (Q1-Q3: 2,7-29 mg/L) ve PLR değeri 148 (Q1-Q3: 108-252) olarak tespit edildi. Ortalama albumin düzeyi ise $3,70 \pm 0,71$ g/dL idi.

Hastaların preoperatif prognostik skorları incelendiğinde, %32,8'i (n=28) PPS 1, %15,3'ü (n=13) PPS 0, PPS 2 ve PPS 3 oranları eşit %22,4 (n=19) iken PPS 4 %7,1 (n=6) oranında görüldü.

5 yıllık takipte 51 hastada (%60) mortalite gelişti. Yaşayan 34 hastada 5 yıllık takipte nüks saptanmadı.

Tablo 14. Laboratuvar Bulguları, PPS ve Mortalite

		n (%) / median, Q1-Q3/ mean $\pm$ SS
Laboratuvar Parametreleri	CEA CRP Albumin PLR	2 (1.2-3.8) 7.4 (2.7-29) 3.70 $\pm$ 0.71 148 (108-252)
Preoperatif Prognostik Skor	0 1 2 3 4	13 (15,3) 28 (32,8) 19 (22,4) 19 (22,4) 6 (7,1)
5 Yıllık Mortalite	Var Yok	51 (60,0) 34 (40,0)

4.4. PPS 0-1 ve 2-4 Gruplarının Karşılaştırılması

PPS 0-1 (n=41) ve PPS 2-4 (n=44) hasta grupları çeşitli demografik ve klinik özellikler açısından karşılaştırılmıştır.

Tablo 15. PPS 0-1 ve 2-4 Gruplarının Karşılaştırılması

	PPS 0-1 (n=41)	PPS 2-4 (n=44)	p değeri
Yaş,yıl, mean±SS	63.4 ±13.6	66.0 ±10.9	0.330 ¹
Cinsiyet, n(%)			
Kadın	19 (63,3)	11 (36,7)	0.040 ^{2*}
Erkek	22 (40)	33 (60)	
Tübüler Adenokarsinom	25 (46,3)	29 (53,7)	0.637 ²
Diğer histopatolojik tipler	16 (51,6)	15(48,4)	
Tümör çapı, cm, median (Q1-Q3)	4.0 (3.0-5.5)	5.5 (5.0-8.0)	<0.001 ^{3*}
İnvazyon Derinliği, n(%)			
T1	13 (86,7)	2 (13,3)	0.007 ^{2*}
T2	2 (50)	2 (50)	
T3	9 (39,1)	14 (60,9)	
T4	17 (39,5)	26 (60,5)	
N Evresi, n(%)			
N0	20 (62,5)	12 (37,5)	0.021 ^{2*}
N1	7 (50)	7 (50)	
N2	7 (63,6)	4 (36,4)	
N3	7 (25)	21 (75)	
TNM I-II	24 (61,5)	15 (38,5)	0.024 ^{2*}
TNM III	17 (37)	29 (63)	

1:Student t testi, 2:ki-kare testi, 3:Mann Whitney u testi

*p<0.05

Cinsiyet Dağılımı

Cinsiyet dağılımı açısından, PPS 0-1 grubunda kadınların oranı %63.3 (n=19), erkeklerin oranı ise %40.0 (n=22) olarak belirlenmiştir. PPS 2-4 grubunda ise kadınların oranı %36.7 (n=11) ve erkeklerin oranı %60.0 (n=33) olarak bulunmuştur. Cinsiyet dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır (p = 0.0402).

Histolojik tip

Mikroskopi tipi açısından, tübüler adenokarsinom en sık görülen tip olarak her iki grupta da bulunmuştur: PPS 0-1 grubunda %47.3 (n=25) ve PPS 2-4 grubunda %53.7 (n=29). Diğer histopatolojik tiplerde PPS 0-1 grubunda % 51.6

(n=16) ve PPS 2-4 grubunda %48.4 (n=15) olarak bulunmuştur ve her iki gruptaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.637$).

Tümör Çapı

Tümör çapı incelendiğinde, PPS 0-1 grubunda median (Q1-Q3) tümör çapı 4.0 cm (3.0-5.5) olarak, PPS 2-4 grubunda ise 5.5 cm (5.0-8.0) olarak tespit edilmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.0013$).

İnvazyon Derinliği

İnvazyon derinliği bakımından, T1 evresi PPS 0-1 grubunda %86.7 (n=13) ve PPS 2-4 grubunda %13.3 (n=2) olarak, T4 evresi ise PPS 0-1 grubunda %39.5 (n=17) ve PPS 2-4 grubunda %60.5 (n=26) olarak tespit edilmiştir. İnvazyon derinlikleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0.0072$).

N Evresi

N evresi dağılımında, N0 evresi PPS 0-1 grubunda %62.5 (n=20) ve PPS 2-4 grubunda %37.5 (n=12) olarak tespit edilmiştir. N3 evresi ise PPS 0-1 grubunda %25.0 (n=7) ve PPS 2-4 grubunda %75.0 (n=21) olarak tespit edilmiştir. Bu dağılım istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0.0212$).

TNM Evresi

TNM evresine göre, I-II. evre PPS 0-1 grubunda %61.5(n=24) ve PPS 2-4 grubunda %38.5 (n=15) olarak tespit edilmiştir. III. evre ise PPS 0-1 grubunda %37 (n=17) ve PPS 2-4 grubunda %63 (n=29) olarak tespit edilmiştir. 2 grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Sonuç olarak cinsiyet, tümör çapı, T evresi, N evresi, TNM evresi her iki PPS grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklıdır.

4.5. 5 Yıllık Genel Sağkalım (OS)

Bu çalışmada 5 yıllık sağkalım ve mortalite grupları arasındaki yaş, cinsiyet ve tümör çapı gibi değişkenler incelenmiş ve sonuçlar aşağıda sunulmuştur:

Tablo 16. Klinikopatolojik Faktörlerin Mortaliteye Etkileri

	Sağkalım (n=34)	Mortalite (n=51)	5 yıllık OS (%)	p değeri
Yaş, yıl, mean ± SS	63.4 ± 13.9	65.6 ± 11.1	-	0.419 ¹
Tümör çapı,cm	4.2 (2.6-6.1)	5.5 (4.2-7.5)	-	0.012* ³
Cinsiyet, n(%)				
Erkek	19 (55,9)	36 (70,6)	%34,5	0.165 ²
Kadın	15 (44,1)	15 (29,4)	%50	
Tübüler Adenokarsinom	26 (76,5)	28 (54,9)	%48,1	0.043* ²
Diğer histopatolojik tipler	8 (23,5)	23 (45,1)	%25,8	
T 1-2	15 (44,1)	4 (7,8)	%78,9	<0.001* ²
T 3-4	19 (55,9)	47 (92,2)	%28,7	
TNM I-II	28 (82,4)	11 (21,6)	%71,7	<0.001* ²
TNM III	6 (17,6)	40 (78,4)	%13	
1:student t testi,2:ki-kare testi,3: Mann Whitney U testi				
*p<0.005				

Tüm hastalarda 5 yıllık OS %40, medyan sağ kalımsüresi 28,5 ay, PPS 3/4 olan hastalarda 5 yıllık OS %12 medyan sağkalım süresi 7,9 aydır.

Sağkalım grubundaki hastaların yaş ortalaması 63,4 $\pm$ 13,9 yıl iken, mortalite grubundaki hastaların yaş ortalaması 65,6 $\pm$ 11,1 yıl olarak bulunmuştur. Gruplar arasında yaş açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p = 0,4191). Bu durum, yaşın sağkalım ve mortalite üzerinde belirgin bir etkisi olmadığını düşündürmektedir.

Sağkalım grubunda hastaların %55,9'u erkek ve %44,1'i kadın iken, mortalite grubunda %70,6'sı erkek ve %29,4'ü kadın olarak belirlenmiştir. Cinsiyet dağılımında gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı

gözlemlenmiştir ($p = 0,1652$). Bu bulgu, cinsiyetin sağkalım ve mortalite üzerindeki etkisinin sınırlı olabileceğini göstermektedir.

Sağkalım grubundaki hastaların tümör çapı medyan değeri 4,2 cm (2,6-6,1) olarak hesaplanırken, mortalite grubunda bu değer 5,5 cm (4,2-7,5) olarak bulunmuştur. Mortalite grubundaki hastalarda tümör çapının daha büyük olduğu tespit edilmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,0123$). Bu bulgu, tümör çapının artışı ile mortalite arasında bir ilişki olabileceğini göstermektedir.

Histopatolojik tiplerin karşılaştırılmasında tübüler adenokarsinom olan hastaların 5 yıllık OS %48,1 iken, diğer histopatolojik tiplerde %25,8 bulunmuştur. 5 yıllık OS için her iki grup arasındaki fark istatistiksel anlamlıdır ($p=0.043$).

İnvazyon derinliği (T evresi) açısından T1-2 olan grupta 5 yıllık OS %78.9 iken T3-4 olan grupta %28.7 bulunmuştur. 5 yıllık OS için her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$).

TNM evrelemesi açısından değerlendirdiğimizde TNM I-II olan grupta 5 OS %71.7 iken TNM III olan grupta %13 bulunmuştur. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$).

Bu veriler, yaş ve cinsiyet açısından sağkalım ve mortalite arasında anlamlı bir fark olmadığını, ancak tümör çapının, histopatolojik tiplerin, T evresinin, TNM evresinin mortalite ile ilişkili olduğunu ve bu faktörlerin tek değişkenli analizlerde 5 yıllık OS için prognostik faktörler olduğunu ortaya koymaktadır.

5 yıllık sağkalım (n=34) ve mortalite (n=51) gruplarındaki hastaların laboratuvar parametreleri ve PPS değerleri karşılaştırılmıştır.

Tablo 17. Laboratuvar Parametreleri ve PPS'nin Mortaliteye Etkileri

	Sağkalım (n=34)	Mortalite (n=51)	5 yıllık OS(%)	p değeri
CEA, ng/mL				
≤ 7.0	33 (97,1)	37 (72,5)	%47,14	0.004*
> 7.0	1 (2,9)	14 (27,5)	%6.67	
CRP, mg/L				
≤ 5	16 (47,1)	9 (17,6)	%64	0.004*
> 5	18 (52,9)	42 (82,4)	%30	
Albumin, g/dL				
≥ 3.5	26 (76,5)	27 (52,9)	%49,06	0.028*
< 3.5	8 (23,5)	24 (47,1)	%25	
PLR,birim				
≤ 150	23 (67,6)	21 (41,2)	%52,27	0.017*
> 150	11 (32,4)	30 (58,8)	%26,83	
PPS				
0-1	21 (61,8)	20 (39,2)	%51,22	0.042*
2-4	13 (38,2)	31 (60,8)	%29.55	
Veriler n(%) olarak verilmiş ve ki-kare testi kullanılmıştır.				
*p<0.05				

CEA değerleri iki grupta karşılaştırılmıştır. Sağkalım grubunda CEA düzeyleri ≤7.0 ng/mL olan 33 kişi (%97.1) ve >7.0 ng/mL olan 1 kişi (%2.9) olarak tespit edilmiştir. Mortalitede ise CEA düzeyleri ≤7.0 ng/mL olan 37 kişi (%72.5) ve >7.0 ng/mL olan 14 kişi (%27.5) olarak bulunmuştur. 5 yıllık OS, CEA düzeyleri ≤7.0 ng/mL olan grupta %47.14 iken CEA düzeyleri >7.0 ng/mL olan grupta %6.67 olarak bulunmuştur. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p = 0.004).

CRP düzeyleri, sağkalım ve mortalite gruplarında incelenmiştir. Sağkalım grubunda CRP düzeyleri ≤ 5 mg/L olan 16 kişi (%47.1) ve >5 mg/L olan 18 kişi (%52.9) olarak belirlenmiştir. Mortalitede ise CRP düzeyleri ≤5 mg/L olan 9 kişi (%17.6) ve >5 mg/L olan 42 kişi (%82.4) olarak tespit edilmiştir. 5 yıllık OS,

CRP düzeyleri ≤ 5 mg/L olan grupta %64 iken CRP ve >5 mg/L olan grupta %30 bulunmuştur. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0.004$).

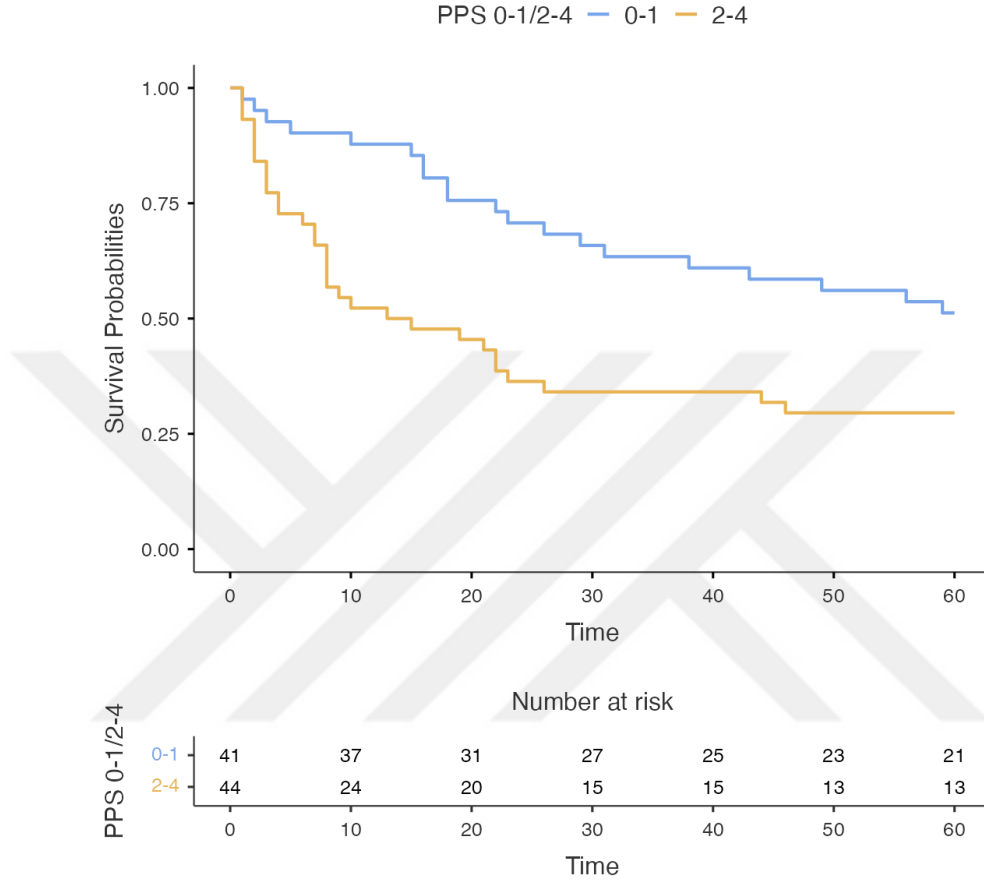
Albumin düzeyleri açısından sağkalım ve mortalite grupları karşılaştırıldığında, sağkalım grubunda albumin düzeyleri ≥ 3.5 g/dL olan 26 kişi (%76.5) ve <3.5 g/dL olan 8 kişi (%23.5) olarak tespit edilmiştir. Mortalitede ise albumin düzeyleri ≥ 3.5 g/dL olan 27 kişi (%52.9) ve <3.5 g/dL olan 24 kişi (%47.1) olarak bulunmuştur. 5 yıllık OS Albumin düzeyleri ≥ 3.5 g/dL grupta %49.6 iken albumin <3.5 g/dL olan grupta %25 bulunmuştur. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0.028$).

PLR değerleri sağkalım ve mortalite gruplarında değerlendirilmiştir. Sağkalım grubunda PLR ≤ 150 olan 23 kişi (%67.6) ve >150 olan 11 kişi (%32.4) olarak tespit edilmiştir. Mortalitede ise PLR ≤ 150 olan 21 kişi (%41.2) ve >150 olan 30 kişi (%58.8) olarak bulunmuştur. 5 yıllık OS, PLR ≤ 150 olan grupta %52.27 iken PLR >150 olan grupta %26.83 bulunmuştur. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0.017$).

Bu bulgularla PPS'nin 4 faktörü olan CEA, CRP, albumin, PLR'nin tek değişkenli analizlerde 5 yıllık OS için anlamlı prognostik faktörler olduğu gösterildi.

PPS 0-1 ve 2-4 olan hastalar sağkalım ve mortalite grupları arasında karşılaştırılmıştır. Sağkalım grubunda PPS 0-1 olan 21 kişi (%61.8) ve PPS 2-4 olan 13 kişi (%38.2) olarak tespit edilmiştir. Mortalitede ise PPS 0-1 olan 20 kişi (%39.2) ve PPS 2-4 olan 31 kişi (%60.8) olarak bulunmuştur. 5 yıllık OS PPS 0-1 olan grupta %51.22 iken PPS 2-4 olan grupta %29.55 bulunmuştur. İki grup

arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0.042$).



Grafik 7. PPS 0-1 ve 2-4 Gruplarının 5 Yıllık Genel Sağkalım Eğrileri

PPS 0-1 ve 2-4 olan grupların 5 yıllık sağkalım eğrileri yukarıdaki grafikte verilmiştir. (Log rank $p = 0.007$)

10. Ayda PPS 0-1 grubundan 4 hasta(%10), PPS 2-4 grubundan 20 hasta (%45) ex olmuştur. 30. Ayda PPS 0-1 olan hastaların %34'ü ve PPS 2-4 olan hastaların %66'sı ex olmuştur. PPS 0-1 olan 41 hastadan 10. ayda sağkalım oranı %90 (37 hasta hayatta) iken, 60. ay sonunda sağkalım oranı %51'dir (21 hasta hayatta). PPS 2-4 olan 44 hastadan 10. ayda sağkalım oranı %54 (24 hasta hayatta) iken 60. ay sonunda sağkalım oranı %30'a (13 hasta hayatta)

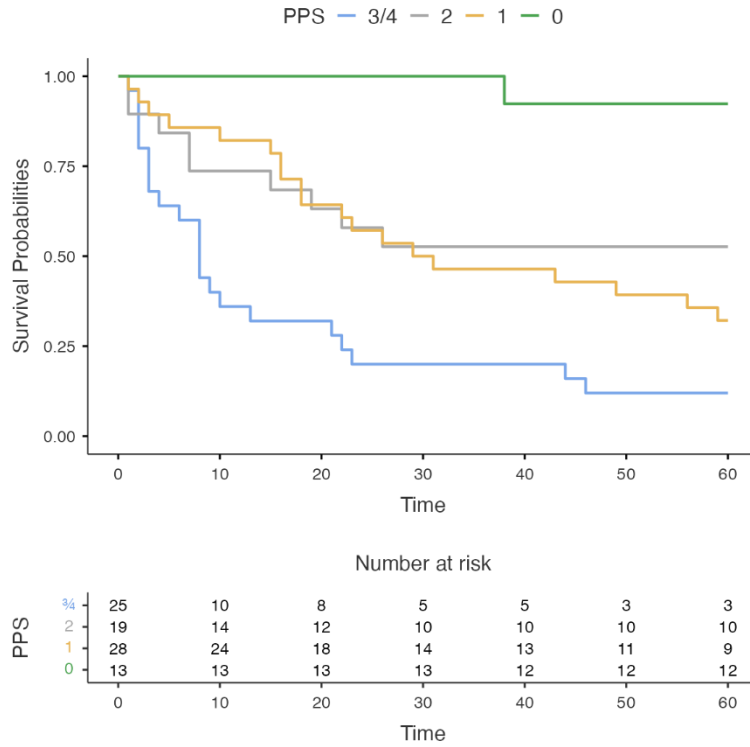
düşmektedir.

Sonuç olarak Kaplan-Meier sağkalım eğrisi ve log-rank testi sonuçlarına göre, PPS 0-1 grubundaki hastaların sağkalım oranları, PPS 2-4 grubundaki hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir.

PPS gruplarını ayrı ayrı karşılaştırdığımızda PPS gruplarının 5 yıllık OS oranları ve sağkalım eğrileri aşağıda gösterilmiştir (Tablo 18 ve Grafik 8).

Tablo 18. PPS gruplarının karşılaştırılması

	Sağkalım (n=34)	Mortalite (n=51)	5 Yıllık OS Oranı(%)
PPS 0	12	1	%92.31
PPS 1	9	19	%32.14
PPS 2	10	9	%52.63
PPS 3/4	3	22	%12.00



Grafik 8. PPS Gruplarının Genel Sağkalım Eğrileri

PPS gruplarını arasında ikili karşılaştırma yaptığımızda PPS 1 ve PPS 2 grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değil ancak diğer bütün gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ortaya çıkmıştır (Tablo 19) .

Tablo 19. PPS guruplarının ikili karşılaştırılması

PPS		Test	v	SE	z	p
3/4	2	Log-rank	-7.38	2.68	-2.759	0.006
3/4	1	Log-rank	-8.08	2.93	-2.761	0.006
3/4	0	Log-rank	-10.50	2.26	-4.639	<.001
2	1	Log-rank	2.35	2.57	0.916	0.360
2	0	Log-rank	-3.75	1.56	-2.405	0.016
1	0	Log-rank	-7.35	2.18	-3.378	<.001

Not: p değerlerine Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır.

5. TARTIŞMA

Mide kanseri tüm dünyada en sık görülen 5. kanser türüdür ve kansere bağlı ölümlerde 5. Sırada yer alır (1). Mide kanseri görülme sıklığı azalsa da 5 yıllık sağkalımı kötü olan agresif bir hastalıktır (112). Yeni hedefli tedavi yaklaşımları ve immünoterapideki son gelişmeler sağkalımı önemli ölçüde iyileştirmiştir. Mide kanserinin prognozunu belirlemeye yardımcı olabilecek yeni biyobelirteçler araştırmacıların ilgisini çekmiştir (113). Prognoz tedavi öncesi biyobelirteçler kullanılarak tahmin edilebilirse, agresif kemoterapi ve radyoterapi dahil olmak üzere multimodal tedaviye ihtiyaç duyan bir hasta grubunun tanımlanmasını sağlayacak ve bu da kişiselleştirilmiş tedavi ve iyileştirilmiş prognoza olanak sağlayacaktır. (114). Bu nedenle kanserlerin prognozunu belirleyebilmek için çeşitli inflamatuvar belirteçler kullanılarak skorlama sistemleri geliştirilmiştir. PLR (Trombosit-Lenfosit Oranı), NLR (Nötrofil-Lenfosit Oranı), mGPS (Modifiye Glasgow Prognostik Skoru), Prognostik Nutrisyonel İndeks (PNI) gibi sık kullanılan skorlama sistemleridir (9).

2016 yılında Saito ve ark. Japonya’da yapılan bir çalışmada Perihilar Kolanjioselüler karsinom cerrahisi öncesi prognozunu belirlebilmesi amacıyla yeni bir skorlama sistemi olan PPS’yi geliştirdiler. 2023 Aoki ve ark. aynı merkezde yapılan bir validasyon çalışması ile bu çalışmayı desteklediler (8,9). PPS’nin 4 faktörü olan CRP, CEA, Albumin, PLR mide kanserinde prognozunu belirlebilmesi için tek tek veya kombine şekilde çeşitli çalışmalarda kullanılmıştır.

Serum albumini, inflammatuar duruma karşı akut faz yanıtının bir göstergesi olup genellikle beslenme durumunu, hastalığın şiddetini, hastalığın ilerlemesini ve prognozu değerlendirmek için kullanılır. Yetersiz beslenme ve inflamasyon albumin sentezini baskılar. Düşük serum albumin konsantrasyonu, hepatositler tarafından albumin üretimini düzenleyen IL-6 gibi sitokinlerin üretiminden kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca TNF- α mikrovasküler geçirgenliği arttırarak albuminin transkapiller geçişini artırabilir. Karaciğerde mikrometastatik tümör hücrelerinin varlığı, Kupffer hücrelerinin çeşitli sitokinler (IL-1, IL-6 ve TNF- α) üretmesini sağlayabilir. Tümörler tarafından üretilen bu proinflammatuar sitokinler, akut fazda albumin sentezini inhibe etmek için reaktif proteinlerin üretimini teşvik edebilir. Bu nedenle, erken evre kanserlerde hipoalbuminemi nadir görülür ancak hastalık ilerledikçe albumin düzeyleri önemli ölçüde düşer (115,116). Sistemik inflammatuar yanıtın bir sonucu olarak meydana gelen hipoalbumineminin gastrik kanserli hastalarda kötü prognoz ile ilişkili bir prognostik faktör olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (116–118).

Lien ve ark. gastrik kardial adenokarsinomlu hastalarda 5 yıllık OS'nin normal serum albumin seviyesine sahip hastalarda hipoalbuminemisi olan hastalara göre anlamlı olarak daha iyi olduğunu gösterdiler (%38,4 e karşı %19,1 p:0,0003) (117).

Bizim çalışmamızda da benzer şekilde 5 yıllık OS albumin ≥ 3.5 g/dL olan hastalarda %49, albumin < 3.5 g/dL olan hastalarda %25 bulunmuştur ve her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0,028). Albumin mide

kanserinde OS'yi etkileyen prognostik faktördür.

Karsinom ve inflamasyon ilişkinin bir sonucu olarak meydana gelen İnterlökin (IL)-10 ve transforme edici büyüme faktörü beta (TGF- β) en önemli inhibe edici sitokinlerdir ve bu sitokinler dolaşımdaki lenfosit fonksiyonunu baskılayarak lenfosit sayısını azaltabilir (119). Megakaryosit proliferasyonu IL-1, IL-3, IL-6 gibi birçok proinflamatuvar sitokin tarafından teşvik edilir (120). Son çalışmalar, NLR (nötrofil/lenfosit oranı), PLR (trombosit/lenfosit oranı) ve AGR (albumin/globulin oranı) gibi parametrelerin birçok kanserde bağımsız prognostik faktörler olduğunu göstermiştir. Mide kanserinde preoperatif PLR'nin düşük olduğu vakalarda PLR'nin yüksek olduğu vakalara göre genel sağkalım süresinin daha uzun olduğu ve PLR'nin OS ve DFS için bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (121,122).

Gou ve ark. mide kanseri tedavisi öncesi PLR'nin düşük olduğu vakalarda PLR'nin yüksek olduğu vakalara göre OS'nin daha uzun olduğunu (13,46 ay - 10,71 ay, HR = 0,57, %95 CI p = 0,004) ve PLR'nin tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerinde OS için bağımsız prognostik faktör olduğunu gösterdiler (121).

Biz de çalışmamızda 5 yıllık OS'yi $PLR \leq 150$ olan hastalarda %52, $PLR > 150$ olan hastalarda %26 bulduk ve her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0.017). PLR mide kanserinde OS'yi etkileyen prognostik faktördür.

C-reaktif protein (CRP), akut faz proteinleri ailesine aittir ve CRP üretimi IL-8, IL-6 ve TNF- α gibi sitokinler tarafından regüle edilir (8,115). CRP

inflamasyon için yaygın olarak kullanılan bir biyomarkerdir. Serum CRP seviyeleri birçok malignitede yükselir ve prognostik gösterge olarak kullanılabilir. Mide kanserinde preoperatif CRP seviyesi ve prognoz üzerine yapılan çalışmalarda yüksek CRP seviyelerinin ileri evre ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (123,124).

Chang ve ark. mide kanserinde ameliyat öncesi CRP yüksekliğinin ileri evre hastalık ve kötü sağkalım ile ilişkili olduğunu ve 5 yıllık OS'nin CRP normal olanlarda CRP yüksek olanlara göre anlamlı olarak daha iyi olduğunu bildirdiler (5 yıllık OS %54,1'e karşı %27,1 p:0,001) (123).

Biz de çalışmamızda benzer şekilde 5 yıllık OS'yi $CRP \leq 5$ mg/L olan hastalarda %64, $CRP > 5$ mg/L olan hastalarda %30 bulduk ve her iki grup arasındaki fark istatistiksel anlamlıdır (p:0.004). CRP mide kanserinde OS'yi etkileyen prognostik faktördür.

Tümör markerlarının kullanımı mide kanserinde tanı, takip ve prognoz açısından büyük öneme sahiptir. Mide kanseri olan hastalarda preoperatif CEA; evrenin belirlenmesinde, peritoneal metastaz riski ve prognozun değerlendirilmesinde yardımcı olabilir. Yüksek CEA seviyelerinin mide kanserinde kötü prognoz ile ilişkilendirildiği ve mortalite riskini arttırdığı gösterilmiştir (125–127).

Deng ve ark. mide kanserinde tedavi öncesi serum CEA düzeylerinin prognoz açısında değerlendirilmesini içeren meta-analizinde genel sağkalım oranının, CEA yüksek olan hastalarda CEA düşük olan hastalara göre anlamlı

derecede daha kötü olduğunu gösterdiler (OS: HR 1.716, %95 CI 1.594 - 1.848, $P < 0.001$) (126).

Biz de 5 yıllık OS'yi $CEA \leq 7$ olan hastalarda %47.1, $CEA > 7$ olan hastalarda %6.6 bulduk ve mide kanserinde yüksek CEA'nın kötü sağkalım ile ilişkili olduğunu ve OS'yi etkileyen prognostik faktör olduğunu gösterdik ($p:0.004$).

Saito ve ark. PPS'nin kolanjiyelüler karsinomda preoperatif prognozun belirlenebilmesi yaptıkları çalışmada PPS 0, 1, 2 ve 3/4 olan hastaların 5 yıllık OS oranları sırasıyla %84.3, %51.3, %46.4, %0 olarak bulunmuştur (8). Biz çalışmamızda mide kanserli hastalarda PPS 0, 1, 2, 3/4 olan hastaların 5 yıllık OS oranları sırasıyla %92,3, %32,1, %52,6, %12 olarak bulduk. Farklı hasta grupları olduğunda dolayı (Kolanjiyelüler karsinom ve mide karsinomu) 5 yıllık OS oranlarını karşılaştırmadık ancak PPS 1 grubumuzda 5 yıllık OS'nin beklentimizden ve PPS 2 grubundan daha düşük olması dikkatimizi çekti. PPS 1 grubundaki 28 hastadan 19'u CRP > 5 olması üzerine 1 puan almıştır ve bu 19 hastanın 16'sı T3-T4 olan ileri evre hastalardır. Bu farkın sebebini tam olarak açıklayamamakla birlikte çalışmadaki hasta sayısının az olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Saito ve ark. çalışmasında 5 yıllık OS'de PPS 0 - PPS 1 arasında ve PPS 1 - PPS 2 arasında anlamlı fark bulunmazken ($p=0.072$ ve $p=0.46$); PPS 2 - PPS 3/4 arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.001$) (8).

Bizim çalışmamızda 5 yıllık OS'de önceki çalışmaya benzer şekilde PPS 1

- PPS 2 arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0.36$) ve PPS 2 - PPS 3/4 arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.006$). Ancak bu çalışmadan farklı olarak PPS 0 - PPS 1 arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.01$). Mevcut haliyle değerlendirdiğimizde bu sonuç mevcut skorun kullanılabilirliği açısından önceki çalışmadan daha anlamlıdır. Ancak bu farkın nedeni PPS 1 grubunda 5 yıllık OS'nin beklentimizden düşük olması olabilir. Bu nedenle mevcut bulgularımızla PPS gruplarını ayrı ayrı değerlendirmek yerine PPS 0-1 ve PPS 2-4 gruplarını karşılaştırmanın daha anlamlı olacağını düşünmekteyiz.

Aoki ve ark. PPS 0-1 olan hastalar ve PPS 2-4 olan hastaların 5 yıllık OS oranlarını karşılaştırmışlar ve PPS 0-1 olan hasta grubunda 5 yıllık OS %58,4, PPS 2-4 grubunda %27 olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüş($p=0,0026$) (9).

Biz de çalışmamızda PPS 0-1 olan hastalarda 5 yıllık OS %51.22, PPS 2-4 olanlarda %29.55 olarak bulduk ve benzer şekilde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit ettik ($p:0,042$).

Çalışmamızda mide kanserinde yüksek PPS'nin ileri T evresi, ileri N evresi, ileri TNM evreleriyle ve kötü sağkalım sonuçlarıyla ilişkili olduğunu gösterdik. Mide kanserinde prognozun belirlenebilmesi için kullanılabilecek bu skora sistemi basit ve ucuzdur. Çalışmamızın tek merkezde, aynı etnik kökene sahip, az sayıda hasta ile yapılan retrospektif bir çalışma olması bu çalışmayı kısıtlamaktadır.

6. SONUÇ

Mide kanseri tanı ve tedavi algoritmalarındaki gelişmelere rağmen ileri evrede tanı alan ve kötü prognoza sahip önemli bir sağlık problemidir. Çalışmamızda mide kanserli hastalarda albümin, CRP, PLR, CEA'nın 5 yıllık genel sağkalımı etkileyen önemli prognostik faktörler olduğunu gösterdik. Bu prognostik faktörlerden oluşan PPS'nin mide kanserinde preoperatif dönemde genel sağkalımı tahmin edebilmek için kullanılabileceğini ve yüksek riskli hasta popülasyonunu belirleyebileceğini düşünmekteyiz. Hastaların preoperatif dönemde prognozlarının belirlenebilmesi, hastaların prognozlarını iyileştirmeye yönelik tedavi stratejileri geliştirilmesine olanak sağlayacaktır. Kolanjioselüler karsinom üzerine yapılan önceki çalışma ve mide karsinomu üzerine yapılan mevcut çalışmamızın sonuçları bu yeni skorlama sisteminin preoperatif prognoz belirlenebilmesi için kullanılabilirliğini desteklemektedir. Gelecekte yapılacak prospektif randomize çalışmalar bu konuda daha güvenilir sonuçlar ortaya çıkmasını sağlayacaktır.

7. ÖZET

Mide Kanserli Hastaların Prognozunu Belirlemede Kullanılabilecek Preoperatif Prognostik Skorlama Sistemi

Amaç: Mide kanseri genellikle ileri evrede teşhis edilir ve kötü bir prognoza sahiptir. Mide kanserinde tedavi öncesi prognozu belirleyebilmek, prognozun iyileştirilebilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada daha önce kolanjiokarsinomlu hastalarda ameliyat önce prognoz belirlenebilmesi amacıyla kullanılan ve yeni bir skorlama sistemi olan Preoperatif Prognostik Skor'un (PPS), mide kanserli hastalarda prognostik gösterge olarak kullanılabilirliğini ve genel sağkalım üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında Ocak 2010 ve Ocak 2020 tarihleri arasında 18 yaş üzerinde, mide adenokarsinom tanısı almış, T1-T4, N0-N3 mide kanseri olan, ikinci primer kanser tanısı almamış, uzak metastazı olmayan (M0), patoloji sonucunda en az 16 lenf nodu eksize edilen ve elektif cerrahi operasyon yapılan hastalar 85 hasta dahil edildi. Çalışmada cutoff değerleri albumin 3.5 g/dL, PLR 150, CEA 7 ng/dL, CRP 5 mg/L olarak alındı. Bu faktörlerin her biri 1 puan olacak şekilde bu 4 faktörden oluşan preoperatif prognostik skor (PPS) 0-4 puan arası skorlandı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 85 hastadan elde edilen verilerle 5 yıllık OS oranları hesaplanmıştır. CEA düzeyleri ≤ 7.0 ng/mL olan grupta %47.14 iken CEA düzeyleri >7.0 ng/mL olan grupta %6.67 olarak bulunmuştur ($p = 0.004$). CRP düzeyleri ≤ 5 mg/L olan grupta %64 iken CRP ve >5 mg/L olan grupta %30

bulunmuştur (p = 0.004). Albumin düzeyleri ≥ 3.5 g/dL grupta %49.6 iken albumin < 3.5 g/dL olan grupta %25 bulunmuştur (p = 0.028). PLR ≤ 150 olan grupta 52.27 iken PLR > 150 olan grupta %26,83 bulunmuştur (p = 0.017). Bu 4 faktörün mide kanserinde 5 yıllık OS için prognostik faktörler oldukları gösterilmiştir. Çalışmamızda mide kanserli hastalarda PPS 0, 1, 2, 3/4 olan hastaların 5 yıllık OS oranları sırasıyla %92,3, %32,1, %52,6, %12 olarak bulunmuştur. PPS 0-1 olan hastalarda 5 yıllık OS %51.22, PPS 2-4 olanlarda %29.55 olarak bulunmuştur ve her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0,042).

Sonuç: Mide kanserli hastalarda albümin, CRP, PLR, CEA ve bu faktörlerden oluşan PPS'nin genel sağkalım için prognostik faktörler olduğunu gösterdik. PPS'nin mide kanserli hastalarda 5 yıllık genel sağkalımı belirlemek için kullanıldığı ilk çalışmadır. Bu skarlama sisteminin kullanılabilirliğini desteklemek için daha geniş hasta popülasyonlu prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Mide Kanseri, Sistemik İnflamatuvar Yanıt, Preoperatif Prognostik Skor

8. ABSTRACT

A Preoperative Prognostic Scoring System for Predicting the Prognosis of Patients with Gastric Cancer

Objective: Gastric cancer is usually diagnosed at an advanced stage and has a poor prognosis. Determining the prognosis before treatment is crucial for improving outcomes. In this study, we aimed to evaluate the usability of the Preoperative Prognostic Score (PPS), a new scoring system previously used to predict prognosis in patients with cholangiocarcinoma, as a prognostic indicator in patients with gastric cancer and its effect on overall survival.

Materials and Methods: This study included 85 patients over the age of 18 who were diagnosed with gastric adenocarcinoma (T1-T4, N0-N3) and underwent elective surgical operation at the Department of General Surgery, Gazi University Faculty of Medicine, between January 2010 and January 2020. Patients with a second primary cancer diagnosis or distant metastasis (M0) were excluded. Pathology results confirmed that at least 16 lymph nodes were excised. The cutoff values for the study were set as albumin 3.5 g/dL, PLR 150, CEA 7 ng/mL, and CRP 5 mg/L. The preoperative prognostic score (PPS), composed of these four factors, was scored between 0 and 4, with each factor contributing 1 point.

Results: The five-year overall survival (OS) rates were calculated based on the data obtained from 85 patients. The OS rate was 47.14% in patients with CEA levels ≤ 7.0 ng/mL, compared to 6.67% in those with CEA levels > 7.0 ng/mL ($p = 0.004$). The OS rate was 64% in patients with CRP levels ≤ 5 mg/L

and 30% in those with CRP levels >5 mg/L ($p = 0.004$). Similarly, the OS rate was 49.6% in patients with albumin levels ≥ 3.5 g/dL and 25% in those with albumin levels <3.5 g/dL ($p = 0.028$). In the PLR ≤ 150 group, the OS rate was 52.27%, while in the PLR >150 group, it was 26.83% ($p = 0.017$). These four factors were found to be prognostic indicators for five-year OS in gastric cancer. The five-year OS rates for patients with PPS scores of 0, 1, 2, and 3/4 were 92.3%, 32.1%, 52.6%, and 12%, respectively. Patients with PPS scores of 0-1 had a five-year OS rate of 51.22%, while those with PPS scores of 2-4 had a rate of 29.55%, showing a statistically significant difference between the two groups ($p = 0.042$).

Conclusion: We demonstrated that albumin, CRP, PLR, CEA, and the PPS composed of these factors are prognostic indicators for overall survival in patients with gastric cancer. This is the first study to use PPS to determine five-year overall survival in gastric cancer patients. Prospective studies with larger patient populations are needed to support the applicability of this scoring system.

Keywords: Gastric Cancer, Systemic Inflammatory Response, Preoperative Prognostic Score

9. KAYNAKLAR

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 74(3):229–63.
2. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. eds, Global Cancer Observatory: Cancer Today (Version 1.0). International Agency for Research on Cancer; 2024. Accessed February 1, 2024. <https://gco.iarc.who.int/today>.
3. Mamun TI, Younus S, Rahman MH. Gastric cancer—Epidemiology, modifiable and non-modifiable risk factors, challenges and opportunities: An updated review. *Cancer Treat Res Commun*. 41:100845.
4. Song Z, Wu Y, Yang J, Yang D, Fang X. Progress in the treatment of advanced gastric cancer. *Tumor Biology* [Internet]. 39(7). Available from: https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1010428317714626?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org
5. Ren JY, Xu M, Niu XD, Ma SX, Jiao YJ, Wang D, et al. Systemic inflammatory response index is a predictor of prognosis in gastric cancer patients: Retrospective cohort and meta-analysis. *World J Gastrointest Surg* [Internet]. 16(2):382. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10921201/>
6. Yazici H, Yegen SC. Is Systemic Inflammatory Response Index (SIRI) a Reliable Tool for Prognosis of Gastric Cancer Patients Without Neoadjuvant Therapy? *Cureus* [Internet]. 15(3):e36597. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10122518/>
7. Kim SG, Eom BW, Yoon H, Kim YW, Ryu KW. Prognostic Value of Preoperative Systemic Inflammatory Parameters in Advanced Gastric Cancer. *J Clin Med* [Internet]. 11(18):5318. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9500881/>
8. Saito H, Noji T, Okamura K, Tsuchikawa T, Shichinohe T, Hirano S. A new prognostic scoring system using factors available preoperatively to predict survival after operative resection of perihilar cholangiocarcinoma. *Surgery (United States)* [Internet]. 159(3):842–51. Available from: <http://www.surgjournal.com/article/S0039606015009046/fulltext>
9. Aoki Y, Noji T, Tanaka K, Matsui A, Nakanishi Y, Asano T, et al. Validation study for prognostic scoring system for perihilar cholangiocarcinoma surgery using preoperative factors. *Langenbeck's Archives of Surgery* 2023 408:1 [Internet]. 408(1):1–9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00423-023-03145-3>
10. Anatomy, Abdomen and Pelvis: Stomach - StatPearls - NCBI Bookshelf [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482334/>

11. Sadler TW. Langman's Medical Embryology. 12th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2012: 211-217.
12. Kyle W. McCracken, James M. Wells. Mechanisms of embryonic stomach development. *Semin Cell Dev Biol.* 2017 Jun; 66: 36–42.
13. Williams PL, Bannister L, Berry MM, Collins P, et al. Gray's Anatomy. In: Collins P. Embryology and Development. Thirty Eighth Edition, New York: Churcill Livingstone Inc. 1995;181-185.
14. Brunicaardi F, Andersen D, Billiar T, Dunn D, Hunter J, Kao L, et al. SCHWARTZ'S PRINCIPLES OF SURGERY 2-volume set. 11th ed. Columbus, OH: McGraw-Hill Education; 2019. pp:1099-1166.
15. Townsend. Sabiston textbook of surgery: The biological basis of modern surgical practice. 21st ed. Townsend CM, editor. Philadelphia, PA: Elsevier - Health Sciences Division; 2021. pp:1196-1239.
16. Mahadevan V. Anatomy of the stomach. *Surgery (Oxford).* 38(11):683–6.
17. Fawcett DW. A Textbook of Histology (12 th ed). Elio Raviola (ed) Chapman&Hall, New York, (1993),pp 599-615.
18. Antonioli DA, Madara JL. Functional anatomy of the gastrointestinal tract, in Ming S-C, Goldman H (eds): Pathology of the Gastrointestinal Tract, 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998, p 13.
19. Whitehead R. Gastrointestinal and Oesophageal Pathology. Churchill Livingstone, Edinburg, (1989); pp:714-725.
20. David A. Owen, Histology for Pathologist, Second Edition, edited by Stephen S. Sternberg, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, (1997);20:481–493.
21. Yeo CJ. Shackelford's surgery of the alimentary tract, 2 volume set. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier - Health Sciences Division; 2018. pp:634-646.
22. Arıncı K, Elhan A, Anatomi 1. cilt, Güneş Kitabevi, (1997):304–308.
23. Rosa F, Costamagna G, Doglietto GB, Alfieri S. Classification of nodal stations in gastric cancer. Vol. 2017, Translational Gastroenterology and Hepatology. AME Publishing Company; 2017.
24. Monrabal Lezama M, Murdoch Duncan NS, Bertona S, Schlottmann F. Current standards of lymphadenectomy in gastric cancer. Vol. 75, Updates in Surgery. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2023. p. 1751–8.
25. Japanese Classification of Gastric Carcinoma-2nd English Edition-Japanese Gastric Cancer Association. 1998.
26. Degiuli M, De Manzoni G, Di Leo A, D'Ugo D, Galasso E, Marrelli D, et al. Gastric cancer: Current status of lymph node dissection. Vol. 22, World Journal of

Gastroenterology. Baishideng Publishing Group Co; 2016. p. 2875–93.

27. Sano T, Kodera Y. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer* [Internet]. 14(2):101–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21573743/>
28. Sano T, Aiko T. New Japanese classifications and treatment guidelines for gastric cancer: Revision concepts and major revised points. *Gastric Cancer*. 14(2):97–100.
29. Lirosi MC, Biondi A, Ricci R. Surgical anatomy of gastric lymphatic drainage. Vol. 2017, *Translational Gastroenterology and Hepatology*. AME Publishing Company; 2017.
30. Mercer DW, Liu TH. Open truncal vagotomy. *Operative Techniques in General Surgery*. 5(2):80–5.
31. Ilic M, Ilic I. Epidemiology of stomach cancer. *World J Gastroenterol* [Internet]. 28(12):1187. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8968487/>
32. Li J, Kuang XH, Zhang Y, Hu DM, Liu K. Global burden of gastric cancer in adolescents and young adults: estimates from GLOBOCAN 2020. *Public Health*. 210:58–64.
33. Ishaq S, Nunn L. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: a state of the art review. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* [Internet]. 8(Suppl1):S6. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4495426/>
34. Thrift AP, El-Serag HB. Burden of Gastric Cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 18(3):534. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8859863/>
35. Webb PM, Law M, Varghese C, Forman D. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut* [Internet]. 49(3):347–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11511555/>
36. Danesh J. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer: systematic review of the epidemiological studies. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 13(7):851–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1365-2036.1999.00546.x>
37. Proceedings of the IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Epstein-Barr Virus and Kaposi's Sarcoma Herpesvirus/Human Herpesvirus 8. Lyon, France, 17-24 June 1997. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* [Internet]. 70:1. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5046075/>
38. Camargo MC, Murphy G, Koriyama C, Pfeiffer RM, Kim WH, Herrera-Goepfert R, et al. Determinants of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer: an international pooled analysis. *Br J Cancer* [Internet]. 105(1):38–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21654677/>
39. Kim J, Cho YA, Choi WJ, Jeong SH. Gene-diet interactions in gastric cancer risk: A systematic review. *World Journal of Gastroenterology: WJG* [Internet]. 20(28):9600. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4110595/>
40. Clinton SK, Giovannucci EL, Hursting SD. The World Cancer Research Fund/American

- Institute for Cancer Research Third Expert Report on Diet, Nutrition, Physical Activity, and Cancer: Impact and Future Directions. *J Nutr* [Internet]. 150(4):663. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7317613/>
41. Tsugane S. Salt, salted food intake, and risk of gastric cancer: Epidemiologic evidence. *Cancer Sci* [Internet]. 96(1):1. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11158463/>
 42. Loh JT, Torres VJ, Cover TL. Regulation of *Helicobacter pylori* cagA Expression in Response to Salt. *Cancer Res* [Internet]. 67(10):4709–15. Available from: [/cancerres/article/67/10/4709/532963/Regulation-of-Helicobacter-pylori-cagA-Expression](https://cancerres.aacrjournals.org/article/67/10/4709/532963/Regulation-of-Helicobacter-pylori-cagA-Expression)
 43. Li L, Ying XJ, Sun TT, Yi K, Tian HL, Sun R, et al. Overview of methodological quality of systematic reviews about gastric cancer risk and protective factors. *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. 13(5):2069–79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22901173/>
 44. Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, Pinheiro-Torres T, Pinto I, Santos-Pereira R, et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control* [Internet]. 19(7):689–701. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18293090/>
 45. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric Cancer: Descriptive Epidemiology, Risk Factors, Screening, and Prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 23(5):700. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4019373/>
 46. Lee HW, Huang D, Shin WK, de la Torre K, Song M, Shin A, et al. Frequent low dose alcohol intake increases gastric cancer risk: the Health Examinees-Gem (HEXA-G) study. *Cancer Biol Med* [Internet]. 19(8):1224–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35484712/>
 47. Deng W, Jin L, Zhuo H, Vasiliou V, Zhang Y. Alcohol consumption and risk of stomach cancer: A meta-analysis. *Chem Biol Interact*. 336:109365.
 48. Faggiano F, Partanen T, Kogevinas M, Boffetta P. Socioeconomic differences in cancer incidence and mortality. *IARC Sci Publ*. 1997;(138):65-176.
 49. Hoyo C, Cook MB, Kamangar F, Freedman ND, Whiteman DC, Bernstein L, et al. Body mass index in relation to oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinomas: a pooled analysis from the International BEACON Consortium. *Int J Epidemiol* [Internet]. 41(6):1706. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3535758/>
 50. Chen Y, Liu L, Wang X, Wang J, Yan Z, Cheng J, et al. Body mass index and risk of gastric cancer: a meta-analysis of a population with more than ten million from 24 prospective studies. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* [Internet]. 22(8):1395–408. Available from: [/cebp/article/22/8/1395/69871/Body-Mass-Index-and-Risk-of-Gastric-Cancer-A-Meta](https://cebp.aacrjournals.org/article/22/8/1395/69871/Body-Mass-Index-and-Risk-of-Gastric-Cancer-A-Meta)
 51. Preston DL, Ron E, Tokuoka S, Funamoto S, Nishi N, Soda M, et al. Solid cancer

- incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. *Radiat Res* [Internet]. 168(1):1–64. Available from: <https://bioone.org/journals/radiation-research/volume-168/issue-1/RR0763.1/Solid-Cancer-Incidence-in-Atomic-Bomb-Survivors-19581998/10.1667/RR0763.1.full>
52. Morton LM, Dores GM, Curtis RE, Lynch CF, Stovall M, Hall P, et al. Stomach Cancer Risk After Treatment for Hodgkin Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 31(27):3369. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3770865/>
 53. Kang SK, Burnett CA, Freund E. Gastrointestinal cancer mortality of workers in occupations with high asbestos exposures. *Am J Ind Med.* (1997); 31: 713-718. .
 54. Ewald DR, Sumner SCJ. Blood Type Biochemistry and Human Disease. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* [Internet]. 8(6):517. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5061611/>
 55. Wang Z, Liu L, Ji J, Zhang J, Yan M, Zhang J, et al. ABO Blood Group System and Gastric Cancer: A Case-Control Study and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 13(10):13308. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3497328/>
 56. Rothwell PM, Fowkes FGR, Belch JF, Ogawa H, Warlow CP, Meade TW. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* [Internet]. 377(9759):31–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21144578/>
 57. Diao X, Ling Y, Zeng Y, Wu Y, Guo C, Jin Y, et al. Physical activity and cancer risk: a dose-response analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Cancer Commun (Lond)* [Internet]. 43(11):1229–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37743572/>
 58. Singh PP, Singh S. Statins are associated with reduced risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* [Internet]. 24(7):1721–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23599253/>
 59. Ye W, Chow WH, Lagergren J, Yin L, Nyrén O. Risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia in patients with gastroesophageal reflux diseases and after antireflux surgery. *Gastroenterology* [Internet]. 121(6):1286–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11729107/>
 60. Wu AH, Tseng CC, Bernstein L. Hiatal hernia, reflux symptoms, body size, and risk of esophageal and gastric adenocarcinoma. *Cancer* [Internet]. 98(5):940–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12942560/>
 61. Blanchet A, Bourgmayer A, Kurtz JE, Mellitzer G, Gaiddon C. Isoforms of the p53 Family and Gastric Cancer: A Ménage à Trois for an Unfinished Affair. *Cancers (Basel)* [Internet]. 13(4):1–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33671606/>
 62. Thiel A, Mrena J, Ristimäki A. Cyclooxygenase-2 and gastric cancer. *Cancer Metastasis Rev* [Internet]. 30(3–4):387–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22002749/>

63. Machlowska J, Baj J, Sitarz M, Maciejewski R, Sitarz R. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. *Int J Mol Sci* [Internet]. 21(11):4012. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7312039/>
64. Boland CR, Yurgelun MB. Historical Perspective on Familial Gastric Cancer. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 3(2):192. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5331778/>
65. Jarvinen H, Nyberg M, Peltokallio P. Upper gastrointestinal tract polyps in familial adenomatosis coli. *Gut* [Internet]. 24(4):333. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1419962/>
66. Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J, Seruca R, Carneiro F. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. *Lancet Oncol* [Internet]. 16(2):e60–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25638682/>
67. Park YH, Kim N. Review of Atrophic Gastritis and Intestinal Metaplasia as a Premalignant Lesion of Gastric Cancer. *J Cancer Prev* [Internet]. 20(1):25. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4384712/>
68. Song H, Ekheden IG, Zheng Z, Ericsson J, Nyrén O, Ye W. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population. *BMJ* [Internet]. 351. Available from: <https://www.bmj.com/content/351/bmj.h3867>
69. Ushiku T, Lauwers GY. Pathology and Clinical Relevance of Gastric Epithelial Dysplasia. *Gastroenterol Clin North Am* [Internet]. 53(1):39–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38280750/>
70. de Vries AC, van Grieken NCT, Looman CWN, Casparie MK, de Vries E, Meijer GA, et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology* [Internet]. 134(4):945–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18395075/>
71. Banks M, Graham D, Jansen M, Gotoda T, Coda S, Di Pietro M, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. *Gut* [Internet]. 68(9):1545–75. Available from: <https://gut.bmj.com/content/68/9/1545>
72. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 27(suppl 5):v38–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27664260/>
73. Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Prz Gastroenterol* [Internet]. 14(1):26. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6444111/>
74. Mukaisho KI, Nakayama T, Hagiwara T, Hattori T, Sugihara H. Two distinct etiologies of gastric cardia adenocarcinoma: interactions among pH, *Helicobacter pylori*, and bile

- acids. *Front Microbiol* [Internet]. 6(MAY). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26029176/>
75. LAUREN P. THE TWO HISTOLOGICAL MAIN TYPES OF GASTRIC CARCINOMA: DIFFUSE AND SO-CALLED INTESTINAL-TYPE CARCINOMA. AN ATTEMPT AT A HISTO-CLINICAL CLASSIFICATION. *Acta Pathol Microbiol Scand* [Internet]. 64:31–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14320675/>
 76. Pathology Outlines - WHO classification [Internet]. Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/stomachWHOclassification.html>
 77. Borrmann R geshwulste des magens und Duodenumums. In Henke F, Lubarsch O, eds. *Handdbuch der Speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*. Berlin: Springer-Verlag, (1926);pp: 326-328.
 78. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 58(6 Suppl). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14652541/>
 79. Bast RC Jr, Byrd JC, Croce CM, Hawk E, Khuri FR, Pollock RE, et al., editors. *Holland-Frei cancer medicine*. 10th ed. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2023. pp: 1083-1093.
 80. Li R, Li J, Wang X, Liang P, Gao J. Detection of gastric cancer and its histological type based on iodine concentration in spectral CT. *Cancer Imaging* [Internet]. 18(1):42. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6230291/>
 81. Mide Kanseri Tanı ve Tedavi Planlamasında Görüntüleme Yöntemlerinin Yeri. *Gastrointestinal Sistem Kanserlerinin Cerrahisi* (2020). Akademisyen Kitabevi A.Ş. ISBN: 978-605-258-949-6 ss:67-78.
 82. De Cobelli F, Palumbo D, Albarello L, Rosati R, Giganti F. Esophagus and Stomach: Is There a Role for MR Imaging? *Magn Reson Imaging Clin N Am* [Internet]. 28(1):1–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31753229/>
 83. Zhang Y, Yu J. The role of MRI in the diagnosis and treatment of gastric cancer. *Diagnostic and Interventional Radiology* [Internet]. 26(3):176. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7239361/>
 84. Amin MB, Edge S, Greene FL, Schilsky RL, Byrd DR, Gaspar LE, et al., editors. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Cham, Switzerland: Springer International Publishing; 2016. pp:203-220.
 85. Papanikolaou IS, Triantafyllou M, Triantafyllou K, Rösch T. EUS in the management of gastric cancer. *Annals of Gastroenterology : Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology* [Internet]. 24(1):9. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3959470/>
 86. Lim JS, Yun MJ, Kim MJ, Hyung WJ, Park MS, Choi JY, et al. CT and PET in stomach cancer: preoperative staging and monitoring of response to therapy. *Radiographics* [Internet]. 26(1):143–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16418249/>

87. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* [Internet]. 33(10):1005–20. Available from: <http://www.annalsofoncology.org/article/S0923753422018518/fulltext>
88. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Gastric Cancer Version 4.2024 — August 12, 2024 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf.
89. Maconi G, Manes G, Porro GB. Role of symptoms in diagnosis and outcome of gastric cancer. *World Journal of Gastroenterology : WJG* [Internet]. 14(8):1149. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2690660/>
90. Januszewicz W, Kaminski MF. Quality indicators in diagnostic upper gastrointestinal endoscopy. *Therap Adv Gastroenterol* [Internet]. 13. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1756284820916693>
91. Takahashi T, Saikawa Y, Kitagawa Y. Gastric Cancer: Current Status of Diagnosis and Treatment. *Cancers* 2013, Vol 5, Pages 48–63 [Internet]. 5(1):48–63. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/5/1/48/htm>
92. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, Areia M, Leja M, Esposito G, et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy* [Internet]. 51(4):365–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30841008/>
93. Kono S, Gotoda T, Yoshida S, Oda I, Kondo H, Gatta L, et al. Can endoscopic atrophy predict histological atrophy? Historical study in United Kingdom and Japan. *World J Gastroenterol* [Internet]. 21(46):13113–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26673849/>
94. American Joint Committee on Cancer. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. London, England: Springer; 2010.
95. Sano T, Kodera Y. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric Cancer* [Internet]. 14(2):113–23. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10120-011-0042-4>
96. Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2021 (6th edition). *Gastric Cancer*. 26(1):1–25.
97. Zhang S, Orita H, Fukunaga T. Current surgical treatment of esophagogastric junction adenocarcinoma. *World J Gastrointest Oncol* [Internet]. 11(8):567. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6700029/>
98. Doki Y, Tanaka K, Kawachi H, Shirakawa Y, Kitagawa Y, Toh Y, et al. Japanese Classification of Esophageal Cancer, 12th Edition: Part II. Esophagus [Internet]. 21(3):216–69. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10388-024->

99. Brierley J, Gospodarowicz MD, Wittekind CT. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. TNM classification of malignant tumours. 8th ed. Nashville, TN: John Wiley & Sons; 2016. Wiley [Internet]. :pp57-62. Available from: <https://www.uicc.org/resources/tnm-classification-malignant-tumours-8th-edition>
100. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* [Internet]. 357(9255):539–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11229684/>
101. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell* [Internet]. 140(6):883. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2866629/>
102. Kim HS, Ku JH. Systemic Inflammatory Response Based on Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Prognostic Marker in Bladder Cancer. *Dis Markers* [Internet]. 2016:8345286. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4736380/>
103. Gelfo V, Romaniello D, Mazzeschi M, Sgarzi M, Grilli G, Morselli A, et al. Roles of IL-1 in Cancer: From Tumor Progression to Resistance to Targeted Therapies. *Int J Mol Sci* [Internet]. 21(17):1–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32825489/>
104. Campisi J, Org J. Aging, Cellular Senescence, and Cancer. *Annu Rev Physiol* [Internet]. 75:685. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4166529/>
105. Kumari N, Dwarakanath BS, Das A, Bhatt AN. Role of interleukin-6 in cancer progression and therapeutic resistance. *Tumour Biol* [Internet]. 37(9):11553–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27260630/>
106. Li B, Zhou P, Liu Y, Wei H, Yang X, Chen T, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio in advanced Cancer: Review and meta-analysis. *Clin Chim Acta* [Internet]. 483:48–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29678631/>
107. Mandaliya H, Jones M, Oldmeadow C, Nordman IIC. Prognostic biomarkers in stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC): neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte to monocyte ratio (LMR), platelet to lymphocyte ratio (PLR) and advanced lung cancer inflammation index (ALI). *Transl Lung Cancer Res* [Internet]. 8(6):886–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32010567/>
108. Woodley N, Rogers ADG, Turnbull K, Slim MAM, Ton T, Montgomery J, et al. Prognostic scores in laryngeal cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* [Internet]. 279(7):3705–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35112153/>
109. Cupp MA, Cariolou M, Tzoulaki I, Aune D, Evangelou E, Berlanga-Taylor AJ. Neutrophil to lymphocyte ratio and cancer prognosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *BMC Med* [Internet]. 18(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33213430/>
110. Cotan H, Iaciu C, Nitipir C. Role of the Modified Glasgow Prognostic Score (mGPS) as a Prognostic Factor in Metastatic Colorectal Cancer. *Cureus* [Internet]. 16(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39156325/>

111. Li JH, Zhu N, Wang C, You LP, Guo WL, Yuan ZH, et al. Preoperative albumin-to-globulin ratio and prognostic nutritional index predict the prognosis of colorectal cancer: a retrospective study. *Sci Rep* [Internet]. 13(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37828259/>
112. Matsuoka T, Yashiro M. Biomarkers of gastric cancer: Current topics and future perspective. *World J Gastroenterol* [Internet]. 24(26):2818. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6048430/>
113. The effect of CEA/Albumin ratio in gastric cancer patient on prognostic factors [Internet]. Available from: <https://annaliitalianidichirurgia.it/index.php/aic/article/view/2167/1960>
114. Hirahara N, Matsubara T, Kaji S, Hayashi H, Sasaki Y, Kawakami K, et al. Novel inflammation-combined prognostic index to predict survival outcomes in patients with gastric cancer. *Oncotarget* [Internet]. 14(1):71. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9888308/>
115. Kim HS, Ku JH. Systemic Inflammatory Response Based on Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Prognostic Marker in Bladder Cancer. *Dis Markers* [Internet]. 2016:8345286. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4736380/>
116. Crumley ABC, Stuart RC, McKernan M, McMillan DC. Is hypoalbuminemia an independent prognostic factor in patients with gastric cancer? *World J Surg* [Internet]. 34(10):2393–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20602101/>
117. Lien YC, Hsieh CC, Wu YC, Hsu HS, Hsu WH, Wang LS, et al. Preoperative serum albumin level is a prognostic indicator for adenocarcinoma of the gastric cardia. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 8(8):1041–8.
118. Oñate-Ocaña LF, Aiello-Crocifoglio V, Gallardo-Rincón D, Herrera-Goepfert R, Brom-Valladares R, Carrillo JF, et al. Serum albumin as a significant prognostic factor for patients with gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 14(2):381–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17160496/>
119. Salazar-Onfray F, López MN, Mendoza-Naranjo A. Paradoxical effects of cytokines in tumor immune surveillance and tumor immune escape. *Cytokine Growth Factor Rev* [Internet]. 18(1–2):171–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17329145/>
120. Klinger MHF, Jelkmann W. Role of blood platelets in infection and inflammation. *J Interferon Cytokine Res* [Internet]. 22(9):913–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12396713/>
121. Gou M, Zhang Y. Pretreatment platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) as a prognosticating indicator for gastric cancer patients receiving immunotherapy. *Discover Oncology* [Internet]. 13(1):118. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9633881/>
122. Zhu X shan, Zhao Y, Ma F yan, Wu S kai. Value of Preoperative Hematological Parameters in the Prognosis of Gastric Cancer Patients Undergoing a Total Gastrectomy. *Curr Med Sci* [Internet]. 42(2):348–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35419673/>

123. Chang CC, Sun CF, Pai HJ, Wang WK, Hsieh CC, Kuo LM, et al. Preoperative Serum C-reactive Protein and Gastric Cancer; Clinical-pathological Correlation and Prognostic Significance. Vol. 33, Chang Gung Med J. 2010.
124. Lu J, Xu B Bin, Xue Z, Xie JW, Zheng CH, Huang CM, et al. Perioperative CRP: A novel inflammation-based classification in gastric cancer for recurrence and chemotherapy benefit. *Cancer Med* [Internet]. 10(1):34–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33270989/>
125. Zhang S, Li JZ, Du T, Li HQ, Hu RH, Ma CY, et al. The Modified Glasgow Prognostic Score Predicts Survival in Gastric Cancer Patients with Normal CEA and CA19-9. *Can J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2022. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35734015/>
126. Deng K, Yang L, Hu B, Wu H, Zhu H, Tang C. The prognostic significance of pretreatment serum CEA levels in gastric cancer: a meta-analysis including 14651 patients. *PLoS One* [Internet]. 10(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25879931/>
127. Lin JX, Wang W, Lin JP, Xie JW, Wang J bin, Lu J, et al. Preoperative Tumor Markers Independently Predict Survival in Stage III Gastric Cancer Patients: Should We Include Tumor Markers in AJCC Staging? *Ann Surg Oncol* [Internet]. 25(9):2703–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29971670/>

10. ÖZGEÇMİŞ

1. KİŞİSEL BİLGİLER

Adı soyadı: Burak Arıkan
Doğum tarihi ve yeri:
Yabancı dil bilgisi: İngilizce
Görev yeri: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı
İletişim bilgileri (e-posta adresi/telefon):

2. EĞİTİM BİLGİLERİ

Mezun olduğu üniversite / fakülte: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Mezuniyet tarihi (yıl): 2018
Akademik ünvan: Arş. Gör. Dr.

3. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

Bugüne kadar çalıştığı kurum / kuruluşlar:
1. Pratisyen Hekim – Kahramanmaraş Afşin Devlet Hastanesi (2018 – 2019)
2. Araştırma Görevlisi – Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı (2019 – Halen)

4. KLİNİK ARAŞTIRMALARLA İLGİLİ GENEL BİLGİLER

Araştırmacı olarak katılınan klinik araştırmalar:
1. Yaşar H, Türkoğlu MA, Kılıç İ, Bayhan H, Arıkan B, Esendağlı G. A rare case of giant adrenal ganglioneuroma. J Compr Surg. 2023;1(4):100-103.

11. EKLER

Etik Kurul Onay Formu

Evrak Tarih ve Sayısı: 19.02.2025-E.1173180



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Etik Komisyonu

Sayı : E-77082166-302.08.01-1173180
Konu : Bilimsel ve Eğitim Amaçlı

19.02.2025

DAĞITIM YERLERİNE

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi **Doç.Dr.Aydın YAVUZ** ve Üniversitemiz Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı **Dr.Öğr.Üyesi Saygın ALTINER**'in danışmanlığında yürütülen, araştırmacı grubu Aydın YAVUZ, Saygın ALTINER ve Burak ARIKAN'dan oluşan, Üniversitemiz Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı **Arş.Gör. Burak ARIKAN**'ın uzmanlık tez çalışması olan "*Mide Kanserli Hastaların Prognozunu Belirlemede Kullanılabilecek Preoperatif Prognostik Skorlama Sistemi*" adlı tez çalışması ile ilgili konu Komisyonumuzun **22.10.2024** tarih ve 17 sayılı toplantısında görüşülmüş olup,

İlgilinin çalışmasının, yapılması planlanan yerlerden izin alınması koşuluyla yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmadığına oybirliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Araştırma Kod No: 2025 - 208

Prof. Dr. İsmail KARAKAYA
Komisyon Başkanı

Ek:1 Liste
DAĞITIM
Sayın Doç. Dr. Aydın YAVUZ
Sayın Dr. Öğr. Üyesi Saygın ALTINER

Belge Doğrulama Kodu :BSLMHZRU02

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/gazi-universitesi-ebys>

Emniyet Mahallesi Bandırma Caddesi No :6/1 06560 Yenimahalle/ANKARA
Tel:0 (312) 202 20 57 - 0 (312) 2... Faks:0 (312) 202 38 76
İnternet Adresi :<http://etikkomisyon.gazi.edu.tr/>
Kep Adresi: gaziuniversitesi@hs01.kep.tr

Bilgi için :Nursel Güner
Genel Evrak Sorumlusu
Telefon No:202 20 57



Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Evrak Tarih ve Sayısı: 19.02.2025-E.1173180

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
ETİK KOMİSYONU KATILIM LİSTESİ

TOPLANTI TARİHİ : 22.10.2024		TOPLANTI SAYISI : 17	
ADI – SOYADI		İMZA	
Prof. Dr. İsmail KARAKAYA BAŞKAN			
Prof. Dr. Zehra GÖÇMEN BAYKARA BAŞKAN YRD.			
Prof. Dr. C. Haluk BODUR			
Prof. Dr. Seçil ÖZKAN			
Prof. Dr. İlkay ULUTAŞ			
Prof. Dr. Kemalettin DENİZ			
Prof. Dr. Makbule GEZMEN KARADAĞ			
Prof. Dr. İlyas OKUR			
Prof. Dr. Nihan KAFA			
Prof. Dr. Melek Gülşah ŞAHİN			
Doç. Dr. Gökhan DELİCEOĞLU			
Doç. Dr. Elvan İNCE AKA			
Doç. Dr. Adem TEKEREK			
Doç. Dr. Derya YÜREĞİLLİ GÖKSU			
Doç. Dr. Ahmet ÖZASLAN			

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.