



T. C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İstanbul İli Beyoğlu Bölgesi Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi
GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ
(Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. Servet R. KARAHAN)

MİDE KANSERLİ HASTALARDA NÜKS VE SÜRVİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. İHSAN GÜNDÜZ
(UZMANLIK TEZİ)



T. C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İstanbul İli Beyoğlu Bölgesi Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi
GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ
(Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. Servet R. KARAHAN)

MİDE KANSERLİ HASTALARDA
NÜKS VE SÜRVİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. İHSAN GÜNDÜZ
(UZMANLIK TEZİ)

TEZ DANIŞMANI
OP.DR. ALİ ALEMDAR

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi, deneyim ve ideallerinden yararlandığım Eğitim Sorumlumuz Sayın **Prof. Dr. Servet R. KARAHAN**'a, Gastrointestinal Sistem Cerrahisi Servisi Sorumlusu ve Başhekimimiz Sayın **Doç. Dr. Hakan GÜVEN**'e, hocalarım Sayın **Doç. Dr. Orhan YALÇIN**, **Op. Dr. Musa Yavuz ERYAVUZ** ve emekli hocam Sayın **Op. Dr. Kazım SARI**'ya;

Yine tüm eğitimim boyunca gerek profesyonel gerek sosyal anlamda yakın ilgi ve desteğini gördüğüm, mide cerrahisini bana sevdiren, tez danışmanım **Op. Dr. Ali ALEMDAR**'a ve istatistiksel değerlendirmede yardımcı olan **Op. Dr. Sedat KAMALI** ve **Op. Dr. Emre SİVRİKOZ**'a; üzerimde sayısız emeği olan, yanlarında çalışmaktan büyük zevk aldığım servisimizin tüm **Operatör Doktorlarına**,

Tezimin dosya tarama aşamasında büyük yardımları olan **As. Dr. Türker ACEHAN** ve beraber uyum içinde çalıştığım tüm **Asistan Doktor arkadaşlarıma**,

Yardımsever Servis ve Ameliyathane **Hemşire ve Personeline**,

Üzerimde sonsuz hakkı ve emeği olan **aileme** ve hayatın tozpembe olmayan anlarında değerlerini daha da derinden hissettiğim canım kızlarım **Rüveyda ve Şeyma**'ya,

Destekleri ve varlıkları için,
Ayrı ayrı teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. İhsan Gündüz
İstanbul-2014

İÇİNDEKİLER

SAYFA

KISALTMALAR / SİMGELER DİZİNİ.....	I
TABLolar DİZİNİ.....	III
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	V
ÖZET.....	VII
İNGİLİZCE ÖZET – ABSTRACT.....	IX
I- GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
II- GENEL BİLGİLER.....	3
A- EMBRİYOLOJİ.....	3
B- HİSTOLOJİ.....	5
C- ANATOMİ.....	6
1. Midenin arterleri.....	7
2. Midenin venleri.....	8
3. Midenin lenfatikleri.....	9
4. Midenin innervasyonu.....	9
D- MİDE KANSERİ.....	10
1. Epidemiyoloji.....	10
a. İnsidans ve Mortalite.....	10
b. Lokalizasyon.....	11
c. Coğrafi Dağılım.....	11
2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri.....	11
3. Patoloji ve Biyoloji.....	13
a. Makroskopik İnceleme.....	13
b. Mikroskopik inceleme.....	13
c. Tümör Biyolojisi ve Yayılım Şekilleri.....	15
4. Bulgular, Klinik ve Tanı.....	15
5. Evreleme.....	17
a. Tümör - Nod - Metastaz Evreleme Sistemi.....	17

SAYFA

b. Evreleme Laparoskopisi	19
c. Evre Kayması / Will Roger fenomeni	20
6. Tedavi	20
a. Cerrahi Tedavi	20
(1). Cerrahi Tipleri	21
(2). Gastrik rezeksiyon tipi	21
(3). Gastrik rezeksiyon tipi belirleme	21
(4). Rezeksiyon Sınırı	22
(5). Lenf nodu disseksiyonu	22
(6). Özellikli teknik noktalar	25
(7). Rekonstrüksiyon Teknikleri	25
(8). Minimal İnvaziv Cerrahi	26
b. Erken Evre Mide Kanserinde Tedavi	26
c. Neoadjuvan Tedaviler	27
d. Adjuvan Tedaviler	28
e. Radyoterapi	29
f. İlerlemiş Hastalıkta Tedavi	29
g. GEJ Adenokanserleri	31
7. Küratif Amaçlı Tedavi Sonrası İzlem	32
8. Prognoz	32
a. Prognostik Skalalar	33
III- GEREÇ VE YÖNTEM	35
A. ÇALIŞMANIN LİMİTASYONLARI	37
IV- BULGULAR	39
A. Hastaların ve Tümörlerin Genel Özelliklerinin Dağılımı	39
B. Evreleme ve skorelama sistemlerinin incelenmesi	42
1. TNM Evreleme Sistemi	42
2. GIRCG Skalası	43

SAYFA

3. LNR Evreleme Sistemi (TNM / N Evresi ile karşılaştırmalı olarak).....	46
4. Kattan skalası	48
C. Mide Kanserli Hastalarda Prognosa Etki Eden Faktörlerin Tespiti.....	50
V- TARTIŞMA	55
A. Evreleme/Skorlama Sistemlerinin Karşılaştırılması.....	55
B. Prognostik Öneme Sahip Faktörler.....	58
VI- SONUÇ	60
KAYNAKLAR	62
ÖZGEÇMİŞ	83

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

a:	Arteria
ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
AJCC:	American Joint Committee on Cancer / Amerikan Birleşik Kanser Komitesi
APUD:	Amine Precursor Uptake Decarboxylase
ark.:	Arkadaşları
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
EGF:	Epidermal Growth Factor / Epidermal Büyüme Faktörü
EGFR:	Epidermal Growth Factor Receptor / Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
ESD:	Endoskopik Submukozal Disseksiyon
EMK:	Erken Evre Mide Kanseri
EMR:	Endoskopik Mukozal Rezeksiyon
EUS:	Endoskopik Ultrasonografi
GEJ:	Gastroözefagial junction / Gastroözefagial Bileşke
GIRCG:	Gruppo Italiano Ricerca Cancro Gastrico / İtalyan Mide Kanseri Araştırma Grubu
HNPCC:	Hereditör non polipozis kolorektal kanser
HP:	Helikobakter Piloni
JGCA:	Japan Gastric Cancer Association / Japon Mide Kanseri Birliği
KM:	Kaplan-Meier Analizi
LND:	Lenf Nodu Disseksiyonu
LNR:	Lymph Node Ratio / Metastatik Lenf Nodu Oranı (RML ile eşanlamlı)
MR:	Manyetik Rezonans
n.:	Nervus
NCCN:	National Comprehensive Cancer Network/Amerikan Ulusal Kanser Ağı

RML:	Ratio of Metastatic Lymph Nodes / Metastatik Lenf Nodu oranı (LNR ile eşanlımlı)
SB:	Sağlık Bakanlığı
SEER:	Surveillance, Epidemiology and End Results / Amerikan Ulusal Kanseri Enstitüsüne bağlı Kanseri İnsidans ve Sürvi takibi yapan Epidemiyoloji Kurumu
SS:	Standart sapma
TNM:	Tümör-Nod-Metastaz Evreleme Sistemi
UICC:	Union Internationale Contre Cancer / Uluslararası Kanseri Savaş Örgütü
v.:	Vena
WHO:	World Health Organisation / Dünya Sağlık Örgütü

TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>SAYFA</u>
Tablo 2.1: Midenin lenf bezleri.....	10
Tablo 2.2: Mide Kanseri Tipleri - Japon Sınıflaması.....	13
Tablo 2.3: Mide Kanseri WHO sınıflaması.....	14
Tablo 2.4: TNM 7.ci edisyonda T sınıflaması.....	17
Tablo 2.5: TNM 7.ci edisyonda N sınıflaması (modifiye).....	18
Tablo 2.6: TNM 7.ci edisyonda M sınıflaması.....	19
Tablo 2.7: TNM 7.ci edisyona göre evreler.....	19
Tablo 2.8: Cerrahi tipleri.....	21
Tablo 2.9: Gastrektomi tipine göre rezeke edilmesi gereken lenf nodu istasyonları.....	23
Tablo 2.10: Büyük seri ve kanser kayıtlarında mide kanserinin evrelere göre 5 yıllık genel sürvisi.....	32
Tablo 3.1: Hasta dosyalarında taranan parametreler.....	36
Tablo 3.2: Nüks Durumu.....	38
Tablo 4.1: Hastaların Cinsiyete Göre Yaş Dağılımı.....	39
Tablo 4.2: Hastaların Yaş Grupları.....	40
Tablo 4.3: Tümörlerin Genel Özelliklerinin Dağılımı.....	41
Tablo 4.4: TNM Evrelerine göre sürvi süreleri.....	42
Tablo 4.5: GIRCG Skoru Evrelerine göre sürvi süreleri.....	44

Tablo 4.6:	GIRCG Skalası Evrelerine göre nüks durumu.....	45
Tablo 4.7	LNR Evrelerine göre sűrvi sűreleri.....	46
Tablo 4.8:	TNM / N Evrelerine göre sűrvi sűreleri.....	47
Tablo 4.9:	Kattan Skoru Gruplarına göre sűrvi sűreleri.....	49
Tablo 4.10:	Hasta ve tűműr özelliklerine göre sűrvi sűresi ve p deęerleri ..	51
Tablo 5.1:	Evreleme/Skorlama Sistemlerinin Konkordans ve Korelasyon Değerleri.....	55

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>SAYFA</u>
Şekil 2.1: Midenin embriyolojik gelişimi.....	3
Şekil 2.2: Bursa Omentalis minörün gelişimi.....	4
Şekil 2.3: Batın organlarının embriyolojik gelişimi, 1.transvers kesit.....	4
Şekil 2.4: Batın organlarının embriyolojik gelişimi, 2.transvers kesit.....	4
Şekil 2.7: Mide duvarının katmanları.....	6
Şekil 2.9: Midenin arterleri.....	8
Şekil 2.10: Midenin venleri.....	8
Şekil 2.11: Perigastrik lenf bezleri.....	9
Şekil 2.12: Perivasküler lenf bezleri.....	9
Şekil 2.14: Borrmann Sınıflaması.....	13
Şekil 2.15: Japon Sınıflamasında Tip 0'ın alt tipleri.....	14
Şekil 2.16: Cerrahi Tedavi Algoritma Örneği.....	24
Şekil 2.18: Mide Kanseri tedavisinde Kemoterapi ve Trastuzumab.....	31
Şekil 4.1: TNM Evreleri-Sürvi (Kaplan Meier).....	43
Şekil 4.2: GIRCG Skalası Evreleri (5 Evre) - Sürvi (Kaplan Meier).....	44
Şekil 4.3: GIRCG Skalası Evreleri (3 Evre) - Sürvi (Kaplan Meier).....	45
Şekil 4.4: LNR Evreleri - Sürvi (Kaplan Meier).....	46
Şekil 4.5: TNM / N Evreleri - Sürvi (Kaplan Meier).....	47
Şekil 4.6: LNR gruplarını oluşturan hastaların TNM / N Evreleri.....	48

	<u>SAYFA</u>
Şekil 4.7: Kattan skoru – Sürvi (Kaplan Meier).....	49
Şekil 4.8: Yaş-Sürvi (KM).....	53
Şekil 4.9: Cerrahi tipi-Sürvi (KM).....	53
Şekil 4.10: Borrmann tipi-Sürvi (KM).....	53
Şekil 4.11: Tümör çapı-Sürvi (KM).....	53
Şekil 4.12: Grade-Sürvi (KM).....	53
Şekil 4.13: T Evresi detaysız-Sürvi (KM).....	53
Şekil 4.14: T Evresi detaylı-Sürvi (KM).....	54
Şekil 4.15: Lauren-Sürvi (KM).....	54
Şekil 4.16: TYH Komponenti-Sürvi (KM).....	54
Şekil 4.17: Damar İnv.-Sürvi (KM).....	54
Şekil 4.18: Perinöral İnv.-Sürvi (KM).....	54
Şekil 4.19: Lenfatik İnv.-Sürvi (KM).....	54
Şekil 5.1: Kattan skoru – Sürvi (Kaplan Meier).....	56

MİDE KANSERLİ HASTALARDA NÜKS VE SÜRVİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Amaç: Mide kanseri dünya çapında en sık rastlanan ve en sık ölüme sebebiyet veren kanserlerden biridir. Tedavi hastalığın Tümör-Nod-Metastaz evresine göre planlanır. Büyük hasta gruplarının median sürvilerine göre geliştirilen bu sistem her hastayı belirli bir risk grubuna dahil eder. Fakat bu yöntem, evreleme sisteminin her birey için geçerliliğinin düşük olmasına yol açar ve aynı evredeki hastalar için bile prognoz büyük farklılık gösterir. Bu sorunu aşmak amacıyla prognostik skalalar geliştirilmiştir. Bu skalalar hastaları risk gruplarına bölmek yerine risk faktörlerinin hastada varlığına göre prognoza yönelik bir tahmininde bulunurlar. Bu çalışmada evreleme sistemleri ve prognostik skalaların hastaların gerçek prognozunu tahmin etme açısından karşılaştırılması hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Sağlık Bakanlığı Okmeydanı Eğitim Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Servisinde Ocak 2006 - Eylül 2013 tarihleri arasında opere olan 391 mide kanserli hastanın dosyası retrospektif olarak incelenmiştir. Tümör-Nod-Metastaz evreleme sisteminin ve üç farklı prognostik evreleme sisteminin prognostik tahminleri hastaların gerçek sürvi süreleri ile karşılaştırılmıştır. Bu sistemler; Metastatik Lenf Nodu Oranı Sınıflaması (Metastatic Lymph Node Ratio), Kattan prognostik skalası ve İtalyan Mide Kanseri Araştırma Grubu tarafından geliştirilmiş olan ve nüksü tahmin eden prognostik skadır. Bu son skala hem nüksü hem sürviyi öngörmedeki tutarlılığı açısından değerlendirmiştir. Ayrıca veriler prognoza etki eden faktörlerin tespiti için istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: İncelenen 391 hasta dosyasından 343 adedi çalışmaya dahil edilmiştir. Karşılaştırılan evreleme sistemlerinin konkordans indeksleri Tümör-Nod-Metastaz evreleme sistemi için 0.688, İtalyan Grubu Skalası için 0.594, Lenf Nodu Oranı Evreleri için 0.658, Kattan Skalası için 0.717 olarak bulundu. Bu sistemlerin sürvi ile korelasyon değerleri Tümör-Nod-Metastaz evreleme sistemi için -0.419, İtalyan Skalası için -0.240, Lenf Nodu Oranı Evreleri için -0.326, Kattan Skalası için 0.446 olarak bulundu.

Taranan parametrelerin analizinde ise; yaş, uygulanan cerrahi işlemin tipi, Borrmann tipi, tümör çapı, grade, T Evresi, Lauren histotipi, tümörde taşlı yüzük hücre komponenti olması, damar ve perinöral invazyon genel sürvi ile anlamlı ölçüde ilişkili olarak bulunmuştur. Cinsiyet, tümörün yerleşim yeri, lenfadenektominin kapsamı, lenfatik invazyon ve müsinöz komponent varlığı ile sürvi arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir.

Sonuç: Kattan Skalası bu çalışmada karşılaştırılan prognostik evreleme/skorlama sistemleri arasında gerçek sürvi ile en uyumlu prognoz tahmininde bulunan sistemdir. Bu skalayı Tümör-Nod-Metastaz Evreleme sistemi izlemektedir. Metastatik Lenf Nodu Oranının, Tümör-Nod-Metastaz Sisteminin yalnız “N” evresi ile karşılaştırıldığında, üstünlüğünü bildiren yayınlar mevcuttur. Bununla beraber Metastatik Lenf Nodu Oranını bu çalışmada Tümör Nod Metastaz Sisteminin “Evrelerinden” üstün değildir. İtalyan Skalası nüksü tahmin etmede etkin gözükse de bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değere ulaşmamıştır. İtalyan skalası sürviyi değerlendirmede çalışmadaki en az etkin yöntemdir.

Anahtar kelimeler: İtalyan Mide Kanser Araştırma grubu Skalası, Kattan Skalası, Metastatik Lenf Nodu Oranı, Mide Kanserinde Prognoz, TNM

ANALYSIS OF RECURRENCE AND SURVIVAL IN PATIENTS WITH GASTRIC CANCER

ABSTRACT

Aim: Gastric cancer is one of the most frequent cancers and leading causes of death worldwide. Treatment strategies are planified according to the Tumor-Node-Metastasis stage of the disease. This system stratifies patients into specific risk groups. This is based on the median survival of large cohorts of patients. This in turn reduces their validity for the individual patient. However, prognosis varies substantially even within the same stage. To overcome this issue, prognostic nomograms are designed. They do not produce risk groups. Instead, they attempt to combine all risk factors and quantify risk or survival as precisely possible. In this study, staging systems and prognostic tools are compared in the context of their ability to predict patients' prognosis.

Material and Method: Records of 391 patients, operated on gastric cancer between January 2006 and September 2013 in the Service of General Surgery in Okmeydani Research and Training Hospital were analyzed retrospectively. Patients' survivals were compared in terms of correlation with Tumor-Node-Metastasis staging system and three other prognostic tools. These prognostic tools include Metastatic Lymph Node Ratio, Kattan Prognostic Tool and Prognostic Tool of Italian Research Group on Gastric Cancer predicting recurrence. This latter tool is also analyzed in terms of its accuracy in predicting recurrence. Besides, factors having an impact on prognosis were statistically analyzed.

Results: 343 of 391 patients were included into the study. Concordance indices of the compared staging systems were 0.688 for Tumor-Node-Metastasis staging system, 0.594 for Italian Scale, 0.658 for Lymph Node Ratio Stages and 0.717 for Kattan Scale. Spearman correlation coefficients of the systems compared in this study are -0.419 for Tumor-Node-Metastasis staging, -0.240 for Italian Scale, -0.326 for Lymph Node Ratio Stages and 0.446 for Kattan Scale.

Age, resection type, Borrmann type, tumor diameter, grade, T stage, Lauren histiotype, presence of ring cell component, vascular and perineural invasion were found to be related to prognosis. Sex, tumor localization, type of lymphadenectomy, lymphatic invasion and mucinous component has no statistically significant effect on prognosis.

Conclusion: Kattan prognostic scale is between the prognostic staging systems compared in this study the system with highest correlation and concordance indices in predicting the patients' survivals. This system is followed by the Tumor-Node-Metastasis Staging system. Publications concluding the superiority of the Metastatic Lymph Node Ratio compared to the "N" stage of the Tumor-Node-Metastasis System are present. However, in this study of the Metastatic Lymph Node Ratio cannot predict the survival more precisely than the "stages" of the Tumor-Node-Metastasis System. Scale developed by Italian Group seems to be effective in predicting the recurrence but this result was statistically not meaningful. In predicting the survival, the Scale is the least effective system compared in this study.

Key words: Kattan Prognostic Tool, Metastatic Lymph Node Ratio, Prognosis of Gastric Cancer, Prognostic Nomogram of Italian Research Group on Gastric Cancer, TNM

I- GİRİŞ VE AMAÇ

Mide kanseri dünya çapında akciğer, meme ve kolorektal kanserlerden sonra en sık dördüncü kanserdir⁽¹⁾ ve kanserler arasında akciğer kanserinden sonra ikinci en sık ölüm sebebidir⁽²⁾. İnsidansı dünyanın çeşitli bölgelerinde büyük değişiklikler gösterir ve son birkaç dekatda bir düşme trendi tanımlanmıştır. Bazı otörlere göre bu aslında non kardial kanserlerinin oranındaki azalmayı yansıtmaktadır. Gastroözefagial bileşke kanserleri stabil seyretmekte hatta dünyanın bazı bölgelerinde sıklığı artmaktadır⁽³⁻⁴⁾. Başka otörlere göre ise insidanstaki azalma gerçek bir azalma olup mide kanseri gelişimi için risk faktörü teşkil eden etkenlere maruziyetin azalmasına, gıdaların daha sağlıklı muhafaza edilmesine, sigara içiminin azalmasına, taze meyve sebze tüketiminin artmasına ve özellikle de Helikobakter pilori (H.P.) enfeksiyonlarının etkin tedavisine bağlanmıştır^(5,6). Sebep her ne olursa olsun insidansta reel bir azalma söz konusu olsa bile mide kanseri ve buna bağlı ölümler hala en ön sıralarda yer alan bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir.

T1 hastalık hariç mide kanserinin tedavisinin temel taşı cerrahidir. T2 -T4 hastalık için standart tedavi midenin en az 2/3'ünü içine alan gastrektomi ve D2 lenf nodu disseksiyonudur⁽⁷⁾. Bununla beraber, Evre II ve Evre III'de küratif amaçlı rezeksiyon sonrası bile hastaların önemli bir kısmında nüks izlenir⁽⁸⁾. Nüksü önlemek veya azaltmak amacı ile çeşitli adjuvan kemoradyoterapi rejimleri geliştirilmiştir. Ancak standart kemoterapi olarak önerilecek belli bir rejim yoktur⁽⁹⁾. Union for International Cancer Control (UICC) tarafından geliştirilip düzenli olarak güncellenen Tümör –

Nod- Metastaz (TNM) Evrelemesine göre 5 yıllık genel sűrvi tűm bu adjuvan tedavilere raęmen Evre IA ięin % 91.8 ile Evre IV ięin % 16.6 arasında deęiřmektedir⁽¹⁰⁾.

American Joint Committee on Cancer (AJCC) R0 rezeksiyon sonrası izlenen hastalıęa spesifik sűrviyi 9 gruba bűlen bir evreleme sistemi geliřtirmiřtir. AJCC sınıflaması gibi, geliřtirilmiř tűm sűrvi tahmin sistemleri bűyűk hasta kohort gruplarının median sűrvilerine gűre yapılır. Fakat bu yűntem, sınıflama sisteminin her hasta birey ięin geęerlilięinin dűřűk olmasına yol aęar⁽¹²⁾ ve aynı evre grubu ięindeki hastalar ięin bile riskler bűyűk farklılık gűsterir. Aynı evre grubundaki hastaların bűyűk bir kısmına rekűrens riskine bakılmaksızın aynı tedavi planlanır. Bu sorunu ařmak amacıyla hastalıęın o bireydeki prognozunu tahmin eden prognostik nomogramlar/skalalar geliřtirilmiřtir. Bu skalalar hastaları risk gruplarına bűlmek yerine risk faktűrlerinin hastada olup olmamasına gűre bir sűrvi tahmininde veya nűks riski tahmininde bulunurlar⁽¹¹⁾. Son dekkatta mide kanserinde TNM sistemi yerine pozitif/total lenf nodu oranını gűz űnűnde bulunduran gruplama sistemlerinin űstűnlűęű de sűz konusu olmaya bařlamıřtır⁽¹³⁾.

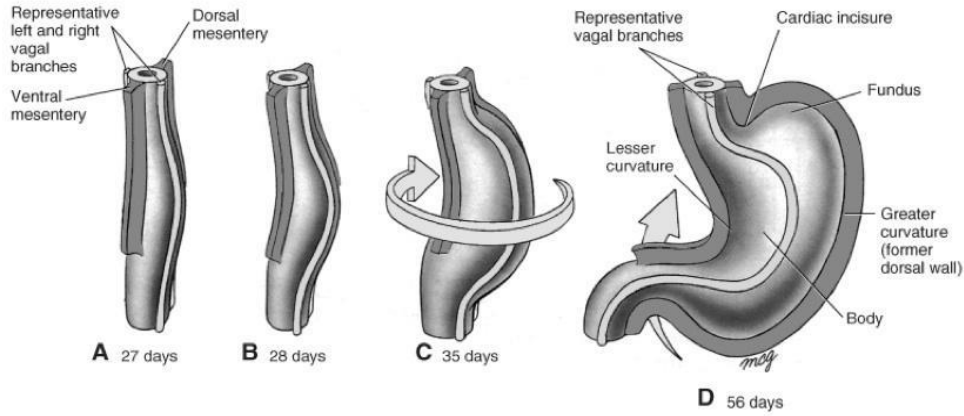
Hastalığın prognozunun tahmin edilmesindeki olumlu gelişmeler hastaya doğru bilgi verilmesinde, tedavi şemasının şekillendirilmesinde, adjuvan tedavi uygulama kararının alınmasında ve takip şemasının belirlenmesinde faydalı olabilir⁽¹¹⁾.

Bu ęalıřmada Saęlık Bakanlıęı (SB) Kamu Hastaneleri Birlięi Okmeydanı Eęitim Arařtırma Hastanesi Genel Cerrahi Servisinde Ocak 2006 - Eylűl 2013 tarihleri arasında opere olan 391 mide kanserli hastanın dosyası retrospektif olarak incelenmiřtir. ęeřitli evreleme sistemlerinin tahminleri hastaların geręek sűrvi sűreleri ile karřılařtırılmıřtır. Bu evreleme sistemleri bařta TNM evrelemesi olmak űzere, Metastatik Lenf Nodu Oranı Sınıflaması (Lymph Node Ratio / LNR), Kattan prognostik skalası ve İtalyan Mide Kanseri Arařtırma Grubu (GIRCG) tarafından geliřtirilmiř olan bir prognostik skaladır. Bu skala esas olarak nűksű tahmin etmek űzere geliřtirilmiř olmakla beraber bu ęalıřmada hem nűks hem sűrvi aęısından deęerlendirilmiřtir. Toplanan veriler ayrıca prognoza etki eden faktűrlerin tespiti ięin istatistiksel olarak deęerlendirilmiřtir.

II- GENEL BİLGİLER

A- EMBRİYOLOJİ

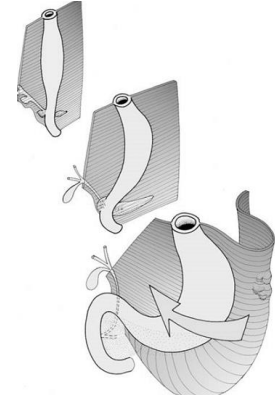
Embriyonun gelişiminin dördüncü haftasında mide foregut'ın fuziform bir genişlemesi olarak belirir (Şekil 2.1.A). İlerleyen haftalarda duvarlarının farklı kısımlarının farklı hızda büyümesi ve komşu organların pozisyonlarının değişmesi nedeni ile midenin şekli ve pozisyonu önemli ölçüde değişir.



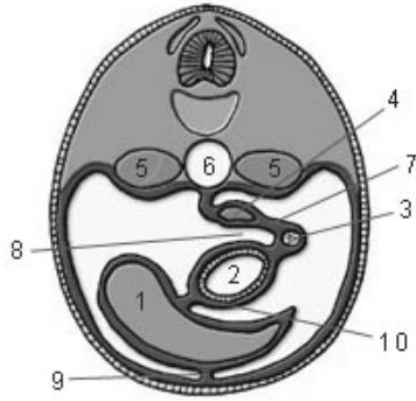
Şekil 2.1: Midenin embriyolojik gelişimi

Embriyolojik gelişim esnasında sol vagus ön yüze, sağ vagus arka yüze gelecek şekilde mide 90 derece rotasyon hareketi yapar (Şekil 2.1.B ve C). Bu esnada arka duvar ön duvara göre daha hızlı büyüyerek ve rotasyon sebebiyle de sol tarafa doğru

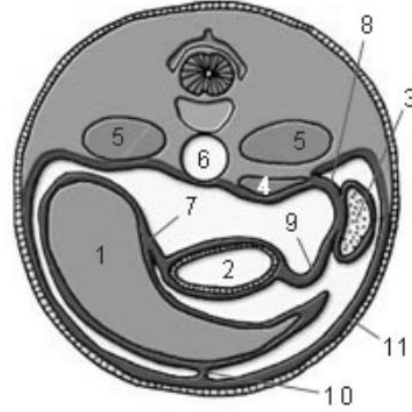
dönerek büyük kurvaturu oluşturur. Göreceli olarak daha yavaş büyüyen ön duvar rotasyon sonrası sağ tarafa kayarak küçük kurvaturu oluşturur (Şekil 2.1.C). Tüm bu hareketlere ilave olarak mide ön-arka hat etrafında da bir rotasyon hareketi yaparak pilor sağ lateral ve yukarı doğru kayarken kardiasola ve aşağı doğru yer değiştirir (Şekil 2.1.D). Mideyi batın arka duvarına asan dorsal mezogastrium tüm bu hareketler sonucunda mide arka yüzünde küçük peritoneal keseyi (bursa omentalis minor) oluşturur (Şekil 2.2).



Şekil 2.2: Bursa Omentalis minörün gelişimi



Şekil 2.3: Batın organlarının embriyolojik gelişimi, 1.transvers kesit: 1-Karaciğer, 2-Mide, 3-Dalak, 4-Pankreas, 5-Böbrekler, 6-Aort, 7-Dorsal Mezogastrium, 8-Bursa Omentalis Minör, 9-Ventral Mezogastrium, 10-Viseral peritonu



Şekil 2.4: Batın organlarının embriyolojik gelişimi, 2.transvers kesit: 1-Karaciğer, 2-Mide, 3-Dalak, 4-Pankreas, 5-Böbrekler, 6-Aort, 7-Hepatogastrik lig., 8-Lienorenal lig., 9-Gastrolial ligaman, 10-Falsiform ligaman, 11-Parietal Periton

Mezogastrium içinde dalak gelişmeye başlarken dalağın ön ve arka tarafında kalan mezogastrium segmentleri ise gelişim tamamlandığında gastrolial ve lienorenal ligamanları oluşturur (Şekil 2.3 ve 2.4). Midenin tariflenen rotasyon hareketleri esnasında dorsal mezogastriumun dalağın inferiorunda kalan kısmı lateral ve inferiora doğru iki yapraklı bir kese oluşturacak şekilde uzanım gösterir. Daha sonra bu yapraklar birbirlerine kaynayarak büyük omentumu oluşturur ve bunun arka yaprağı transvers kolon mezenterine kaynayarak son halini alır.

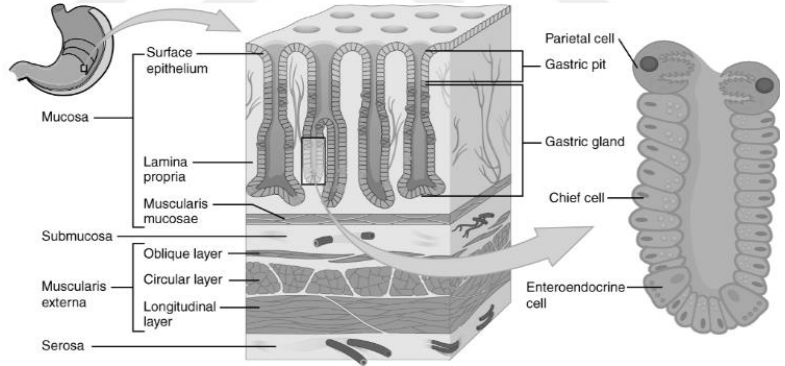
Küçük omentum ve falsiform ligaman ventral mezogastriumdan köken alır. Karaciğerin öncü yapıları ventral mezogastrium içerisinde büyümeye başladığında karaciğerin önünde kalan mezogastrium falsiform ligamanı; karaciğerin posteriorunda kalan kısmı ise küçük omentumu oluşturur. Falsiform ligamanın serbest kenarı ise oblitere olur ve ligamentum teres hepatisi (Round ligaman) oluşturur. Karaciğer ile duodenumu bağlayan küçük omentumun serbest kenarının (hepatoduodenal ligaman) içinden de safra kanalı, portal ven ve hepatik arter geçer. Bu ligaman aynı zamanda büyük ve küçük periton boşluklarını birleştiren foramen Winslow'un ön kenarını oluşturur.

B- HİSTOLOJİ

Mide özefagus ve duodenum arasına yerleşmiş bir organ olup dijestif tüpün genişlemesi ile oluşmuştur. Hem ekzokrin hem de endokrin salgıları olan bir organdır. Fundus ve korpus arasında histolojik olarak bir fark olmaması nedeni ile midede sadece 3 farklı histolojik yapı izlenmektedir. Kardial, fundus ve korpus ve pilorik bölge. Midenin lüminal yüzü mideyi asit salgılarından koruyucu kalın mukus tabakasını salgılayan tek katlı kolumnar epitel ile kaplıdır. Yüzey epiteli kardial bölgesinde, özefagusun çok katlı skuamoz epitel ile düzensiz ve zikzaklı bir sınır yapar. Bu sınıra skuamokolumnar bileşke, gastroözefagiyal bileşke veya Z-çizgisi denir. Pilorda ise mide mukozası ince bağırsak mukozası ile devam eder. Mide mukozasında ayrıca birkaç gastrik bezin birleşerek mideye açıldığı gastrik çukurcuklar (gastrik pit) mevcuttur ve midenin başlıca pepsin, asit, mukus, intrinsik faktör su ve çeşitli elektrolitlerden oluşan salgısını üreten salgı bezleri bu çukurların içine açılır. Gastrik bezlerin üç kısmı vardır; istmus, boyun ve taban. İstmus, bezin gastrik pitlerle birleştiği kısımdır ve yüzey epitelinden ve parietal hücrelerden oluşur. Parietal hücreler diğer salgı hücrelerinin arasına yerleşmiş büyük poligonal eozinofilik yapıdaki hücrelerdir ve bu hücreler mide salgısının majör komponenti olan hidroklorik asit ve intrinsik faktör salgılarları. Boyun, boyun mukus hücreleri ve yine parietal hücreler içerir. Adından da anlaşıldığı üzere bu hücreler yüzey epitelindeki hücrelerle beraber koruyucu mukus salgılarları. En altta ise esas hücrelerden ve yine az sayıda parietal hücreden oluşan taban bulunur. Esas hücreler (chief cells/ zimojenik hücreler) küboid şekilli bazofilik yapıdadır. Bu hücrelerin

sitoplazmalarında pepsinojen içeren çok sayıda salgı granülleri bulunur. Mide asiti ile karışan pepsinojen kısa sürede aktif hali olan proteolitik bir enzim olan pepsine dönüşür. Tabanda bu hücelere ilave olarak differansiye olmamış hücreler ve APUD (Amine Precursor Uptake Decarboxylase) hücreleri olarak da adlandırılan enteroendokrin hücreler yer alır. Bu hücreler başta sekretin, kolesistokinin olmak üzere daha birçok hormonal olarak aktif madde salgılar. Epitelin hemen altında lamina propria ve onun altında muskularis mukoza tabakası bulunur ve bu üçü mukozayı teşkil eder. Muskularis mukoza bir iç sirküler ve bir dış longitudinal kattan oluşur ve yüzey epiteline doğru ince lifler verir. Boş mide katlantılar yapar ve bu katlantılara ruga adı verilir. Bunlar muskularis mukozanın kasılmasına bağlı geçici katlantılardır. Mukozanın da altında ekstralüminal yüze doğru sırası ile submukoza, muskularis propria ve seroza bulunmaktadır. Submukozal (Meissner) sinir plexuslarının hücreleri midenin kasılma hareketlerinin koordinasyonundan sorumludur. Midenin kısıtlı bir absorpsiyon görevi bulunmaktadır: Alkol, tuzlar ve bazı ilaçlar buradan emilir. Midenin kalın duvarının büyük bir kısmını ise gıdaların mekanik sindirimi için

kontraksiyonlar
üreten kas
tabakasından
–muskularis
propriadan/muskula
ris eksterna-
oluşmaktadır. İçte
oblik, ortada
sirküler ve dışta



Şekil 2.5: Mide duvarının katmanları

longitudinal kas tabakasından oluşur. Sirküler ve longitudinal düz kaslar arasında Auerbach parasempatik sinir plexusu yerleşmiştir. En dışta ise tek katlı skuamöz hücrelerden oluşan seroza midenin viseral peritonunu oluşturur (Şekil 2.5).

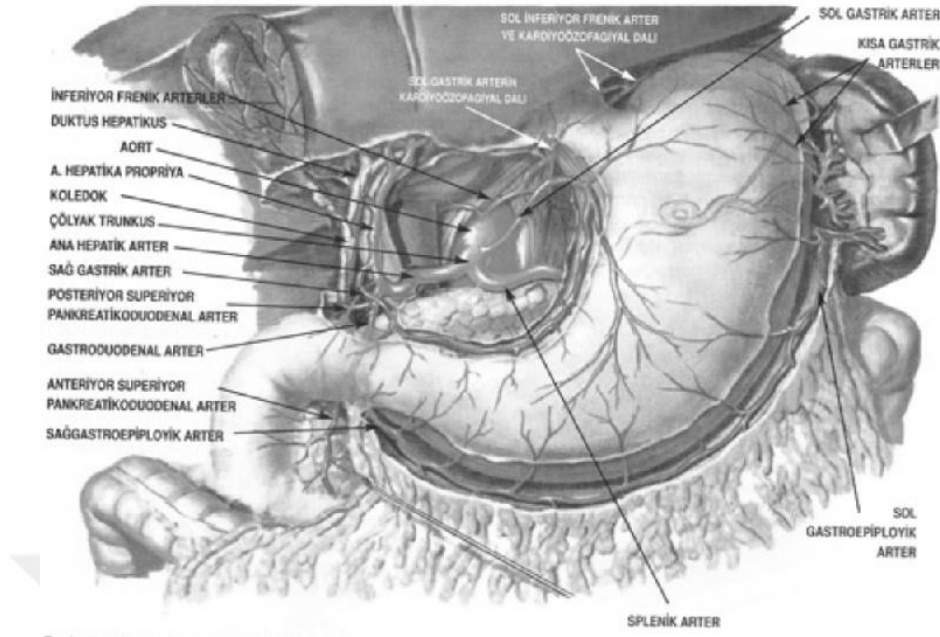
C- ANATOMİ

Mide; kardiya, fundus, korpus, antrum ve pilor olmak üzere beş bölgeye ayrılır. Kardiya; özefagus ile midenin birleşme yeridir. Fundus; kardiyanın sol ve üst

kısımında kalan midenin en üst kısmıdır. Midenin 1/3 alt ve orta kısmının birleştiği incisura angularis küçük kurvaturanın açılanması sonucu oluşan bir çentiktir. Diğer önemli bir açıda his açısıdır. Özefagusun sol kenarı ile fundus arasındaki bölüm bu açıyı oluşturur Korpus; fundus ile incisura angularisden geçen dikey hat arasında kalan bölgedir. Bu hat ile pilor arasında kalan bölüm antrumdur. Mideden duodenuma geçiş bölgesi ise pilordur. Alt özefagial sfinkter, kardiyanın hemen üzerindeki yüksek basınç bölgesinden oluşan bir sfinkter mekanizmasına sahiptir. Dinlenme halinde iken kapalıdır. Pilor ise kendi bölgesindeki düz kas adalesinin yoğunlaşması ile oluşmuştur. Hem midenin boşalmasını düzenler hem de duodenumdaki içeriğin mideye kaçışını önler. Diyafragma, karaciğer sol lobu, dalak, bursa omentalis vasıtasıyla pankreas, transvers kolon ve mide dolu iken batin ön duvarı mideye komşuluk eden yapılardır. Mideyi yerinde asılı tutan en önemli yapı özefagustur. Bunun dışında gastrohepatik, hepatoduodenal, gastrofrenik, gastrosplenik ve gastrokolik bağlar periton tarafından oluşturulur. Transvers kolonu saran periton yaprakları aşağı doğru serbestçe uzanarak büyük omentumu oluşturur.

1. Midenin arterleri

Tüm arterleri çölyak trunkusdan çıkar. Sol gastrik arter, splenik arter ve ana hepatik arter olmak üzere üç dala ayrılır. Midenin arterleri esas itibariyle sol gastrik arter (a.gastrica sinistra), sağ gastrik arter (a.gastrica dekstra), sol gastroepiploik arter (a. gastroepiploica sinistra), sağ gastroepiploik arter (a. gastroepiploica dekstra) ve kısa gastrik arterler (a.gastrica breves) ve ender olarak görülen posterior gastrik arterdir (Şekil 2.6). Sol gastrik arter, olguların % 90'ında çölyak trunkusdan çıkar. Çapı ortalama 3-5 mm olup midenin en kalın arteridir. Sağ gastrik arter, a. hepatica propriadan bazen de gastroduodenal arterden çıkar. Duodenum birinci bölümünü, midenin alt kısmının ön ve arka tarafını besler. Sağ gastroepiploik arter, gastroduodenal arterin dalıdır. Duodenumun birinci bölümü ile büyük kurvaturan ön ve arka yüzünü besler. Sol gastroepiploik arter, splenik arterden çıkar. Mide korpusunun ön ve arka yüzünü besler. Kısa gastrik arterler, splenik arterin son kısmından çıkan dallardır. Gastrosplenik ligaman içinden mideye girerler. Sol gastrik arter, inferior frenik arter ve sol gastroepiploik arterin dalları ile anastomoz yapar. Fundusun büyük kurvatur tarafını ve midenin kardiya bölgesini besler. Splenik arterden ayrılan posterior gastrik arter, olguların % 10 'unda görülebilir.

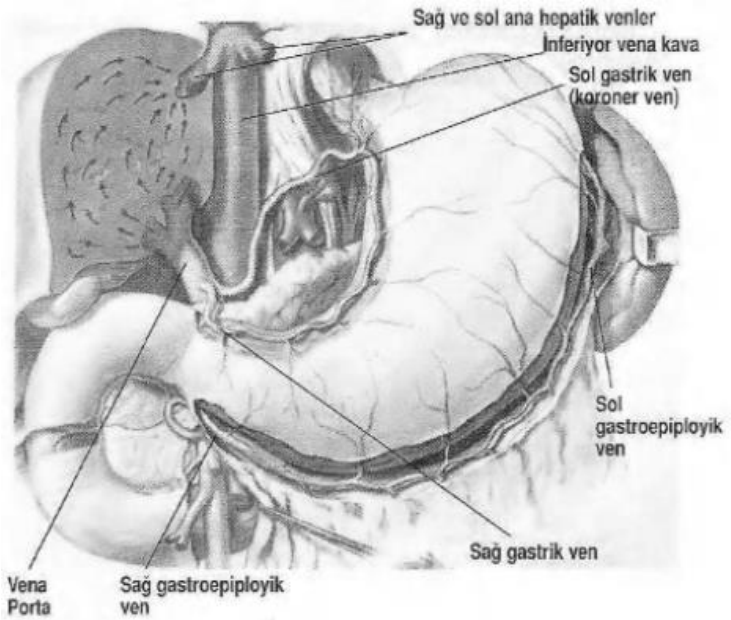


Şekil 2.6: Midenin arterleri

2. Midenin venleri

Midenin venleri; sağ gastrik ven (v. gastrica dekstra), sol gastrik ven (v. gastrica sinistra), sağ gastroepiploik ven (v. gastroepiploica dekstra), sol gastroepiploik ven (v. gastroepiploica sinistra) ve kısa gastrik venlerdir (v. gastrica breves) (Şekil 2.7).

Sol gastrik ven, genellikle portal vene, bazen de süperior mezenterik vene dökülür. Sol gastrik venin diğer adı koroner vendir. Sağ gastrik ven, genellikle vena portaya, bazen de süperior mezenterik vene

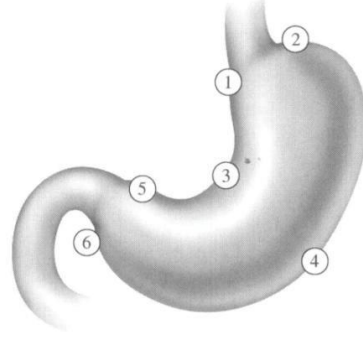


Şekil 2.7: Midenin venleri

dökülür. Sağ gastroepiploik ven, genellikle süperior mezenterik vene (%85) dökülür. Sol gastroepiploik ven, genellikle splenik venin distaline dökülür. Kısa gastrik venler, splenik ven veya sol gastroepiploik venin splenik dalları ile birleşirler. Bazen de doğrudan doğruya dalağa girerler.

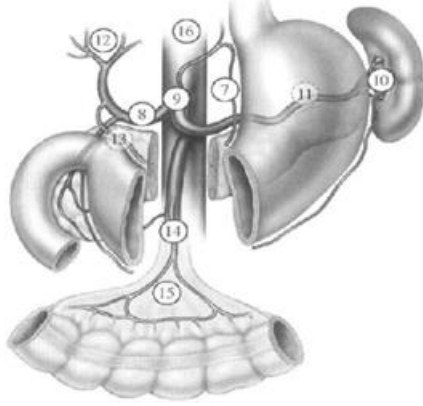
3. Midenin lenfatikleri

Midenin lenfatik akımını anlamak amacıyla mide 4 bölgeye ayrılmaktadır. Kardiya ve korpusun medial yarısının lenfatikleri sol gastrik arter çevresindeki lenf bezlerine, antrum ve pilorun küçük kurvatur tarafının lenfatikleri sağ gastrik arter çevresindeki lenf



Şekil 2.8: Perigastrik Lenf Bezleri

bezlerine, korpusun alt dış yarısının lenfatikleri sağ gastroepiploik lenf bezlerine, korpusun üst kısmı ve fundusun lenf bezleri sol gastroepiploik lenf bezlerine akar. Bu dört gruptan çölyak lenf bezlerinde toplanır. Midenin yaygın submukozal lenf ağı nedeniyle midenin herhangi bir yerindeki kanser, hem mide duvarında hem de midenin herhangi bir lenf bezine metastaz yapabilir.



Şekil 2.9: Perivasküler Lenf Bezleri

Perigastrik lenf bezleri 1 'den 6'ya kadar olan lenf bezleridir (Şekil 2.8). Perivasküler lenf bezleri 7'den 11 'e kadar olan lenf bezleridir (Şekil 2.9). Perivasküler lenf bezlerinden daha ilerde 12 – 20 ve 110, 111 ve 112 no'lu lenf bezleri bulunur. (Tablo 2.1)

4. Midenin innervasyonu

Midenin parasempatik lifleri vagal sinirden, sempatik sinir lifleri çölyak plexusundan gelir. Sol n. vagusun dalları torakal özefagusun ön yüzünde, sağ n. vagus dalları ise arka yüzünde dağılarak ön ve arka özefagial plexusları oluştururlar. Bazen ön n.

vagustan tek bir dal ayrılarak fundusa gider (Grassi'nin kriminal siniri). Ön n. vagusun hepatik dalı, küçük omentum içinde seyrederek porta hepatis'e gider ve orada dallara ayrılarak karaciğere, safra kesesine ve duodenumun birinci bölümüne giden dallar verir.

Tablo 2.1: Midenin lenf bezleri

1 Sağ parakardiyal	9 Çölyak arter	16a1 Aort, hiatus
2 Sol parakardiyal	10 Dalak hilusu	16a2 Aort, orta
3 Küçük kurvatura	11a Dalak arteri proksimal	16b1 Sol RV ile IMA arası
4 Büyük kurvatur	11b Dalak arteri distal	16b2 IMA ile AB arası
4sa Vaza brevia	12a Hepatoduodenal sol	17 Pankreas başı ön yüz
4sb Sol gastroepiploik	12b Hepatoduodenal arka	18 Pankreas alt kenar
4d Sağ gastroepiploik	12p Portal venin arkası	19 Infradiyafragmatik
5 Suprapiloric	13 Retropankreatik	20 Hiatus bölgesi
6 İnfrapiloric	14 v V. Mezenterika süp.	110 Alt toraks paraözefagial
7 Sol gastrik arter	14 a A. Mezenterika süp.	111 Supradiyafragmatik
8a Hepatik arter ön	15 A. Kolika media	112 Posterior mediasten
8b Hepatik arter arka		

RV: Renal ven, IMA: Inferior mezenterik arter, AB: Aort bifurkasyonu

Arka n. vagus, midenin arka yüzünde seyrederek Pankreas, duodenum, ince bağırsaklar ve kolonun sağ tarafına giden lifler verir. Sempatik sinirler mideye esas itibariyle çölyak plexusundan, daha az oranda da hepatik plexus ve frenik plexusundan gelir. Çölyak plexusundan mideye gidecek olan lifler; sol gastrik arter, hepatik arter ve splenik arter etrafında ikincil plexuslar oluşturarak mide arterlerini takip eder ve mideye ulaşırlar.

D- MİDE KANSERİ

1. Epidemiyoloji

a. İnsidans ve Mortalite

Mide kanseri dünya çapında en sık dördüncü kanserdir⁽¹⁾ ve kanserler arasında ikinci en sık ölüm sebebidir⁽²⁾. 2008 yılında dünya çapında mide kanserinden yaklaşık 737,000 ölüm olmuştur⁽¹⁴⁾. En yüksek mortalite oranları Japonya, Kore ve Çini içine alan Uzak Doğuda görülmektedir. Bu bölgedeki erkeklerde 28.1/ 100,000; kadınlarda 13.0/100,000⁽¹⁴⁾ mortalite oranlarına karşılık ABD'de erkeklerde 7.4 ila

10.8/100,000, kadınlarda 5.4/100,000 mortalite oranı tespit edilmiştir^(15,16). Mortalite oranlarına da yansıdığı gibi erkeklerde kadınlardan iki kat daha sık görülür. İnsidansı dördüncü dekattan sonra giderek artar ve yedinci dekatta en üst düzeye ulaşır⁽¹⁷⁾.

b. Lokalizasyon

Son yıllarda proksimal mide kanserlerinde artış ancak buna karşılık antrum ve korpus kanserlerinin (non-kardia kanserlerinin) sıklığında azalma görüldüğünü belirtenler vardır⁽¹⁸⁾. Bu durumu distal ve orta mide kanserlerindeki azalmanın kardiya kanserlerinde göreceli bir artış yaptığını savunanlar olduğu gibi gastroözefagial reflü ve Barret özefagusundaki artışa bağlayanlar da vardır^(19,3,4). ABD Epidemiyoloji bankasının (Surveillance, Epidemiology and End Results - SEER) 2010 yılında derlediği 1977 - 2006 arası verilerine göre nonkardia kanserlerinin kardia kanserlerine oranında azalma kaydedilmesine karşın insidansında artış söz konusudur. Bu çelişkili duran konunun tam olarak açıklaması yapılamamıştır⁽²⁰⁾.

c. Coğrafi Dağılım

Mide kanserinin Japonya, Çin, Doğu Avrupa, Orta Doğu, Rusya ve Güney Amerika'da endemik olduğu izlenir. Dünyada mide kanserlerinin %60'ı Doğu Asya'da görülür⁽⁸⁾. Avustralya, İsrail, Yeni Zelanda, Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'da düşük insidans izlenir⁽¹⁶⁾. Endemik bölgelerde daha çok intestinal-tip mide kanseri görülmektedir⁽¹⁶⁾.

2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Non-kardia kanserleri risk faktörü olarak düşük sosyo-ekonomik durum, H.Pilori enfeksiyonu, sigara, tuzlu gıda, tütülenmiş gıdalar ve taze meyve ve sebzelerin az tüketilmesi ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmaların çoğu sigaranın kardia tümörü riskini arttırdığını belirtirken alkol tüketimi ise distal veya tüm midede kanser riskini arttırır^(21,22). H.Pilorinin mide kanserleri ile ilişkisini gösteren birçok epidemiyolojik çalışma vardır⁽²⁰⁻²²⁾. H.Pilori non kardia kanseri ile ilişkili olduğundan mide kanserli vakalarda H.Pilori yokluğu tümörün kardia yerleşimiyle, artmış T evresi ile non küratif cerrahi ve daha düşük 5 yıllık genel sürvi oranları ile ilişkilidir ve yokluğu kötü prognostik faktördür⁽²⁶⁾. Kardia kanserleri ise gastroözefagial reflü, erkek cinsiyeti, beyaz ırk, sigara ve şişmanlık ile ilişkilidir⁽²⁷⁻³⁰⁾. Kardia kanserlerinin H.Pilori ile ilişkisi belirsizdir hatta H.Pilorinin bu kanserlerde koruyucu rolü

olduğunu bile öne süren yayınlar vardır⁽³¹⁾. Non-kardia kanserlerinin aksine proksimal mide kanseri orta-yüksek sosyo-ekonomik durum ile ilişkilendirilmiştir.

Genetik araştırmalarda mide kanseri vakalarında ailesel kümelenmeler olduğu gözlenmiş ve hastaların birinci derece yakınlarında kanser riskinin 2 ila 3 kat arttığı izlenmiştir. Diffüz tip hastalıkta bu risk daha da yüksektir⁽¹⁶⁾. Mide kanserine ailesel yatkınlık ile birçok sendrom ilişkilendirilmiştir. Bunlar histolojik bulgularına göre ailesel diffüz mide kanseri ve ailesel intestinal mide kanseri olarak gruplandırılabilir. Ailesel diffüz mide kanseri vakaların %25'inde E-cadherin/CDH1 mutasyonu ile birlikte dir. Ailede özellikle genç bireylerde diffüz tip mide kanserli iki veya daha fazla vaka olması genetik konsültasyon gerektirir ve E-cadherin mutasyonu ve HNPCC sendromu (Lynch sendromu) açısından şüphe uyandırmalıdır. E-cadherin taşıyıcıları 40 yaşından itibaren 1-2 senede bir gastroskopi yaptırmalıdır. Ailede genç mide kanserli hastalar olduysa tarama daha erken yaşta da başlayabilir ve prevantif gastrektomi önerilebilir. Ailesel yatkınlık söz konusu olduğunda HP eradikasyonu uygulanır. Japonya ve Kore gibi mide kanserinin insidansının yüksek olduğu ülkelerde bir ailede mide kanserli hastalarda yığılma olması yıllık tarama gastroskopisi için yeterli bir sebeptir⁽¹⁵⁾. A kan grubu, hereditör nonpolipozis kolorektal kanser, famiyal adenomatöz polipozis, Peutz-Jeghers sendromu, Li-Fraumeni sendromu ve atrofik gastrit, parsiyel gastrektomi öyküsü ve Menetrier hastalığı mide kanseri için risk teşkil etmektedir^(32,33). İntestinal tip karsinomlu hastalarda, diffüz tip olanlara göre intestinal metaplaziye daha sık rastlanmaktadır^(34,35). Pernisiyöz anemi de intestinal tipte mide kanseri riskini 3-5 kat arttırır⁽³⁶⁾. E-cadherin gen mutasyonundan başka DNA mismatch tamiri ile ilgili anomaliler, p53 mutasyonu, BRCA2 mutasyonu gibi muhtelif somatik genetik anomalilerin mide kanseri ile ilişkisi bildirilmiştir⁽¹⁶⁾. KRAS mutasyonu mide kanserli hastaların <%5 ila %10 arasında, BRAF mutasyonu ise %2.2sinde bildirilmiştir⁽³⁷⁾. Mammano⁽³⁸⁾ mide adenokanserli hastalarda EGFR mutasyonları ve ekspresyonları incelenmiş, bu hastalarda EGFR mutasyonu saptanmamış olmakla beraber %6 overekspresyon saptanmıştır. EGFR Tirozin kinaz reseptörlerinin erbB ailesinin 4 üyesinden biri şeklinde bulunur (HER1, HER2[c-erbB-2], HER3, HER4)⁽³⁹⁾. Solid tümörlerin büyük bir kısmında overekspresyonu saptanmıştır ve kötü prognozla ve azalmış sürvi ile ilişkilidir^(40,41). İleriki bölümlerde bahsedilecek

olan ToGA çalışmasında da bu reseptörün mide kanserli hastalarda %20'den daha fazla oranlarda overekspresyonu saptanmıştır.

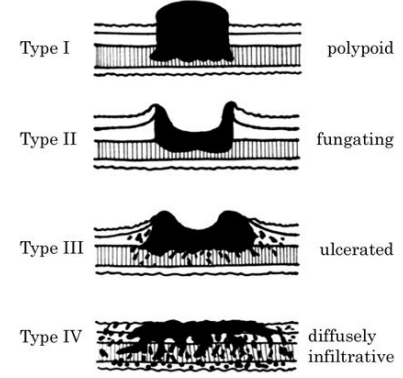
3. Patoloji ve Biyoloji

b. Makroskopik inceleme

-Tümör lokalizasyonu: Proksimal, orta, distal yerleşimli veya diffüz tutulum söz konusu olabilir. Proksimal tümörler daha kötü prognozludur^(43,44,45).

-Tümör çapı: Bağımsız bir prognostik faktör olduğunu belirten yayınlar olduğu gibi^(44,46) olmadığını belirten yayınlar da vardır⁽⁴⁵⁾.

-Makroskopik tip: Borrmann tarafından 1926 yılında tanımlandı ve bu sınıflandırma halen kullanılmaktadır⁽⁴⁷⁾. (Şekil 2.10).



Şekil 2.10: Borrmann Tipleri

1-Polipoid (tip 1): Mide duvarına derin invazyon nadir görülür.

2-Fungatif (tip 2): Kitle şeklinde lümeneye uzanır. Derin ve çevresel yayılımı vardır.

3-Ülsere (tip 3): Mide duvarını derinlere ve yanlara doğru derince infiltre etmiştir.

4-Diffüz infiltratif (Tip 4): Tümör midenin büyük bir kısmını infiltre etmiştir. Linitis plastica oluşturan tümörler bu gruba girerler. Bu tip kötü prognoz ile ilişkilidir⁽⁴⁸⁾.

Japon sınıflamasında 5 tip (Tablo 2.2) olarak ayrılmıştır ve ayrıca minimal elevasyon veya depresyon gösteren veya göstermeyen yüzeyel düz tümörler tip 0 olarak adlandırılır. Bu tümörler kendi içinde alt gruplara ayrılır⁽⁴⁹⁾. (Şekil 2.11)

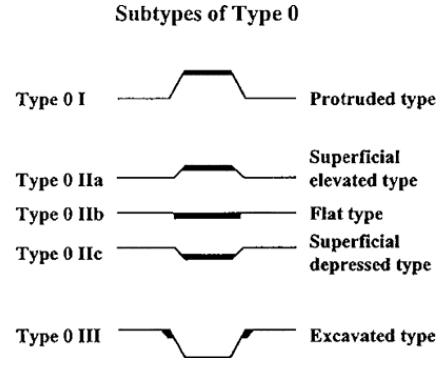
c. Mikroskopik inceleme

Mide kanserlerinin %90-95'i adenokanserdir. Geri kalanı ise

Tablo 2.2: Mide Kanseri Tipleri - Japon Sınıflaması

Tip 1 :	Mukozadan net sınırlarla ayrılan genelde geniş tabanlı polipoid tümörler
Tip 2 :	Net ve kabarık sınırlı ülsere kanserler
Tip 3 :	Sınırları belirsiz ve çevresindeki mide duvarına infiltre ülsere karsinomlar
Tip 4 :	Ülserasyonun belirgin olmadığı diffüz infiltratif tümörler
Tip 5 :	Yukardakilere uymayan ve sınıflanamayan kanserler

leiomyosarkom, lenfoma, karsinoidler (nöroendokrin tümörler), skuamöz/adenoskuamöz hücreli kanserler ve diğer nadir tiplerden oluşur^(33,16). Mide adenokanseri için en az 4 tip sınıflama sistemi vardır. (Goseki, Lauren, Ming ve World Health Organisation [WHO]). Lauren sınıflaması (diffüz, intestinal ve mixed) muhtemelen en sık kullanılan sınıflamadır. İntestinal tip genelde iyi



Şekil 2.11: Tip 0'ın alt tipleri

differansiye, daha distal yerleşimli, genç hastalarda görülen, endemik bölgelerde yaygın, enflamatuvar değişikliklere bağlı ve HP ile ilişkili olan tipidir⁽¹⁶⁾. Diffüz tip ise hereditör faktörlere bağlı olan ve proksimal yerleşimli ve intestinal metaplazi displaziden bağımsız tipidir. Genelde 50 yaşın altındaki hastalarda görülür ve kadınlarda daha siktir. Daha az differansiasyon gösterir ve kitle oluşturmak yerine mide duvarını infiltre eder (Linitis plastica). Prognozu daha kötüdür⁽¹⁶⁾. Ming sınıflaması (expansif veya infiltratif) prognostik açıdan en faydalısıdır^(48,50). WHO sınıflaması aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 2.3).

Tablo 2.3: Mide Kanseri WHO sınıflaması

Tübüler Adenokarsinom	Koryokarsinom	Parietal Hücreli Karsinom
Papiller Adenokarsinom	Embriyonal Karsinom	Adenoskuamöz Karsinom
Müsinöz Adenokarsinom	Hepatoid Adenokarsinom	Skuamöz Hücreli Kanser
Taşlı Yüzük Hücreli Adenokarsinom	Lenfoepiteliom-benzeri Karsinom	Küçük Hücreli Kanser
		İndifferansiye Kanser

Mikroskopik incelemede tümör tipine ek olarak incelenen parametreler şunlardır:

-Differansiasyon derecesi (İyi, orta, kötü) bağımsız bir prognostik faktördür⁽⁵¹⁾. Tümörün içerdiği en kötü differansiye alan esas alınır. Japon sınıflamasında papiller ve tübüler adenokanserler differansiye tümörler olarak, taşlı yüzük hücreli kanserler ve müsinöz adenokanser kötü differansiye kanserler olarak sınıflandırılır⁽⁵²⁾.

-İnvazyon derinliği: 7.ci TNM sınıflamasına göre yapılır. Birçok çalışmada prognozu etkilediği gösterilmiştir^(45,48,53,54,55).

-Seroza tutulumu: Bağımsız bir prognostik faktördür ve olması halinde nüksün peritoneal mi hematojen mi olacağını etkiler⁽⁵⁶⁾.

-Rezeksiyon sınırı: Mide kanserinin tek potansiyel küratif tedavisi tam cerrahi rezeksiyondur⁽⁵⁷⁾ R0 rezeksiyon prognozu etkileyen en önemli faktörlerden biridir⁽⁵⁶⁾. Proksimal, distal ve çevresel sınırlar incelenmeli ve tümörün cerrahi sınıra uzaklığı belirtilmelidir. Özellikle kardia tümörlerinde çevresel tutulum söz konusu olabilir⁽⁵⁸⁾. 1 milimetrenin altındaki rezeksiyon sınırları pozitif ve R1 kabul edilir⁽⁴²⁾.

-Lenf nodu tutulumu: Birçok çalışmada lenf nodu tutulumunun mide kanserinde en önemli prognostik faktörlerden biri olduğu gösterilmiştir^(48,56,59). Basit lenfadenektomiden (D1), radikal lenfadenektomiye (D2, D2+, D3) geçiş olmuştur⁽⁶⁰⁾ ve bunun uzun vadede sağlığı uzattığı gösterilmiştir^(56,61,62).

-Lenfatik, vasküler ve perinöral invazyon: Lenfatik^(48, 51), vasküler^(46,48,51) ve perinöral⁽⁶³⁾ invazyonun kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir.

d. Tümör Biyolojisi ve Yayılım Şekilleri

-Direkt yayılım: Tümörler vertikal olarak mide duvarı boyunca, horizontal olarak ise proksimalde özefagusa, distalde duodenuma doğru yayılım gösterebilirler. Yüzey mukoza normal görünümde izlenebilir. Cerrahi sınır için frozen section yararlıdır.

-Peritoneal yayılım: Tüm mide duvarı boyunca yayılıp serozaya ulaşan tümörler peritoneal yayılım gösterebilirler. Diffüz tip kanserlerde periton yayılımı, intestinal tip'e oranla daha sıktır⁽⁶⁴⁾ Peritoneal yayılım; asit, omental implant, pelvik cul de sac ve bilateral over tutulumu (Krukenberg tümörü) şeklinde karşımıza çıkabilir.

-Hematojen yayılım: Hematojen yolla en sık karaciğere yayılım olur. İntestinal tip karsinomlar diffüz tipe oranla daha sık hematojen yolla karaciğere yayılma eğilimindedirler. Akciğer, kemik, adrenal, deri, over ve uterus metastaz yapabilirler.

-Lenfatik yayılım: Diffüz ve intestinal tümörlerde lenf yoluyla metastaz oranları benzerdir. Lenfatik haritalama ile midenin üst 1/3'ünde yerleşimli tümörler ilk basamak olarak sağ parakardiak ve küçük kurvaturdaki lenf bezlerine metastaz yapar. Orta 1/3 yerleşim gösteren tümörler sağ parakardiak, küçük ve büyük kurvatur ve infrapilorik lenf bezlerine, alt 1/3 yerleşimli tümörler ise küçük ve büyük kurvatur ve infrapilorik lenf bezlerine metastaz yapmaktadırlar.

4. Bulgular, Klinik ve Tanı

Mide kanserinin erken tanısı sıklıkla tesadüfen olmaktadır. Çünkü hastaların % 40'ı asemptomatik olup maligniteyi düşündürecek semptomlara sahip değildir. Bu

hastalarda tanı nonspesifik karın ağrısı ve dispepsi nedeniyle yapılan endoskopi sırasında konur⁽⁶⁵⁾. Gizli kanama erken bulgulardan biridir, ancak halsizlik yapacak boyuta gelmedikçe fark etmek zordur. İlerleyen durumlarda demir eksikliği anemisine yol açabilir. Kilo kaybı, iştahsızlık ve erken doyma bulguları genellikle geç dönem bulgularıdır. Karın ağrısı genellikle çok şiddetli değildir ve çoğunlukla ihmal edilir. Bazen de özellikle mide kanserinin erken dönemlerinde anti-asit ilaçlar ve yemek ile ortadan kalkan ağrı gözlenebilir. Bulantı, kusma, hematemez veya melena gibi bulgular ortaya çıkabilir. Proksimal tümörlerde disfaji görülebilir. Yemeklerden sonra mide bölgesinde rahatsızlık hissi mide kanserinin tek belirtisi olabilir.

Genel klinik muayene direk olarak kanser hakkında bilgi vermese de tedavinin seçiminde önemlidir. Kan sayımı, karaciğer ve renal fonksiyon testleri, endoskopi, kontrastlı toraks ve batin BT ilk değerlendirme tetikleridir⁽³³⁾. Tanı endoskopik biyopsilerle mutlaka doğrulanmalıdır. En faydalı serum tümör markerları karsinoembriyonik antijen (CEA) ve CA19-9'dur⁽¹⁵⁾. Markerlar başlangıçta yüksekteki takiplerde kullanılabileceği gibi, prognostik açıdan da önemlidir. Preoperatif CEA seviyelerinin tümörün evresi ve sürvi ile korrele olduğu gösterilmiştir⁽⁶⁶⁾.

Günümüzde mevcut radyolojik görüntüleme yöntemleri arasında endoskopik ultrasonografi (EUS), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MR) ve florodeoksiglukoz F-18 pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) sayılabilir. Sistemik bir derlemede hastalığın T-Evresi ile EUS, BT ve MR karşılaştırılmış ve benzer doğruluk oranları bulunmuştur. Seroza invazyonunu tespit etme açısından da bu tetkikler benzer sensitivite ve spesifite göstermektedir ancak EUS daha fazla tecrübe gerektirmektedir⁽⁶⁷⁾. EUS tümörün proksimal ve distal uzanımının saptanmasına ve cT ve cN evresinin saptanmasına yardımcı olur⁽³³⁾. Metastatik mide kanserlerinin – özellikle diffüz tip histolojide olanların- üçte birine kadar varan oranlarda PET negatif olduğu bildirilmiştir^(68,69,70). Kolorektal, mide ve özefagus kanserlerinin karaciğere olan metastazların tespitine yönelik bir meta analizde PET'in USG, BT ve MR'dan avantajlı olduğu gösterilmiştir^(68,69). Mide kanseri evrelemesinde MR rutin olarak kullanılmaz.

Tek başına veya peritoneal lavajla kombine staging laparoskopinin mide kanserinin evrelemesinde kullanılması önerilmiştir. Bazı serilerde %20'ye varan oranlarda BT'de saptanmamış olan peritoneal metastaz saptandığı bildirilmiştir^(71,72). Rezektable mide kanserinde intraoperatif batin yıkama mayinin sitolojik incelemesinin prognostik değeri tartışmalıdır. Dolayısı ile bu teknik birçok merkez tarafından uygulanmaz, özellikle de preoperatif kemoterapi yapılabilen merkezlerde uygulanmamaktadır. Hekime başvuruda vakaların % 50'sinden fazlasında tümörün lokorejyonel alanın uzağına ulaştığı saptanmaktadır ve küratif amaçlı rezeksiyon hastaların ancak % 30-50'sinde yapılabilir^(73,74). Mide kanseri insidansının yüksek olduğu ülkelerde çeşitli tarama programları uygulanmaktadır⁽⁷⁵⁾.

5. Evreleme

a. Tümör – Nod – Metastaz Evreleme Sistemi

Doğru bir evreleme çok önemlidir çünkü bu, tedavinin planlanmasında esas teşkil eder^(76,77) 50 yılı aşkın bir süredir tümör, Node, Metastaz (TNM) evreleme sistemi hastalığın anatomik yayılımını sınıflamada standart halini almıştır⁽⁷⁸⁾. 2010 yılında revize edilmiş ve 7.ci edisyonu yayınlanmıştır⁽⁷⁹⁾. Yeni edisyonda bir öncekine göre değişen noktalar bileşke tümörlerinin ayrı sınıflaması, T ve N kategorilerinde değişiklikler, + peritoneal sitolojinin M1 kabul edilmesidir (Tablo 2.4).

Tablo 2.4: TNM 7.ci edisyonda T sınıflaması

Tx	Primer tümör değerlendirilemez
T0	Primer tümöre ait bulgu saptanmadı
Tis	Lamina propria invazyonu olmayan intraepitelial tümör
T1	Tümör lamina propria, muskularis mukoza veya submukozayı invaze eder
T1a	Tümör lamina propria veya muskularis mukozayı invaze eder
T1b	Tümör submukozayı invaze eder
T2	Tümör muskularis propriayı invaze eder
T3	Tümör visceral peritonu veya komşu yapıları invaze etmeksizin subserozal bağ dokusuna penetredir. T3 tümörler ayrıca kendi üzerlerini saran peritonu perfor etmeksizin gastrokolik, gastrohepatik ligaman içine veya büyük ve küçük omentum içine uzanan tümörleri de kapsar.
T4	Tümör seroza (viseral periton) veya komşu yapılara invazedir.
T4a	Tümör serozaya (viseral periton) invazedir.
T4b	Tümör dalak, transvers kolon, karaciğer, diyafram, pankreas, batin duvarı, adrenal bez, böbrek, ince barsak ve retroperiton gibi komşu yapılara invazedir.

N kategorilerinden eski sınıflamada N1 olarak adlandırılan grup heterojen bir hasta popülasyonunu kapsadığından ve evrelemede N grubu büyük önem arz ettiğinden yeni edisyonda ikiye bölünmüştür (Tablo 2.5). Doğru bir evreleme için en az 15 lenf nodunun çıkarılması önerilir^(80,81).

Tablo 2.5: TNM 7.ci edisyonda N sınıflaması (modifiye)

Nx	Rejyonel lenf nodları değerlendirilemez
N0	Metastatik rejyonel lenf nodu saptanmadı
N1	1 - 2 rejyonel lenf nodunda metastaz mevcut
N2	3 - 6 rejyonel lenf nodunda metastaz mevcut
N3	7 veya daha fazla rejyonel lenf nodunda metastaz mevcut
N3a	7 – 15 lenf nodunda metastaz mevcut (Orijinal 7.ci edisyonda yok)
N3b	>15 lenf nodunda metastaz mevcut (Orijinal 7.ci edisyonda yok)

N3 Kategorisinin 5.ci ve 6.cı edisyonda olduğu gibi 7-15 ve >15 olmak üzere N3a ve N3b olarak iki subgruba ayrılmasını öneren^(82,83) ve çalışmalarında bu subgrupları kullanmaya devam eden yazarlar vardır⁽⁸⁴⁾.

2000’li yılların başından itibaren pozitif lenf nodu sayısının total lenf nodu sayısına oranının (Lymph node ratio, LNR) prognostik rolü olduğunu gösteren çalışmalar yayınlanmaktadır⁽⁸⁵⁻⁸⁷⁾. Bu oranın lenfadenektomi şeklinden bağımsız olması ve evre kayması fenomeninden etkilenmediği önemli avantajları arasında sayılmıştır^(88,89). 1853 hastayı inceleyen aynı çalışmada pozitif lenf nodu sayısının çıkarılan toplam sayıdan etkilendiği gösterilmiştir. Dolayısı ile yetersiz nodu disseksiyonu yapılan hastalarda hastanın evresinin gerçeğin altında kalacağı (understaging) bildirilmiştir. Ayrıca klasik evrelemede evre kayması fenomeninin %10-15 civarında olduğu bildirilmiştir⁽⁹⁰⁻⁹⁵⁾.

İtalyan mide kanseri araştırma grubu (IRGGC/GIRCG) lenf nodu oranları için dört prognostik grup önermiştir. 0; 0.01-0.09; 0.1-0.25; >0.25. Aynı N evresinde bile bu gruplar arasında anlamlı sürvi farkı bulunmaktadır⁽⁸⁹⁾. Başka bir çalışmada evre kaymasının yüksek sayılarda (>30) lenf nodu çıkarılan hastalarda sorun teşkil etmediği ancak 15’ten az lenf nodu çıkarılanlarda ise doğru kategorizasyon için N

ratio değerine başvurulması gerektiği vurgulanmıştır⁽⁸⁴⁾. Aksini savunan küçük çaplı (96 hasta) bir çalışma da yayınlanmıştır⁽⁹⁸⁾.

Metastazlar direk, lenfatik, hematojen veya peritoneal olabilir. “Mx” tanımı TNM son edisyonundan kaldırılmıştır (Tablo 2.6). Varlığı ispat edilmedikçe metastaz yoktur ve her hastalık sadece kliniğe dayanarak bile M0 olarak kabul edilebilir⁽⁸⁹⁾.

Pozitif peritoneal mayi sitolojisi yeni sistemde M1 olarak kabul edilmektedir. Staging laparoskopi yapılan ve periton üzerinde makroskopik tümör depoziti olmadan batın yıkma mayisi pozitif olarak gelen bir hasta grubu mevcuttur. Bu

Tablo 2.6: TNM 7.ci edisyonda M sınıflaması

METASTAZ

M0 Metastaz yok

M1 Metastaz mevcut

hastaların tedavi algoritması konusunda genel bir konsensüs olmasa da prognozlarının kötü olduğu konusunda fikir birliği vardır⁽⁹⁹⁾. TNM 7.ci edisyonunun evrelerinin (Tablo 2.7) prognostik değerini eski edisyonlara göre daha üstün bulanlar⁽¹⁰⁶⁻¹¹⁶⁾ olduğu gibi aksini belirten yayınlar da mevcuttur^(12,117).

b. Evreleme Laparoskopisi

Evrelemede en güncel tartışmalardan biri de evreleme laparoskopisidir. Mide kanserinde laparoskopik evrelemenin doğruluk oranı çok yüksektir⁽¹¹⁸⁾. BT ile karşılaştırıldığında laparoskopi seroza tutulumunu beklenmeyen peritoneal ve karaciğer metastazlarını göstermede daha hassastır ve bu esnada sitolojik inceleme için peritoneal yıkama yapılabilir.

Tablo 2.7: TNM 7.ci edisyona göre evreler

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

Laparoskopik evreleme ile %25-40 hastada infraradyolojik metastazlar ve batın yıkama mayi sitolojisi ile bu orana ek olarak %6-8 kadar bir hasta grubunda malin hücreler saptanır⁽¹¹⁹⁻¹²³⁾. Bu yöntemle hastaların neredeyse %60'nın evresi

değişir^(96,124). Bu işlem NCCN tarafından da ilk evreleme için önerilir. Ancak buna rağmen evreleme laparoskopisi yapan merkez azdır. Neoadjuvan kemoterapi sonrası re-staging için laparoskopi kullanımı da çok azdır. Restaging laparoskopisi esnasında tekrar batin yıkama mayi sitolojisi önerilmez⁽¹¹⁹⁾.

c. Evre Kayması

Will Roger fenomeni bir elemanın iki data grubunun birinden diğerine hareket ettirilmesi ile her iki grubun da ortalamasının yükselmesini tanımlamaktadır. Klinik uygulamada bunun karşılığı evre kaymasıdır. Daha geniş lenf nodu disseksiyonu ve patoloji piyesinden lenf nodlarının daha hassas olarak çıkarılması ile hastanın gerçek evresi daha hassas olarak tespit edilir ve hasta daha yüksek bir evre grubuna yerleşir⁽¹²⁶⁾. Bu da ortalama sürvi sürelerinde yükselmeye yol açabilir. Yani uygulanan tedavide hiç bir değişiklik yapılmadan sadece hastaların gruplarını değiştirerek ortalama sürvi süresini istatistiksel olarak uzatmak mümkündür. Bunt⁽¹²⁵⁾ D2 yapılan hastaların %34'ünde D1'e göre evrenin kaydığını göstermiştir.

6. Tedavi

Mide kanseri tedavisinde multidisipliner bir yaklaşım özellikle önemlidir. Gastroenterolog, cerrah, medikal ve radyasyon onkolojisi uzmanı, patolog ve radyolog sıkı bir iş birliği içerisinde olmalıdır. Ayrıca merkezin mide kanseri tedavisinde tüm bu branşları içeren yüksek debili bir merkez olması optimal sonuç için çok önemlidir^(127,128). Mide kanserinin tedavisinin temelini cerrahi teşkil eder⁽⁹⁾. Adjuvan ve neoadjuvan tedaviler konusunda bölgesel farklılıklar mevcuttur. Olumlu etkisi üzerine kanıt düzeyi en yüksek tedavi stratejisi peri operatif kemoterapi ve postoperatif kemoradyoterapi stratejisidir. Tek tek çalışma bazında çok olmasa bile, meta analizlerde postoperatif kemoterapinin etkinliğini gösteren birçok çalışma mevcuttur. Adjuvan veya neoadjuvan tedavi endikasyonları değişkenlik göstermekle beraber temel olarak T3/T4 ve/veya N-pozitif durumlarda uygulanır⁽¹⁵⁾.

a. Cerrahi Tedavi

Endoskopik konservatif olarak tedavi edilebilecek kadar erken evre veya metastatik hastalığı olanlar hariç hastanın genel durumu uygunsa cerrahi işlem her zaman düşünülmesi gereken bir tedavidir. Japon Mide Kanseri Derneğinin (JGCA)

kılavuzunda T2-T4 kürabl mide kanseri için standart cerrahi, midenin 2/3'ünden az olmayan gastrektomi ve D2 Lenf Nodu Disseksiyonu (LND) olarak tanımlanır⁽⁷⁾.

(1). Cerrahi Tipleri

Tablo 2.8: Cerrahi tipleri⁽¹²⁹⁾:

KÜRATİF İŞLEMLER	
Standart cerrahi:	Midenin 2/3'ünden fazlasının rezeksiyonu + D2 LND
Non-standart cerrahi:	
Modifiye cerrahi:	Gastrektomi veya lenfadenektominin kapsamında azalmaya gidildiği cerrahi
Genişletilmiş cerrahi:	Tutulmuş komşu organların da rezeksiyonuna gidilen ve ya lenfadenektominin D2'den daha geniş uygulandığı cerrahi tipi
NON KÜRATİF İŞLEMLER	
Palyatif cerrahi	Unrezektable metastazlı ileri evre mide kanserli vakalarda obstrüksiyon veya kanama gibi acil durumların kontrolünde non küratif amaçlı işlemdir.
Kütle azaltıcı cerrahi	Unrezektable metastatik mide kanserli olup palyatif cerrahi gerektirecek acil bulgusu olmayan vakalarda kütle azaltma amaçlı cerrahi işlemin faydasının olup olmadığı henüz gösterilmemiştir. Uluslararası bir çalışmada bu araştırılmaktadır ⁽¹³⁰⁾ (REGATTA, JCOG0705/KGCA01) .

(2). Gastrik rezeksiyon tipi

Total, distal, pilor koruyucu, proksimal, segmental gastrektomi ve lokal rezeksiyon uygulanabilir. Rezeksiyon yapılamıyorsa bypass ameliyatları uygulanır⁽¹²⁹⁾.

(3). Gastrik rezeksiyon tipi belirleme:

Tüm nod pozitif veya T2-T4a tümörler için uygulanan işlem total veya distal gastrektomidir. Distal gastrektomi eğer tümörün proksimalinden yeterli mesafe (>5cm) sağlanabilirse uygulanabilir. Proksimal gastrektomi endikasyonu kardias/fundus yerleşimli cT1cN0 tümörlerle sınırlıdır⁽⁹⁶⁾. Mide orta 1/3 yerleşimli cT1cN0 tümörler için de tümörün pilora uzaklığı 4 cm'den az değilse pilor koruyucu cerrahi uygulanabilir⁽⁹⁶⁾. Bu yerleşimdeki tümör T1N0 kriterini sağlamıyor ancak 5 cm sağlam cerrahi sınır bırakılmasına rağmen yeterli doku kalıyorsa total yerine distal gastrektomi uygulanabilir. Bu sınır diffüz tip kanserde 8cm'dir⁽³³⁾. Pankreatikospленektomi gerektirecek pankreasa invazyon varlığı tümörün yerleşim yerinden bağımsız olarak total gastrektomi gerektirir. Büyük kurvatur yerleşimli ve 4sb lenf noduna metastaz yapmış tümörlerde primer tümör distal gastrektomi ile

rezeke edilebilecek durumda bile olsa total gastrektomi ve splenektomi uygulanmalıdır. cT1cN0 tümörlerde; distal tümör sınırının pilordan 4 cm'den daha uzak olduğu vakalarda pilor koruyucu cerrahi uygulanabilir. Ayrıca distal midenin yarısından fazlasının korunabileceği proksimal tümörlerde proksimal gastrektomi uygulanabilir. Segmental gastrektomi ve lokal rezeksiyonu halen araştırma aşamasında sayılmak gerekir⁽¹²⁹⁾.

(4). Rezeksiyon sınırı

T2 veya ekspanzif büyüme paterni gösteren (Borrmann tip 1 veya 2) daha derin tümörlerde en az 3 cm; infiltratif büyüme paterni gösteren (tip 3 veya 4) tümörlerde 5 cm rezeksiyon mesafesi gözetilmesi önerilir. Bu şartlar sağlanamıyorsa cerrahi sınırın frozen incelemesi önerilir. Özefagus invazyonu olan tümörlerde 5 cm kuralı uygulanması şart olmasa da R0 rezeksiyon yapılabildiğinden emin olmak için frozen inceleme önerilir. T1 tümörlerde 2 cm cerrahi sınır gerekli görenler⁽¹²⁹⁾ olduğu gibi bu mesafenin 5 cm olması gerektiğini belirten yayınlar da vardır⁽⁹⁶⁾. Tümörün sınırlarının per op net olarak palpe edilemeyeceğinden endişe ediliyorsa tümör sınırları endoskopik olarak kliplerle işaretlenebilir⁽¹²⁹⁾.

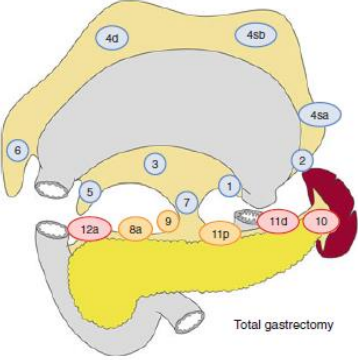
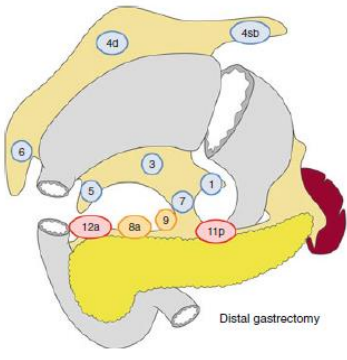
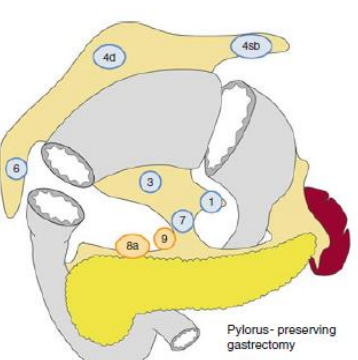
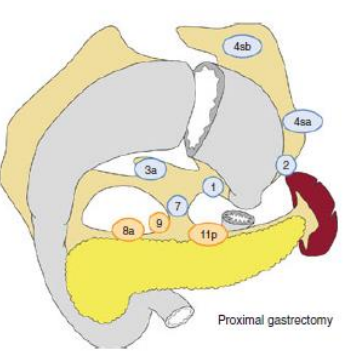
(5). Lenf nodu disseksiyonu

Maruyama 1931 hastayı kapsayan çalışmasında midenin kompleks ve çok yönlü bir lenftik drenajı olduğunu belirtmiştir⁽¹³¹⁾. Daha yeni çalışmalarla lenf nodu metastazlarının yayılım şekli aydınlatılmaya çalışılmıştır⁽¹³²⁻¹³⁴⁾. Metastazlar genellikle tümörle aynı taraftaki lenf bezlerine olur ancak mide kanserinde bu yayılım şeklini tam tahmin edebilmek güçtür⁽¹³⁵⁾. JGCA'nın 2010 yılında yayınladığı 3. Mide kanseri tedavi kılavuzunda total, distal, pilor koruyucu ve proksimal mide rezeksiyonlarında çıkarılması gereken lenf nodu istasyonları aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (Tablo 2.9)

Nod + veya T2-T4 tümörlerde rutin olarak uygulanan lenf nodu disseksiyonu D2'dir. cT1N0 tümörlere D1 veya D1+ uygulanır. Pre op ve per op lenf nodu tutulum durumu tam kesinlikte anlaşılamayacağı için şüphe durumunda D2 uygulanmalıdır. D1 lenfadenektomi endoskopik mukozal rezeksiyon veya endoskopik submukozal rezeksiyon kriterlerine uymayan cT1a ve 1.5 cm veya daha küçük cT1bN0

differentiated tumors are applied. D1+ lymphadenectomy exceeds the criteria above for cT1N0 tumors. D2 lymphadenectomy is applied in Japan Gastric Cancer Society (JGCA) guidelines for T2- T4 or N+ cases as a standard lymphadenectomy type⁽⁷⁾.

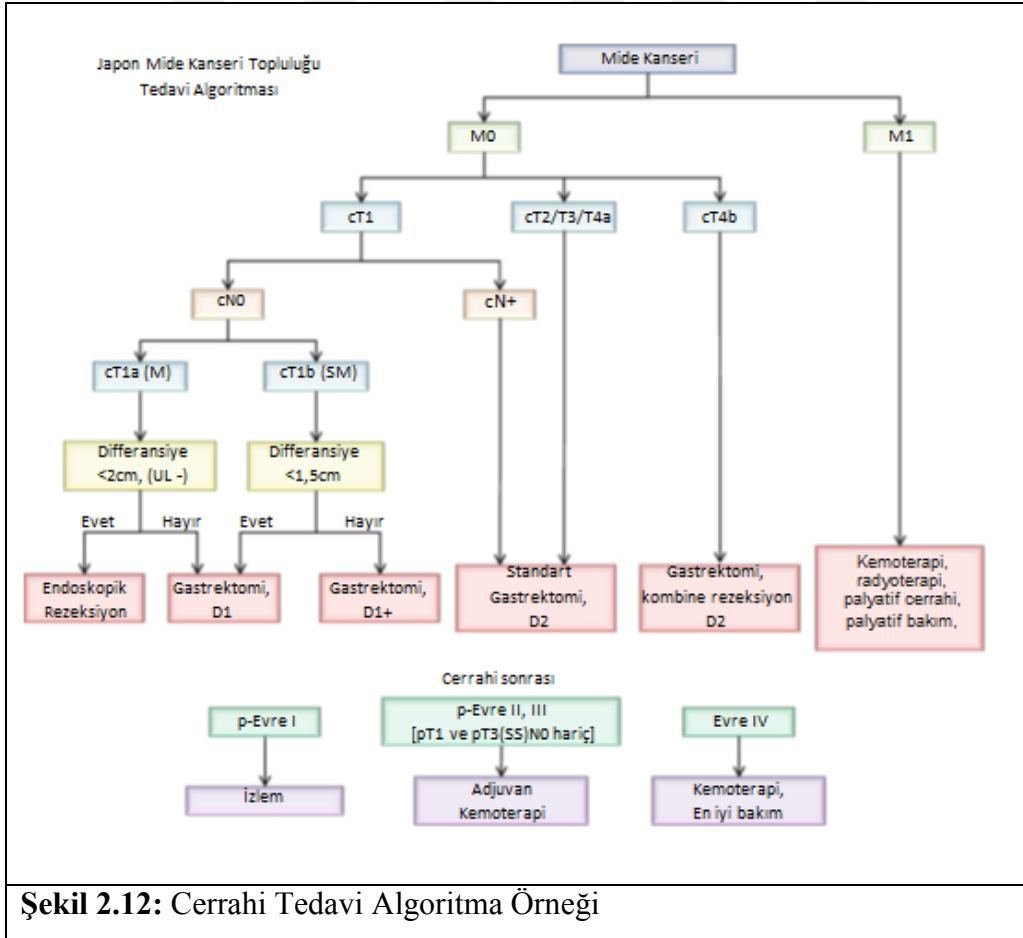
Tablo 2.9: Gastrektomi tipine göre rezeke edilmesi gereken lenf nodu istasyonları

Total Gastrektomi	Distal Gastrektomi
 Total gastrectomy D0: D1'den az lenfadenektomi D1: No. 1-7 D1+: D1 ve No. 8a, 9, 11p D2: D1 ve No. 8a, 9, 10, 11p, 11d, 12a.	 Distal gastrectomy D0: D1'den az lenfadenektomi D1: No. 1, 3, 4sb, 4d, 5, 6, 7 D1+: D1 ve No. 8a, 9 D2: D1 ve No. 8a, 9, 11p, 12a
Pilor koruyucu Gastrektomi	Proksimal Gastrektomi
 Pylorus-preserving gastrectomy D0: D1'den az lenfadenektomi D1: No. 1, 3, 4sb, 4d, 6, 7 D1+: D1 ve No. 8a, 9.	 Proximal gastrectomy D0: D1'den az lenfadenektomi D1: No. 1, 2, 3a, 4sa, 4sb, 7 D1+: D1 ve No. 8a, 9, 11p.

This lymphadenectomy type needs to be standardized as a level IA evidence. D2 dissection is not a "widened" dissection type but a standard procedure as accepted⁽⁹⁶⁾. Similarly, European Society of Medical Oncology 2010 guideline, D2 standard dissection is⁽¹³⁸⁾. In the NCCN guideline, which is followed frequently,

mide rezeksiyonuna perigastrik lenf nodlarını ve çölyak aks damarları üzerindeki lenf nodlarını içeren ve en az 15 lenf nodu içeren bir lenf nodu rezeksiyonu yapılması tavsiye edilmektedir⁽¹³⁹⁾. D1 ve D3 disseksiyonu karşılaştıran 221 hastadan oluşan bir Tayvan çalışmasında D3 ile 5 yıllık sürvide önemli bir iyileşme tespit edilmiştir⁽¹⁴⁴⁾. D2 ile D2 + paraaortik LND'nu (lenf nodu disseksiyonu) karşılaştıran bir Japon çalışmasında D2 + paraaortik LND'nun sürviye bir katkısı olmadığı gibi cerrahi ile ilişkili komplikasyonları arttırdığı gözlenmesi üzerine⁽¹⁴⁵⁾ günümüzde bu teknik genelde uygulanmamaktadır ve önerilmez^(146,147). Randomize kontrollü JCOG 9501 çalışması ile profilaktik paraaortik lenf nodu disseksiyonunun yeri olmadığı gösterilmiştir⁽¹⁴⁶⁾.

10 ve 11 no'lu istasyonlarının rezeksiyonunda splenektominin yeri tartışmalıdır ve randomize bir çalışma olan JCOG 0110 sonuçları beklenmektedir⁽¹⁴⁸⁾. 14v no'lu istasyonun çıkarılması 6 no'lu istasyona metastazı olan hastalarda faydalı olabilir⁽¹⁴⁹⁾. 13 no'lu istasyon artık metastaz olarak kabul edilmektedir. Duodenuma invaze tümörlerde potansiyel küratif rezeksiyona dahil edilebilir⁽¹⁵⁰⁾.



Her merkezde teknik ve onkolojik imkânlarla ve tedavi yaklaşımlarına göre detayları farklı algoritmalar uygulanıyor olmakla beraber bir örnek teşkil etmesi açısından Japon Mide Kanseri Topluluğu tedavi algoritması yukarıda verilmiştir (Şekil 2.12)

(6). Özellikli teknik noktalar

Anterior vagus sinirin hepatik dalının ve/veya posterior vagusun çölyak dalının korunması gastrektomi sonrası safra taşı oluşumunu, ishali ve kilo kaybını azaltarak post operatif hayat kalitesini artırır. Pilor koruyucu cerrahi uygulandığında hepatik dal pilor fonksiyonlarını koruma açısından özenle korunmalıdır⁽¹²⁹⁾. T3 ve üzeri tümörlerde uygulanan standart gastrektomi büyük omentumu içermelidir. T1/T2 tümörlerde omentumun gastroepiploik kavisten 3 cm'den daha uzak kısmı korunabilir⁽¹²⁹⁾. Posterior mide duvarının serozasını invaze eden tümörlerde bursa omentalis minörün iç peritoneal yüzeyinin çıkarılması (bursektomi) buradaki muhtemel mikroskopik tümör depozitlerinin uzaklaştırılması açısından önerilebilir. Bu işlemin peritoneal veya lokal rekürrensi azalttığına dair pek kanıt yoktur. Sadece T3/T4a tümörlerde sürviyi uzattığına dair küçük çaplı bir randomize kontrollü çalışma ve T2/T3 adenokanserlerde per-op kan kaybını artırmakla beraber mortalite ve komplikasyonları arttırmadan güvenle uygulanabileceğini savunan bir makale mevcuttur⁽¹⁵³⁾. Bu konuyu aydınlatmak için büyük çaplı çok merkezli bir çalışma (JCOG 1001) başlatılmıştır⁽¹²⁹⁾. 3. Japon mide kanseri tedavi kılavuzunda yapılabileceği vurgulanmakla beraber pankreasa ve komşu damarlara zarar vermemek için T1 – T2 tümörlerde uygulanmaması gerektiği belirtilmiştir. Tümörün veya metastazının komşu dokuyu invazyonu halinde bu dokunun tümörle birlikte kombine R0 rezeksiyonu uygulanabilir. Özefagus alt ucunu 3 cm'den daha az miktarda invaze eden mide kanserlerinde transhiatal işlem önerilir⁽¹⁵⁴⁾. Daha uzun invazyon halinde küratif cerrahi ihtimali varsa transtorasik girişim planlanmalıdır.

(7). Rekonstrüksiyon teknikleri

Total gastrektomi sonrası Roux-en-Y özefagojejunostomi, jejunal interpozisyon veya double tract metodu uygulanabilir. Distal gastrektomi sonrası: Billroth I veya II gastroduodenostomi, Roux-en-Y gastrojejunostomi veya jejunal interpozisyon uygulanabilir. Pilor korucu cerrahi sonrası gastro-gastrostomi uygulanır. Proksimal gastrektomi sonrası : Özefagogastrostomi jejunal interpozisyon veya double tract metodu uygulanır.

(8). Minimal İnvaziv cerrahi

Diğer cerrahi prosedürlerde olduğu gibi mide kanserinin tedavisinde de minimal invaziv işlemler dünya çapında gittikçe kabul görmektedir. Laparoskopik gastrik rezeksiyonlar özellikle erken evre mide tümörlerinde uygulanmaktadır. Bu teknik açık cerrahi ile karşılaştırıldığında sadece post op erken dönemde daha iyi sonuçlar (daha az morbidite, daha kısa iyileşme süresi⁽³³⁾) elde edilmesinden öte onkolojik sonuçlarının da açık gastrektomi ile benzer seviyede olduğunu bildiren küçük çaplı yayınlar vardır⁽¹⁵⁵⁻¹⁵⁷⁾. Buna karşın bu tekniği halen araştırma aşamasında kabul etmek gerekir^(15,129). Açık cerrahiye göre daha az sayıda lenf nodu çıkarılması sorunu ve uzun dönem sonuçlarının belirsizliği halen devam etmektedir^(158,159).

Laparoskopinin kendine has teknik dezavantajlarını azaltmak amacı ve gelişen teknoloji ile 1990'ların sonlarından itibaren robotik teknikler de uygulanmaya başlanmış olup uzun dönem sonuçları henüz açıktır⁽¹⁶⁰⁻¹⁶²⁾.

b. Erken Evre Mide Kanserinde Tedavi

Cerrahi açıdan erken evre mide kanseri tanımından konservatif (endoskopik) yaklaşımla tedavi edilebilecek mide kanseri anlaşılır. Bu gruba submukozanın altına uzanmayan veya nodal tutulumu olmayan hastalık girer ve tedavisi endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR) ve endoskopik submukozal diseksiyon (ESD) ile yapılabilir. Mukozal tümörlerde (Tis-T1a) lenf nodu tutulum oranı %3-%5 civarında olup, bu tümörlerde EMR'nin kullanılabileceğini destekleyen kanıtlar artmaktadır. Submukozal tutulum halinde (T1b) lenf nodu invazyon oranları %25-%28 dolaylarındadır ve bu daha geniş çaplı bir cerrahi işlem gerektirir^(163,164). Bazı çalışmalarda ESD'nin lokal rekürrens riskini %3.7lere düşürdüğünü gösterir. Aynı tümörlere EMR uygulanması halinde %18 civarındadır⁽¹⁶⁵⁾. Lezyonun altına salin enjekte edilerek havalandırılır ve snare yardımı ile rezeke edilir. ESD'de ise elektrokoter yardımı ile lezyonu çevreleyen mukoza çevresel olarak kesilir ve submukozal katman muskularis propriaya kadar disseke edilir. EMR veya ESD'nin standart tedavi kabul edildiği kesin endikasyon; ülseratif bulguları olmayan (UL(-)) , 2 cm veya daha küçük cT1a differansiye adenokanserlerdir. ESD uygulanabilecek genişletilmiş endikasyonlarda çok düşük oranda lenf nodu metastazı olma ihtimali

vardır^(166,167) Bunlar tümörün 2 cm'den büyük olması, ülser alan içermesi veya indifferansiye olmasıdır.

İşlem sonrası yıllık veya iki yıllık endoskopik takip, genişletilmiş endikasyonlu vakalarda batın USG veya batın BT ile radyolojik takip ve H.Pilori eradikasyonu⁽¹⁶⁸⁾ önerilir⁽¹²⁹⁾. Takata ve ark. tarafından yayınlanan bir sistematik literatür derlemesinde H.Pilori eradikasyonunun mide kanseri prevalansını üçte birine düşürdüğü gösterilmiştir⁽¹⁶⁹⁾. Buna karşılık altta yatan premalin bir lezyonu olmayan hastalarda HP eradikasyonu genelde önerilmez. Eradikasyon sadece Endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR) ile mide kanseri rezeke edilmiş olan veya parsiyel gastrektomi yapılan hastalarda ve mide kanserine ailesel yatkınlığı olan bireylerde uygulanır⁽¹⁵⁾.

c. Neoadjuvan Tedaviler

Neoadjuvan tedavi mikroskopik metastazları kontrol altına almak ve/veya downstaging, tümör küçültme ve operabilite şansını artırma amacı ile uygulanır⁽¹²⁹⁾. MAGIC çalışmasının sonuçlarının yayınlamasından sonra Avrupa'nın çoğu ülkesinde perioperatif (pre ve postoperatif) ECF (Epirubisin, Sisplatin, 5-Florourasil) kemoterapi uygulanmaya başlamıştır⁽¹⁵⁾. Bu çalışmada perioperatif kemoterapi ile sadece cerrahiye kıyasla 5 yıllık genel sağkalımda %23'ten %36'ya yükselme saptanmıştır⁽¹⁷⁰⁾. Fransa kaynaklı başka bir çalışmada da epirubisin olmadan 5 FU ve sisplatin ile perioperatif tedavinin etkinliği gösterilmiştir⁽¹⁷¹⁾. 5-FU kendisinden daha az etkin olmadığı gösterilmiş olan kapesitabin ile değiştirilerek santral katetere gerek kalmadan bu rejim (ECX: Epirubisin, Sisplatin, Kapesitabin) kullanılabilir⁽¹⁷²⁾. Neoadjuvan kemoterapinin⁽¹⁷³⁾ ve muhtemelen neoadjuvan kemoradyoterapinin⁽¹⁷⁴⁾ operabl mide kanserinin tedavisinde yeri olduğuna dair kanıtlar artmaktadır. İki meta-analiz cerrahi öncesi neoadjuvan kemoterapi ile direk cerrahi işlem uygulanmasını 5 yıllık sürviye etkisi açısından karşılaştırmış; bunlardan biri neoadjuvan tedavi lehine sonuçlanmıştır⁽¹⁷⁵⁾. Diğerinde ise sadece özefagogastrik bileşke tümörlerinde avantaj sağlanmıştır⁽¹⁷⁶⁾.

Japon Klinik Onkoloji Grubunun (Japan Clinical Oncology Group - JCOG) bir faz III çalışması olan JGOC 0501'de rezektabl Borrmann tip 4 tümörlü (linitis plastica) veya büyük ülseroinfiltratif (Borrmann tip 3) tümörlü hastalarda S-1 artı sisplatinden oluşan neoadjuvan tedavisi ile neoadjuvan almayan grup karşılaştırılmaktadır. Bu

çalışmanın Japonya’da neoadjuvan tedavinin geleceği açısından bir köşe taşı oluşturacağı tahmin edilmektedir. Esas olarak adjuvan radyoterapinin rolünü sorgulayan bir çalışma olmasına rağmen CRITICS çalışmasında tüm hastalar neoadjuvan kemoterapi alıyor olmaları nedeni ile bu çalışmanın sonuçları neoadjuvan kemoterapinin geleceği açısından da önem arz etmektedir. Benzer şekilde bu konu üzerinde şu an yürütülmekte olan MAGIC-B çalışmasının sonuçları da beklenmektedir.

d. Adjuvan Tedaviler

Mide kanserinde tedavinin temel taşı cerrahidir. Ancak erken evre mide kanseri hariç, küratif rezeksiyon sonrasında bile hastaların önemli bir kısmında nüks izlenir⁽⁹⁾. Buna karşın post op nüksü önlemek amacı ile çeşitli adjuvan kemoterapi rejimleri geliştirilmiştir. Meta-analizlerde adjuvan kemoterapi etkin olarak görülmüştür⁽¹⁷⁷⁻¹⁸²⁾. Tis, T1 ve risk faktörü taşımayan T2 hastalarda nodal tutulum yoksa ve R0 rezeksiyon gerçekleştirilebilmişse kemoterapi endike değildir. Risk faktörü olarak Grade 3-4, lenfovasküler ve perinöral invazyon ve 50 yaş altı hastalar sayılabilir. T3, T4 ve N+ hastalarda veya cerrahi sınır pozitif gelen hastalarda kemoterapi endikedir. INT-0116 çalışmasının⁽¹⁴⁰⁾, MAGIC çalışmasının⁽¹⁸³⁾ ve ACTS-GC⁽¹⁸⁴⁾ çalışmasının sonuçları adjuvan tedavinin faydasını ortaya koymuştur. Hatta bu çalışmalar sonrasında bir kolu “sadece cerrahi”den oluşan çalışmalar dizayn etmek güçleşmiştir, çünkü adjuvan tedavi kolu bariz fayda sağlamakta ve “surgery alone” hastanın aleyhine olmaktadır⁽¹⁸⁴⁾. Ancak yeterli D2 disseksiyon yapılmış olanlarda adjuvan tedavinin ek bir avantaj sağlamadığını düşünen yazarlar da mevcuttur⁽¹⁸⁵⁾. CLASSIC çalışması adjuvan tedavinin faydalı olduğunu göstermiştir⁽¹⁴³⁾. Kemoterapi ile sadece cerrahiye karşılaştıran bir meta analiz olan GASTRIC (Global Advanced Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) sonuçları da hastaların genel sürvisinde adjuvan kemoterapi ile artış sağlandığını göstermiştir⁽¹⁸⁶⁾. (5 yıllık genel sağkalımda %5.8; 10 yıllık sağkalımda %7.4). Günümüzde adjuvan kemoterapi standarttır⁽¹⁵⁾ ancak şema standart değildir. Doğu Asya ve Japonya’da en sık kullanılan rejim S-1, batıda ise 5FU ve platin bazlı tedavilerdir⁽¹⁵⁾. Metastatik mide kanserli hastalarda yapılan REAL-2 çalışmasının da oxaplatin ve kapesitabinin etkinlikte sisplatin ve 5FU’dan daha aşağı kalmadığını göstermesi üzerine bu ilaçlar da perioperatif kemoterapide tedavi seçeneği

olabilir⁽¹⁷¹⁾. S-1 bir floroprimidin preperatıdır. ACTS-GC çalışmasında sadece cerrahi ile 1 yıl süre ile adjuvan S-1 tedavisi verilen hastalar karşılaştırılmış ve 3 yıllık genel sürvide %70'den %80'e bir artış izlenmiştir^(187,129).

Ameliyat olmadan direk kemoterapi unrezektable veya rekürren tümörlü hastalarda ve non küratif R2 rezeksiyon sonrası endikedir. T4b hastalık, ileri derecede nodal tutulum, karaciğer metastazı, peritoneal yayılım ve diğer metastatik hastalığı olanlar bu gruba dahildir.

e. Radyoterapi

Günümüzde halen uygulanan standart radyoterapi protokolü INT0116 çalışmasında uygulanan şemadır⁽¹⁵⁾. 25 fraksiyon halinde toplamda 45 Gy uygulanır⁽¹⁵⁾. Nispeten eski olan bu çalışmanın 10 yılı aşkın takip sonrası yayınlanan yeni sonuçları da diffüz tip histolojili olan grup hariç neoadjuvan kemoradyoterapinin sadece cerrahiye göre avantajlı olduğunu desteklemeye devam etmektedir⁽¹⁸⁸⁾. Adjuvan kemoterapiye ilave edilen radyoterapinin etkinliğini sorgulayan iki çalışma (CRITICS· Hollanda ve ARTIST Kore) halen devam etmektedir⁽¹⁸⁹⁾. Neoadjuvan tedavide bahsedilmiş olan halen devam eden CRITICS çalışmasında hastalar neoadjuvan kemoterapi sonrası opere olmakta ve post op adjuvan kemoterapi ile kemoradyoterapi arasında randomize edilmektedirler. Günümüzde üç boyutlu konformal radyoterapi (3D-CRT) ve Intensity modulated Radiation Therapy (IMRT) seçenekleri de kullanılmaktadır. Neoadjuvan radyoterapi uygulamaları yapan ve olumlu sonuçlar alınan merkezler ve çalışmalar da mevcuttur⁽¹⁹⁰⁾.

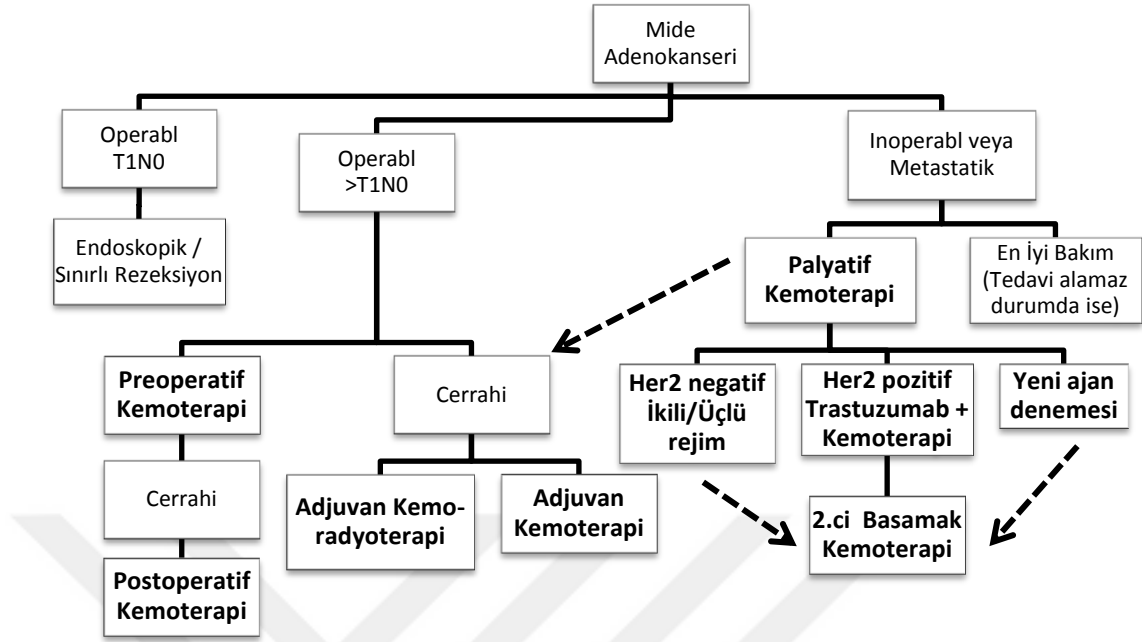
f. İlerlemiş Hastalıkta Tedavi

İlerlemiş ve non rezektabl hastalıkta kemoterapi verilmesinin en iyi bakıma oranla avantajlı olduğu nettir⁽²²⁰⁾. Aynı şekilde kombine tedavilerin de tek ajan kemoterapiden üstün olduğu gösterilmiştir. Tabi ki bunun kemoterapiyi tolere edebilecek yeterli performans durumu ve organ fonksiyonları olan -hastalar için geçerli olduğunu belirtmek gerekir. Bir çalışmada hastaların %16'sında sitolojinin pozitif geldiği (M1) gösterilmiştir⁽¹⁰⁰⁾. Bu hastalar peritoneal yüzeyde makroskopik tümör depozit varlığı (P0/P1) ve sitoloji pozitifliği (C0/C1) açısından 4 gruba ayrılmış ve P0C1 hastaların P1C0 ve P1C1 hastalardan daha iyi sürvilerinin olduğu

gösterilmiştir. Buna dayanarak bu hasta grubunda (P0C1) agresif tedavi uygulayanlar olduğu gibi^(101,102) pozitif sitoloji gelmesi halinde cerrahi tedaviyi sonlandıranlar da⁽¹⁰³⁾ mevcuttur. Bu grup hastaya önerilebilecek bir diğer tedavi modalitesi ise neoadjuvan veya per-operatif intraperitoneal kemoterapidir. Sürviyi ve peritoneal nüksü olumlu etkilediğini gösteren çalışmalar mevcuttur^(101,104,105). Metastatik mide kanserli hastalarda kemoterapinin bel kemiğini 5FU ve sisplatin oluşturur. Kapesitabin ve oxaliplatinin etkinliğinin 5FU ve sisplatine eşdeğer olduğunu gösteren REAL-2 ve benzer⁽¹⁹³⁾ çalışmaları takiben batılı ülkelerde flororpirimidin/platin bazlı ajanlar referans tedavi kabul edilmişlerdir. Oxaliplatin ve 5FU infüzyonu içeren FOLFOX rejiminin de 5FU/sisplatinden daha güvenli olduğu gösterilmiştir⁽¹⁹²⁾. Japonya ve diğer birçok Uzak Doğu ülkesinde metastatik mide kanserinde standart tedavi oral floroprimidinler (S1 veya kapesitabin bazlı) +/- sisplatindir^(193,33). Çok uluslu FLAGS çalışmasında S1/sisplatinin 5FU/sisplatinle kıyaslamasında S-1'in benzer etkinliğine rağmen azalmış toksisite (nötropeni ve tedaviye bağlı ölüm oranı) etkisi olduğu gösterilmiştir⁽¹⁹⁴⁾. Epirubisinin metastatik hastalıkta yeri yoktur⁽¹⁵⁾.

ToGA (Trastuzumab for Gastric Cancer) çalışmasında incelenen 3665 tümör dokusundan % 22.1'inin HER2 pozitif (IHC 3+ veya FISH pozitif) olduğu gösterilmiştir. Bu oran gastroözefagial bileşke tümörlerinde daha yüksektir (%33)⁽²¹⁹⁾. Trastuzumab tedavisine aday hastaları belirlemede kullanılan algorithmada önce immunhistokimyasal olarak HER2 ekspresyonuna bakılır. 3+ hastalarda tedavi endikedir. Ancak 2+ HER2 overekspresyonu gösteren hastalarda floresan in-situ hibridizasyon (FISH) yöntemi ile doğrulama testi yapılmalıdır.

ToGA çalışmasında ilerlemiş hastalığı olan ve HER2 pozitif 584 hastada bir floroprimidin ajan (kapesitabin veya 5-FU'dan biri) ile sisplatinden oluşan kemoterapi tedavisine trastuzumab eklenmiştir. Sonuçta bu grupta toksisitede bir artış olmaksızın progresyonsuz sağkalımda ve cevap oranında artış izlenmiştir⁽¹⁹⁵⁾. Metastatik mide adenokanserli tüm hastaların HER2 durumuna bakılması ve tedaviye Trastuzumab eklenmesi önerilmektedir. HER2 negatif hastalar ise ikili üçlü kombine tedavi alır. Çok yaşlı hastalarda tek ajan floroprimidin tedavisi düşünülebilir⁽¹⁹⁶⁾.



Şekil 2.13: Mide Kanseri tedavisinde Kemoterapi ve Trastuzumab uygulamaları⁽³³⁾

Bevacizumabın etkinliğinin araştırıldığı AVAGAST çalışmasında istatistiksel olarak anlamlı bir sürvi avantajı gösterilememiştir⁽¹⁹⁷⁾. Birinci basamak tedaviye yanıt alınamaması halinde hastanın genel performansı müsaade ediyorsa ve ilk tedavinin üzerinden 3 aydan fazla geçmek şartı ile aynı tedavi protokolü tekrar denenebilir⁽³³⁾ veya taxan/irinotekan bazlı ikinci basamak tedavi veya hipofraksiyone radyoterapi denenebilir (Şekil 2.13). Bunlar kansere bağlı komplikasyonları (Örn. kanama, obstrüksiyon, ağrı) azaltmada faydalı olabilir⁽¹²⁹⁾.

g. GEJ Adenokanserleri

Gastroözefagial bileşke (Gastroözefagial junction - GEJ) tümörleri uzun zamandır tartışma konusu olup TNM 7.ci edisyonunda mide tümörlerinden ayrılmış ve özefagus tümörleri grubuna katılmıştır. GEJ tümörleri Siewert sınıflamasına göre kategorize edilmiştir. Tip I distal özefagial adenokanser, Tip II gerçek kardias kanseri, Tip III subkardiak mide kanseri olarak bölünür⁽¹⁹⁸⁾. Yayınlar bu grupların evrelemeleri ve sürvilerinin farklı farklı olduğunu bildirir⁽¹⁹⁹⁾. Tedavisi hakkında konsensüs sağlanamamıştır ve farklı denemeler yapılmıştır⁽²⁰⁰⁾. Günümüzde 3 farklı

yaklaşım uygulanmaktadır: preoperatif kemoradyoterapi ile özefagus tedavisi benzeri yaklaşım, perioperatif kemoterapi ile mide tedavisi benzeri yaklaşım veya postoperatif kemoradyoterapi⁽²⁰¹⁾.

7. Küratif Amaçlı Tedavi Sonrası İzlem

Tedavi sonra takip şemaları ve asemptomatik rekürrensi erken yakalama girişimlerine yönelik çalışmalar vardır ancak bunların bir sürvi avantajı sağlamadığı gösterilmiştir⁽²⁰⁴⁾. Pratikte çeşitli merkezlerde çeşitli şemalar uygulanmaktadır. Genel olarak klinik muayene, organ fonksiyonların yönelik kan tetkikleri, başlangıçta yüksekse tümör marker takibi, batın USG ve akciğer grafisi ile 6 aylık kontroller planlanabilir. Yıllık endoskopi ve nüks şüphesi halinde batın tomografisi ve şüpheli kemik metastazları için kemik sintigrafisi yapılır⁽²⁰⁵⁾.

8. Prognoz

Mide kanseri kötü prognozlu bir kanser olmakla beraber geçen yıllar içerisinde prognozunda iyileşmeler sağlanabilmiştir. Özellikle Uzak Doğuda büyük çaplı tarama programları ve daha yaygın olarak uygulanan D2 diseksiyonlar neticesinde 5 yıllık genel sürvi %60'lara kadar yükselmiştir⁽³²⁾(Tablo 2.10).

Japonya'da yapılmış olan ACTS-GC çalışmasında “sadece cerrahi” (surgery alone) kolunda 1059 hastanın 5 yıllık sürvileri

Tablo 2.10: Büyük seri ve kanser kayıtlarında mide kanserinin evrelere göre 5 yıllık genel sürvisi (%)

	JGCA	SNUH	NCDB
Dönem	2001	1970-96	1985-96
Evre IA	91.8	92.9	78
Evre IB	84.6	84.2	58
Evre II	70.5	69.3	34
Evre IIIA	46.6	45.8	20
Evre IIIB	29.9	29.6	8
Evre IV	16.6	9.2	7

JGCA: Japan Gastric Cancer Association; NCDB: National Cancer Data Base; SNUH: Seoul National University Hospital

evre II, IIIA, IIIB ve IV için sırası ile %70.8, %56.2, %40.1 ve %42.7'dir⁽¹⁵¹⁾. Danimarka ve İtalyan Mide Kanseri Çalışması sonuçları da benzer şekilde ancak daha düşük seviyelerdedir⁽¹⁵²⁾.

Tüm evreleme sistemlerinde amaç hastayı prognozu ile uyumlu bir gruba yerleştirmek ve buna göre tedavi ve takip şemasını belirleyebilmektir. Prognoz üzerine etkisi olan birçok faktör bildirilmiştir. Örnek olarak CEA⁽⁶⁶⁾, küçük bir kaç çalışmaya göre CA72-4⁽²⁰⁶⁾, CXCR7 ve ligandının (CXCL12) kombine ekspresyonu⁽²⁰⁷⁾, NF-κB ekspresyonu⁽²⁰⁸⁾, HIF-1α'nın overekspresyonu⁽²⁰⁹⁾ ve MMP-9 mRNA ekspresyonu sayılabilir⁽²¹⁰⁾.

a. Prognostik Skalalar

Prognostik evreleme sistemleri ve skalaların temel amacı ve önemi hastaların tedavilerinin planlanması, adjuvan veya palyatif tedavilere yönlendirilmesidir⁽¹²⁾. Hastaya net bilgi vermek ve aynı evre grubu içindeki hastaları farklı farklı ele alabilmek ve evresi düşük ancak yüksek rekürrens riski tespit edilen hastaları adjuvan tedaviye ikna etmede, uluslararası karşılaştırmalarda ve çalışmalarda faydalı olacağı bildirilmektedir⁽¹¹⁾. Bunun ön şartı uygulanan cerrahi işlem ve patolojik incelemede de aynı protokollerin kullanılmış olmasıdır⁽¹²⁾. Postoperatif olarak piyesin patolojik incelemesine dayanan evreleme sistemlerinin en büyük dezavantajı sonucun hastanın preoperatif değerlendirilmesine ve operasyonuna etkisinin olamayışdır⁽¹²⁾.

En sık kullanılan TNM evreleme sistemi bir “gruplama” esaslı sistemdir ve hastaları belirli sayıdaki risk gruplarından birine dahil eder. Alternatif sistemler ise hastayı bir gruba dahil etmektense her hasta için kendine özgü parametreleri ve risk faktörlerini kullanarak o birey için nüks riski veya sürvi şansını daha hassas bir şekilde değerlendirmeye çalışılmaktadır. İlk olarak 1993’de Marubini tarafından bir skala geliştirilmiştir. Ancak bu skalada uygulanan lenf nodu disseksiyon şekli göz önünde bulundurulmadığı gibi nod durumu da sadece pozitif/negatif olarak tanımlanmıştır.

Kattan ve ark. 2003’te bir prognostik skala yayınlamışlardır⁽¹¹⁾. Bu çalışmada Memorial Sloan-Kettering kanser merkezinde R0 rezeksiyon uygulanan 1.136 hasta incelenmiştir. 5. ve 9. yıllardaki sağ kalım ihtimaline etki eden istatistiksel olarak anlamlı faktörler tespit edilmiştir. Bunlar tanı anındaki yaş, tümör yerleşim yeri (üst, orta, alt 1/3), pozitif lenf nodu sayısı, tümör derinliği olarak bulunmuştur. Doğru risk tespiti için yeterli (>15) lenf nodu disseksiyonu yapılmış olması kritiktir⁽²¹¹⁾. Kattan

skalası esas olarak vizuel bir skala cetveli olup (Şekil 2.19) elektronik ortama formülize edilmiştir. İnternet üzerinden Memorial Sloan Kettering Hastanesinin sitesinden (<http://nomograms.mskcc.org/Gastric/ROResection.aspx>) ulaşılabilir.

2005 te Marelli ve arkadaşları yeni bir prognostik skala yayınlamışlardır⁽²⁰⁵⁾. TNM sisteminin hastaları sadece üç parametre ile risk gruplarına ayrıldığını, bunun ise prognoza etki edebilecek potansiyel risk faktörlerini göz ardı ettiğini belirtirler ve tüm risk faktörlerini içine alan bir skora geliştirilmeyi planlamışlardır. 536 hastalı prospektif multisentrik bir çalışmada istatistiksel olarak risk faktörleri ile rekürrens arasında en sağlıklı ilişkiyi ortaya koyabilecek bir skala geliştirilmiştir. Prognoz ile anlamlı ilişkili bulunan risk faktörleri lenf nodu tutulumu, invazyon derinliği, lenfadenektomi (D1/D2) tipi, tümör lokalizasyonu ve ileri yaş olarak tespit edilmiştir⁽²⁰⁵⁾. Skala her hasta için 1 ile 99 arasında bir skor tayin etmektedir. 10'un altındaki skorlarda rekürrens oranı %5'in altında iken, 91'in üzerindeki skorlarda ise %95.4'e kadar ulaşan rekürrens oranları bulunmuştur. Rekürrensi tespit etmede TNM evrelemesinden üstün olduğu öne sürülmüştür.

Ayrıca başka merkezlerde de çeşitli nomogramlar geliştirilmiştir⁽²¹²⁾. Maruyama indeksi diğer skalalardan farklı olarak tamamen pre operatif veriler ile lenf nodu tutulum ihtimalini ve sürvi süresini tahmin etmekte kullanılır.

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada için Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar etik Kurulunun **08/10/2013** tarih ve **128** sayılı kararı ile etik kurul onayı alındı. Çalışmanın amacı mide kanseri nedeni ile küratif amaçlı gastrektomi uygulanmış olan hastalarda mevcut evreleme ve skorelama sistemleri arasında nüks ve sürviyi gerçeğe en yakın şekilde tahmin edebilen evreleme ve skorelama sisteminin hangisi olduğunu tespit etmektir.

Bu amaçla Ocak 2006 ve Eylül 2013 tarihleri arasında Okmeydanı EAH Genel Cerrahi Servisinde mide kanseri nedeni ile küratif amaçlı gastrektomi uygulanmış olan 391 hastanın dosyası retrospektif olarak incelenmiştir. Elde edilen nüks ve sürvi bilgileri kanser evrelemesinde yaygın olarak kullanılan UICC'nin TNM Evreleme sistemi başta olmak üzere, Kattan Sürvi Tahmin Skoru, GIRCG Nüks Tahmin Skoru ve Metastatik Lenf Nodu Oran Grupları ile uyumluluk ve korelasyon açısından karşılaştırılmışlardır.

391 hastadan 48'i çalışma dışı bırakılmıştır. Bunlar; per-op muayenede karsinomatoz saptanan 1, per-op metastaz saptanan 2, patolojik incelemede cerrahi sınırda tümör saptanan 4, batın yıkama mayi pozitif olan 5 hasta olmak üzere küratif cerrahi işlem uygulanamayan toplam 12 hasta, dosyası bir veya daha fazla eksik bilgi içeren 2 hasta, ayrıca post-op ilk 30 gün içerisinde ölen 12 hasta (post op mortalite), linitis plastika'lı 12 hasta, senkron tümör görülen 2 hasta (kolon tümörü), adenokanser dışı

patolojik tipte mide kanserli 7 hasta (Nöroendokrin, skuamöz, adenoskuamöz), remnant midede kanser nedeni ile opere olan 1 hastadır.

Sonuç olarak çalışmaya 343 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların cerrahi ve onkoloji dosyalarında taranan parametreler aşağıda liste halinde verilmiştir (Tablo 3.1).

Tablo 3.1: Hasta dosyalarında taranan parametreler

Ad Soyad	Cerrahi sınır durumu
Hasta No	Linitis plastika varlığı
Yaş	Perinöral invazyon varlığı
Cinsiyet	Lenfovasküler invazyon varlığı
Doğum tarihi	Damar invazyon varlığı
Ameliyat tarihi	Çıkarılan toplam lenf nodu sayısı
Senkron tümör varlığı	Pozitif lenf nodu sayısı
Uygulanan rezeksiyon tipi	Negatif lenf nodu sayısı
Tümörün yerleşim yeri	N Evresi (TNM 7'ye göre güncellendi)
Borrmann Tipi	Batın yıkama mayi sonucu
Tümörün tipi	M Evresi
Grade	Son onkolojik kontrol tarihi
Lauren histotipi	Nüks / metastaz gelişip gelişmediği
Taşılyüzük hücre komponenti	Hastanın hayatta olup olmadığı
Müsinöz komponent	Ölen hastalar için ölüm tarihi
T Evresi (TNM 7'ye göre güncellendi)	Sürvi süresi

Yukarıdaki veriler kullanarak farklı evreleme sistemlerinin skor ve evreleri hesaplanmıştır. Bunlar; TNM Evresi, LNR Grubu, Kattan prognostik skalası kullanarak 5.ci ve 9.cu yıllar için sürvi yüzdesi tahminleri, GIRCG formülü kullanarak da hastalığın nüks etmesine yönelik prognostik skorlar hesaplanmıştır. Tüm eski veriler TNM son edisyonu olan 2010 7.ci edisyona uyarlanarak hastalığın güncel evresi bulunmuştur.

Pozitif lenf nodlarının disseke edilen total lenf nodu sayısına olan oranı (Lymph Node Ratio: LNR) hesaplanmıştır. LNR gruplamasında GIRCG sınırları esas alınmıştır (LNR0: 0; LNR1: 0-0.09; LNR2: 0.1-0.25; LNR3:>0.25).

GIRCG skalasının sonuçlarının değerlendirilmesi için yazarların bu skorlama sistemini yayınladıkları makalede kullanılan cut-off değerleri kullanılmıştır. Bunlar; 1.Grup: skor<4; 2.Grup: skor 4 ile 9.9 arası; 3.Grup skor 10 ile 90.9 arası; 4.Grupta skor 91-96.9 arası; 5.Grupta ise skor >97'dir⁽²⁰⁵⁾.

Her hasta için Kattan skalasının 5 yıllık ve 9 yıllık sürvi tahmin skoru online olarak Memorial Sloan Kettering Cancer Center'ın (<http://nomograms.mskcc.org/Gastric/ROResection.aspx>) hesaplama sayfası üzerinden elde edilmiştir.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, ortanca, standart sapma, %95 güven aralığı, frekans) yanı sıra sağkalım analizlerinde ve potansiyel risk faktörlerinin sürvi üzerindeki etkisini değerlendirmede Kaplan-Meier analizi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi. Sürvi ile prognostik sistem ve skalaların tutarlılığı açısından non parametrik Spearman korelasyon analizleri yapıldı. Ayrıca evreleme sistemlerinin (Efron) konkordans indeksi hesaplandı. Gruplar arası karşılaştırmalar için Kruskal Wallis analizleri ve non parametrik K- independent sample analizleri kullanıldı.

A. ÇALIŞMANIN LİMİTASYONLARI

Kattan geliştirdiği skala sonuçlarını yayınlarken verileri hastalığa bağlı ölüm oranları ile karşılaştırır. Bu çalışmada ise ölen hastaların tamamına yakınında ölümün direk nedeni ve hastalığa bağlı olup olmadığı resmen tespit edilememiş olup sadece ölüm tarihine ulaşılabilmiştir. Dolayısı ile hastalığa bağlı ölüm oranından ve hastalıksız sağkalım süresinden bahsedilmeyecek olup sadece genel ölüm oranı kullanılmıştır.

Hastaların post-op kontrollerini ve nüks durumu değerlendirmek için hastaların hastanemiz onkoloji dosyalarına başvurulmuştur. Opere edilen cerrahi servisine kayıtlı 391 hastalardan sadece 174'ünün hastanemiz Onkoloji Servisinde kaydı bulunmuş olup diğer hastaların dış merkezlere yönedikleri düşünülmektedir. Kayıt

açtıran bu 174 hastanın da Onkoloji Arşivinde sadece 72 adetinin dosyası tarama anında mevcut olup diğer dosyaların arşive teslim edilmediği görülmüştür. Bu dosyaların 17 adeti son onkolojik kontrol bilgisi veya nükse yönelik bir bilgi içermemektedir (İlk görüşme sonrası tedavi ret, başka merkeze gitme talebi vb.). 10 dosyada da onkolojik kontrol son 6 aydan daha eskidir. Sonuç olarak nüks varlığı/yokluğu açısından içeriği tam olan ve güncel kontrol bilgisi içeren 45 onkoloji dosyasına ulaşılabilmektedir.

Ulaşılabilen ve tam olan 55 hasta dosyasında 16 hastada nüks tespit edilmiştir. Yaşayan hastalarda dosyaların incelendiği tarihten önceki son 6 ay içinde kontrole gelen, ölenler için ise ölüm tarihinden önceki son 6 ay içindeki kontrole gelenler arasında nüks saptanmayan hasta sayısı 29'dur.

Tablo 3.2: Nüks Durumu

	n	%
Son 6 aya kadar nüks yok	29	8,5
6 aydan daha eski son kontrolde nüks yok	10	2,9
Nüks var	16	4,7
Nüks durumu bilinmiyor	288	84,0
Total	343	100,0

Geri kalan 10 hasta dosyasında nüks saptanmadığı belirtilmiş olmakla beraber nüks saptanmamış olan son kontrol tarihi 6 aydan eski olduğu için bu bilgi aktüel durumu yansıtmakta güvenilir olarak değerlendirilmemiştir (Tablo 3.2).

GIRCG, bu skorlama sistemini yayınladığı makalesinde prospektif olarak düzenlemiş olan çalışmalarına kattıkları hiçbir hastanın adjuvan tedaviye yönlendirilmediğini bildirir⁽²⁰⁷⁾. Oysaki bu çalışmada hastalar gereken adjuvan tedaviyi almışlardır. Ayrıca bu İtalyan skalası nüksü tahmin etmek amacıyla geliştirilmiş olup sürvi ile ilişki bakılmadığı halde bu çalışmada nüksün yanı sıra skalanın sürvi ile korrele olup olmadığına da bakılmıştır. GIRCG skorlama sisteminin kullandığı “lenfadenektomi tipi” tanımı D1 veya D2 disseksiyon uygulanıp uygulanmadığını sorgular. Bu çalışmada sınırlı ile geniş lenfadenektomi ayırımı çıkarılan lenf nodu sayısına göre yapılmıştır. 25’den az lenf nodu çıkarılan vakalar D1, 25 ve üzeri D2 olarak kabul edilmiştir.

IV. BULGULAR

A. HASTALARIN VE TÜMÖRLERİN GENEL ÖZELLİKLERİNİN DAĞILIMI

Çalışmaya 343 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması kadınlar ve erkekler için benzer olup 64 (+/- 12) anlamlı bir fark yoktur. Yaş aralığı kadınlarda 31 ile 93, erkeklerde 37 ile 89 arasındadır. Hastaların %32,1'i kadın, %67,9'u erkektir. Erkek/Kadın oranı 2.11 olup literatürle uyumludur (Tablo 4.1).

Tablo 4.1 Hastaların Cinsiyete Göre Yaş Dağılımı

	n	%	Ortalama	Std. Dev.	Minimum	Maximum
Kadın	110	32,1	64,36	12,401	37	89
Erkek	233	67,9	64,23	12,259	31	93
Total	343	100	64,27	12,287	31	93

Hastaların yaş gruplarına bakıldığında %73,5'inin 50 – 79 yaş arasında olduğu görülür. Pik dekat 60-69 arasındır. 40 yaş altında mide kanserine pek rastlanılmadığı izlenmektedir (Tablo 4.2).

Tablo 4.2 Hastaların Yaş Grupları

	<40	40-49	50-59	60-69	70-79	≥80	Total
n	5	46	73	93	86	40	343
%	1,5	13,4	21,3	27,1	25,1	11,7	100,0

Tablo 4.3'te görüldüğü gibi tümör yerleşim yerinin dağılımına bakıldığında sosyo-ekonomik açıdan gelişmemiş ülkelerde daha sık rastlanan distal yerleşimli tümörlerin çalışmanın hasta popülasyonunda daha sık olduğu izlenir.

Borrmann tiplerinden fungatif ve diffüz infiltratif tipler en sık karşılaşılan tiplerdir. Tümörlerin yarıdan fazlasının çapı 5 cm'nin üzerindedir.

Mide kanseri, çalışma popülasyonunda nadir olarak erken T evresinde tespit edilmiş olup T4 grupları (T4a ve T4b) hastaların %57'sini teşkil etmektedir. Yaklaşık %28'i T3, geri kalan %15 ise T1 ve T2 evreleridir.

Tümörlerin yaklaşık yarısı kötü differansiye olup, iyi differansiye olanların oranı sadece %7.9'dur.

Lauren histotipi patoloji raporunda sıklıkla belirtilmemiş olup, belirtilenler arasında miks tip az izlenmekte ve diffüz ve intestinal tipler eşit oranda görülmektedir. Tümörlerin %40'ında taşlı yüzük hücre komponentine rastlanmaktadır.

Damar, lenfatik ve sinir invazyonu sırası ile yaklaşık % 40, %60, %60 oranında görülmektedir. Lenfatik invazyondan patoloji raporlarının %20'sinde bahsedildiğini belirtmek gerekir. (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Tümörlerin Genel Özelliklerinin Dağılımı

	n	%		n	%
Yerleşim Yeri			Lauren Tipi		
Üst	77	22,4	Diffüz	92	26,9
Orta	114	33,2	İntestinal	97	28,4
Alt	152	44,3	Miks	2	0,6
Borrmann tipi			Belirtilmemiş	151	44,2
1	35	10,8	TYH Komponenti		
2	118	36,4	Yok	207	60,3
3	69	21,3	Var	136	39,4
4	102	31,5	Müsinöz Komponent		
Tümör çapı			Yok	296	86,3
<3cm	34	9,9	Var	47	13,7
3-5cm	84	24,5	Damar invazyonu		
>5cm	225	65,6	Yok	178	57,2%
T Evresi			Var	133	42,8%
1a	10	2,9	Lenfatik İnvazyon		
1b	12	3,5	Yok	29	38,7%
2	28	8,2	Var	46	61,3%
3	98	28,6	Perinöral İnvazyon		
4a	169	49,3	Yok	146	43,6%
4b	26	7,6	Var	189	56,4%
Grade					
1	24	7,9			
2	130	42,8			
3	150	49,3			

TYH: Taşlı yüzük hücre

B. EVRELEME VE SKORLAMA SİSTEMLERİNİN İNCELENMESİ

Çalışmanın birincil hedefi olan evreleme sistemlerinin gerçeğe en yakınlık açısından karşılaştırılması amacıyla skalaların Kaplan Meier analizleri yapılmış, sürvi ile korelasyonları ve konkordans indeksleri hesaplanmıştır.

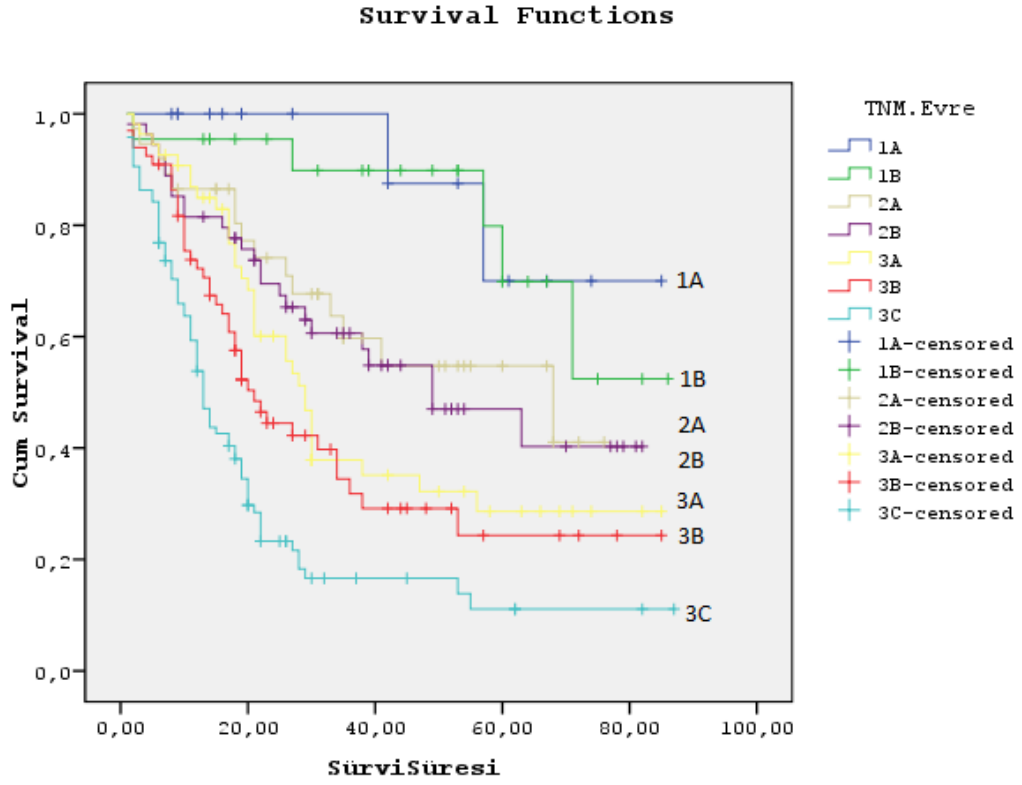
1. TNM Evreleme Sistemi

TNM Evreleme sisteminin Kaplan Meier analizinde gruplar doğru bir sıralama göstermekte olup (Şekil 4.1) gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,0001$) (Tablo 4.4)

Subgruplardan 1A ve 1B grupları arasında bir fark görülmekle beraber istatistiksel açıdan yeterli sayıda hasta yoktur ve sonuç anlamsızdır. Ancak 2. Ve 3. Evre gruplarının subgrupları prognozla örtüşen tutarlı bir sıralama göstermektedir (Şekil 4.1).

Tablo 4.4: TNM Evrelerine göre sürvi süreleri

		n	%	Median Sürvi(Ay)	SS	95% Güven Aralığı		p
						Alt Sınır	Üst Sınır	
Evre								
	1A	15	4.3	.	.	.	.	<0,0001
	1B	22	6.4	.	.	.	.	
	2A	37	10.8	68	24,412	20,152	115,848	
	2B	54	15.7	49	11,694	26,080	71,920	
	3A	54	15.7	29	1,627	25,812	32,188	
	3B	66	19.2	21	2,468	16,163	25,837	
	3C	95	27.7	13	1,004	11,033	14,967	
	Toplam	343	100	28	2,456	23,187	32,813	
SS: Standart Sapma								



Şekil 4.1: TNM Evreleri-Sürvi (Kaplan Meier Analizi)

TNM Evreleme sisteminin konkordans indeksi çalışmamızda 0.688 ($p < 0,0001$) olarak tespit edilmiştir. Grupların sürvi ile olan Spearman korelasyon değeri -0,419 olarak hesap edilmiştir.

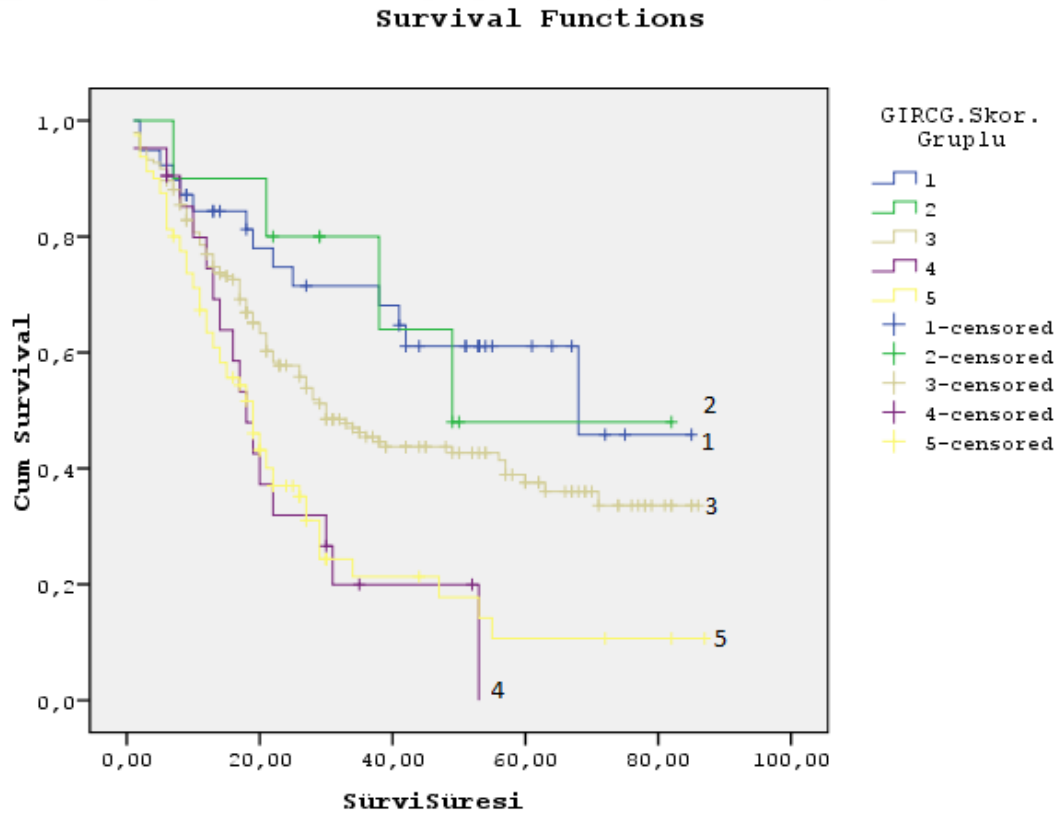
2. GIRCG Skalası

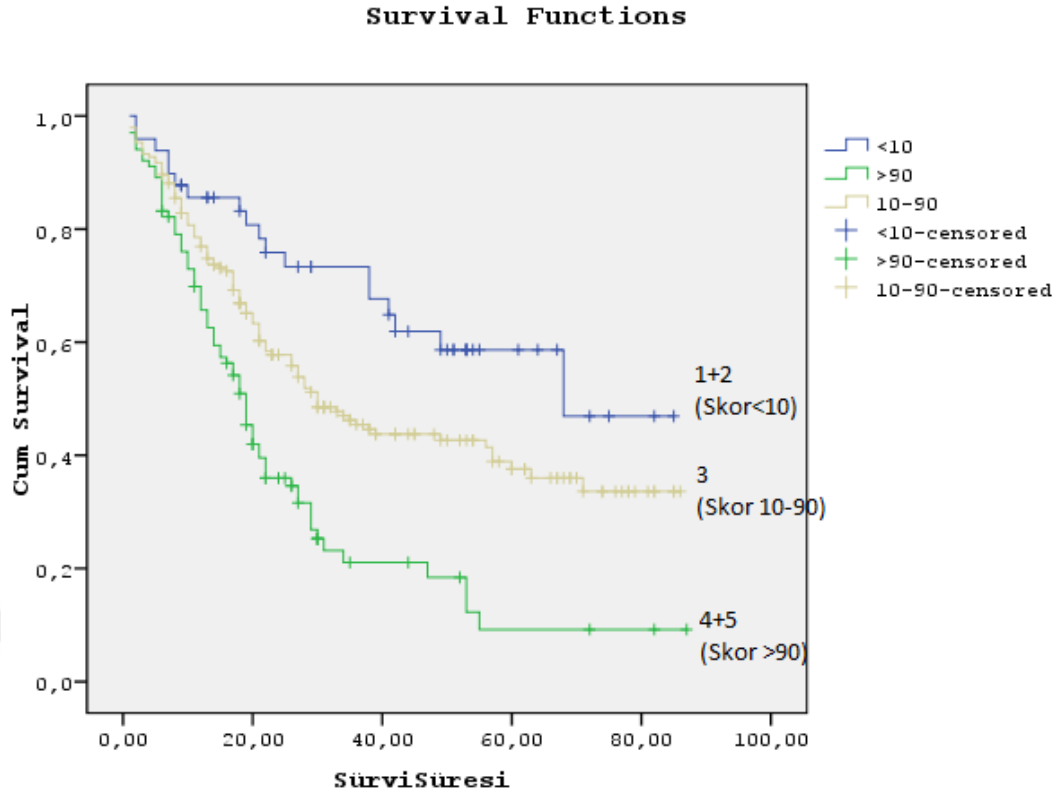
GIRCG skalası esas olarak nüksü tahmin etmede kullanılmak üzere geliştirilmiş olmakla beraber bu çalışmada hem nüks hem de sürvi ile olan ilişkisine bakılmıştır. Sürvi açısından değerlendirildiğinde Kaplan Meier analizinde gruplar anlamlı fark göstermektedir (Tablo 4.5). 1. ve 2. Grup ile 4. ve 5. Grubun iç içe geçmiş olduğu ve bu subgrupların analizinde kendi aralarında anlamlı bir fark olmadığı izlenmiştir (Şekil 4.2). Cut off değeri olarak yalnız 10 ve 90 kullanıldığı takdirde birbirinden anlamlı derecede farklı ve gerçek sürvi ile uyumlu 3 grup elde edilmiştir (Şekil 4.3).

Tablo 4.5: GIRCG Skoru Evrelerine göre sűrvi sűreleri

	n	%	Median Sűrvi(Ay)	SS	95% Gűven Aralığı		p
					Alt Sınır	Ųst Sınır	
Evre							
1	39	11.3	68	.	.	.	<0,0001
2	10	2.9	49	.	.	.	
3	193	56.3	30	4,117	21,932	38,068	
4	21	6.1	18	2,154	13,777	22,223	
5	80	23.3	19	2,279	14,533	23,467	
Toplam	343	100	28	2,456	23,187	32,813	

SS: Standart Sapma

**Şekil 4.2:** GIRCG Skalası Evreleri (5 Evre) -Sűrvi (Kaplan Meier Analizi)



Şekil 4.3: GIRCG Skalası Evreleri (3 Evre)-Sürvi (Kaplan Meier Analizi)

GIRCG Skalası Evreleme sisteminin konkordans indeksi çalışmamızda 0.594 ($p=0,001$) olarak tespit edilmiştir. 3'lü grup (<10; 10-90; >90) kullanılması halinde sürvi ile olan Spearman korelasyon değeri -0,240 olarak hesap edilmiştir.

GIRCG Skalası nüksü tahmin etmedeki tutarlılığı açısından da değerlendirildi. GIRCG skalası evrelerine bakıldığında gruplar arasında nüks açısından fark görülmektedir (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: GIRCG Skalası Evrelerine göre nüks durumu

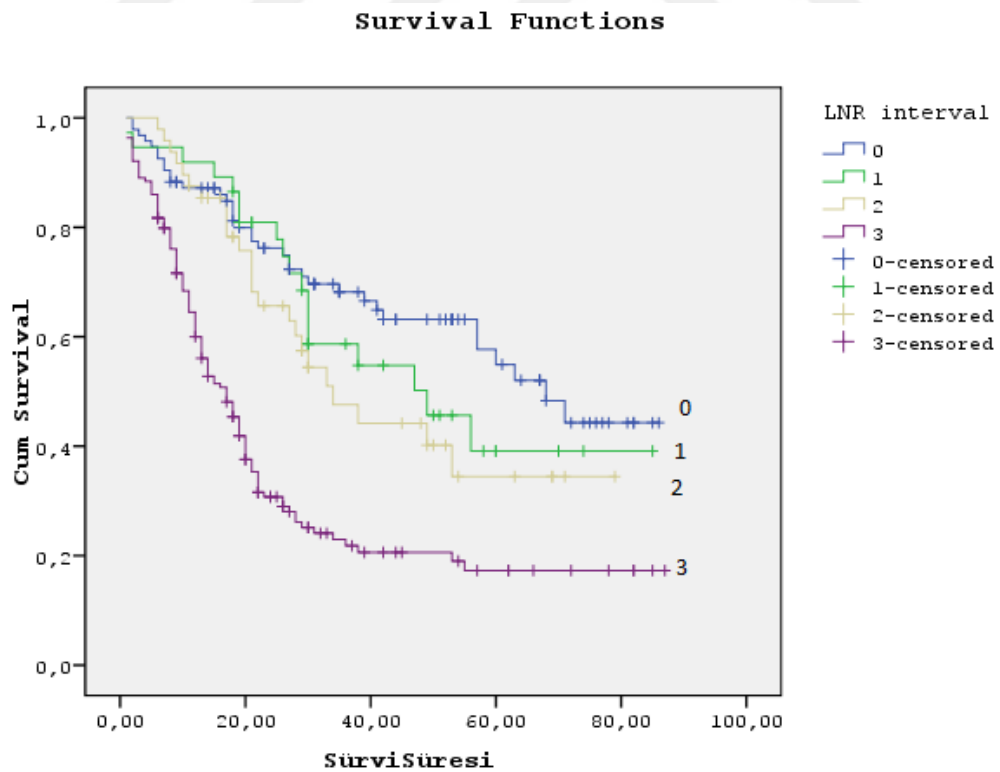
Nüks	GIRCG Skala Evresi			Toplam
	1+2 (Skor<10)	3 (Skor 10-90)	4+5 (Skor >90)	
Yok	6	17	6	29
Var	1	8	7	16
%	16	32	54	
Toplam	7	25	13	45

Skorun <10 olduğu gruptaki 7 hastanın sadece birinde (%16,6), skorun 10 ile 90 arasında olduğu diğer grupta 25 hastanın 8'inde (%32) görülmekte, skorun >90 olduğu son grupta ise 13 hastanın 7'sinde (% 54) nüks izlenmiştir. Bununla beraber bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

3. LNR Evreleme Sistemi (TNM / N Evresi ile karşılaştırmalı olarak)

Tablo 4.7: LNR Evrelerine göre sürvi süreleri

	n	%	Median Sürvi(Ay)	SS	95% Güven Aralığı		P
					Alt Sınır	Üst Sınır	
LNR Evresi							
0	94	27.4	68	7,592	53,120	82,880	<0,0001
1	37	10.8	49	12,552	24,399	73,601	
2	48	13.9	34	5,623	22,979	45,021	
3	164	47.8	17	1,694	13,680	20,320	
Toplam	343	100	28	2,456	23,187	32,813	
SS: Standart Sapma							



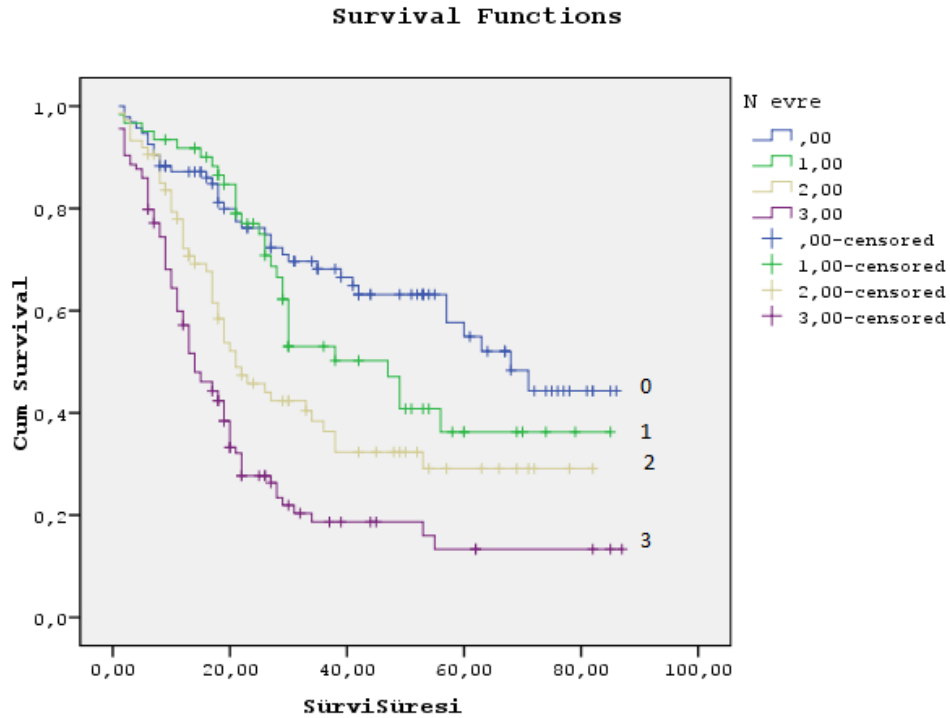
Şekil 4.4: LNR Evreleri - Sürvi (Kaplan Meier Analizi)

Hastalığın LNR Evresi sürvi ile yüksek derecede anlamlı olarak ilişkilidir ($p<0.0001$) (Şekil 4.4). Median sürvi süresi LNR-0 grubunda 68 ay iken, bu süre LNR-3 grubunda 17 aydır (Tablo 4.7). LNR Evreleme sisteminin konkordans indeksi çalışmamızda 0.658 ($p=0,001$) olarak tespit edilmiştir. Sürvi ile olan Spearman korelasyon değeri -0,326 olarak hesap edilmiştir. 94 hasta (%27.4) LNR-0, 37 hasta (%10.8) LNR-1, 48 hasta (%14) LNR-2 ve 164 hasta (%47.8) LNR-3 grubundadır.

N Evresi (nodal tutulum) sürvi ile anlamlı olarak ilişkilidir (Şekil 4.5). Sürvi, ileri N evrelerinde anlamlı olarak kısıdır ($p<0,0001$). 94 hasta N0, 61 hasta N1, 74 hasta N2 ve 114 hasta N3'tür (Tablo 4.8).

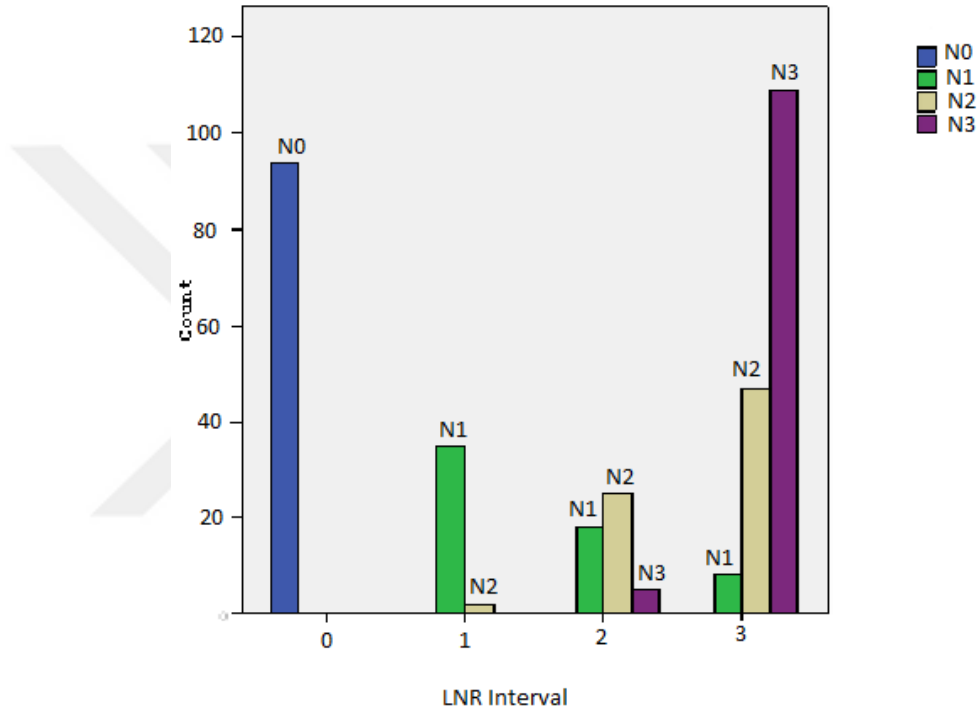
Tablo 4.8: TNM / N Evrelerine göre sürvi süreleri

	N	%	Median Sürvi(Ay)	SS	95% Güven Aralığı		P
					Alt Sınır	Üst Sınır	
TNM / N Evresi							
0	94	27.4	68	7,592	53,120	82,880	<0,0001
1	61	17.8	47	7,008	33,265	60,735	
2	74	21.6	21	3,402	14,333	27,667	
3	114	33.2	14	1,840	10,393	17,607	
Toplam	343	100	28	2,456	23,187	32,813	
SS: Standart Sapma							



Şekil 4.5: TNM / N Evreleri - Sürvi (Kaplan Meier Analizi)

LNR Evresi ile N Evrelerini karşılaştırmak gerekirse; N Evresinde LNR ‘ye göre 65 hasta bir evre, 8 hasta iki evre düşük evrelenmiştir (understaged). 7 hasta bir evre yüksek evrelenmişken (overstaged), 263 hastada evre değişikliği olmamıştır (Şekil 4.6). Toplamda 80 (%23.3) hastanın LNR Evresi TNM sisteminin N evresine göre farklıdır. N2 olup LNR-3 grubuna dahil 47 hastanın sürvisi 24.1 ay olup N3 olan LNR-3 grup hastaninkinden (17.3 ay) uzun olmakla beraber bu fark anlamsızdır ($p=0.177$).



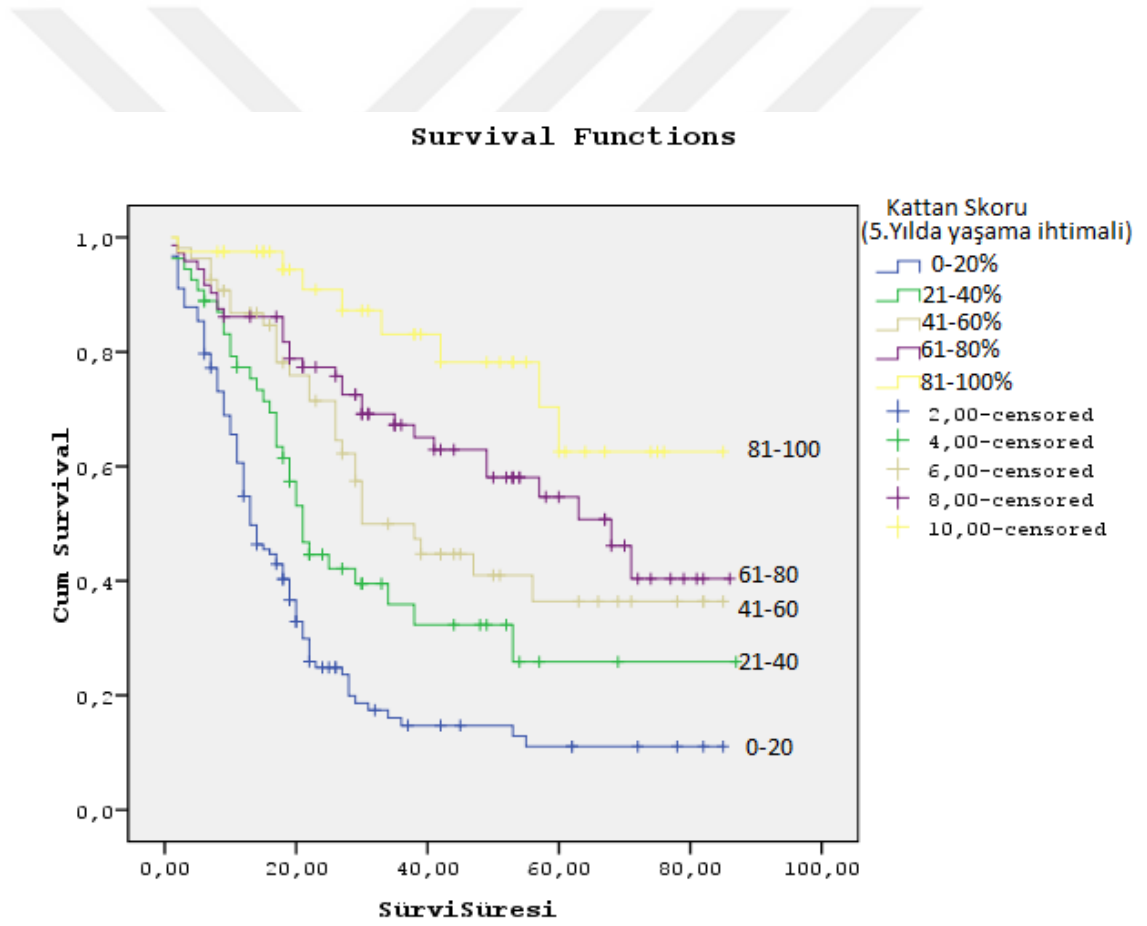
Şekil 4.6: LNR gruplarını oluşturan hastaların TNM / N Evreleri

4. Kattan skalası

Kattan skoru 5. Ve 9. yılda hastanın hayatta kalma şansını verir. Yani diğer sistemlerin aksine elde edilen skorun büyümesi olumludur. Skalanın yaşama şansını en düşük verdiği grupta median sürvi 13 ayken, skorun 60-80 olduğu grupta 68 aya çıkmaktadır. Kattan skalasının 5.yıl sağ kalım oranlarının konkordans indeksi 0.717 ($p=0,001$) olarak, 9.yıl sağ kalım oranlarının konkordans indeksi ise 0.716 olarak hesaplanmıştır. Sürvi ile olan Spearman korelasyon değeri 5.yıl için 0,446; 9.yıl için 0.448’dir.

Tablo 4.9: Kattan Skoru Gruplarına göre sürvi süreleri

	n	%	Median Sürvi(Ay)	SS	95% Güven Aralığı		p
					Alt Sınır	Üst Sınır	
Skor							
0-20	123	35,8	13	1,425	10,206	15,794	<0,0001
21-40	54	15,7	21	1,668	17,731	24,269	
41-60	54	15,7	30	5,919	18,399	41,601	
61-80	72	20,9	68	10,123	48,159	87,841	
81-100	40	11,6	.	.	.	.	
Toplam	343	100	28	2,456	23,187	32,813	
SS: Standart Sapma							

**Şekil 4.7:** Kattan skoru – Sürvi (Kaplan Meier)

C. Mide Kanserli Hastalarda Prognoza Etki Eden Faktörlerin Tespiti

Çalışmanın ikincil amacı olarak mide kanserli hastalarda prognoza etki eden faktörler incelendi (Tablo 4.10).

İncelenmiş olan parametrelerden yaş; gerek gruplandırılmadan, gerek 60 yaş altı ve üstü olarak incelendiğinde sürvi ile anlamlı olarak ilişkilidir (sırası ile $p=0.016$ / $p=0.007$) (Şekil 4.8). 60 yaş üzeri hastalarda diğer gruba göre sürvi ortalama 11 ay daha kısadır.

Uygulanan cerrahi tipi de sürvi ile ilişkili olup ($p=0.004$), total gastrektomi uygulanan hastaların sürvisi daha kısadır. Sadece total ve subtotal gastrektomi karşılaştırıldığında ilişki total gastrektomi aleyhine yine anlamlıdır ($p=0.013$) (Şekil 4.9). Ancak bu Cox regresyon analizinde bağımsız bir parametre olarak görülmemektedir ve total gastrektomi uygulanmasını gerektirecek tümöre bağlı olumsuz faktörler nedeniyle oluşan bir sonuç olduğu düşünülmüştür (Büyük tümör çapı, yaygın tutulum, proksimale yakın yerleşim vb.).

Borrmann tipleri arasında 4. Tip en kötü sürvi gösteren tip olarak tespit edilmiştir ($p=0.012$) (Şekil 4.10).

Tümör çapı ($p<0.0001$) (Şekil 4.11) ve Grade'in ($p<0.0001$) (Şekil 4.12) artmaları sürviyi olumsuz etkiler.

T evresi de sürvi ile anlamlı olarak ilişkilidir ($p<0.0001$) (Şekil 4.13). T1a ve T1b subgruplarına bakıldığında T1a grubunda diğer subgruplardan gruplardan daha kötü bir prognoz göze çarpmakta olup bu durumun toplam 343 hastanın sadece %2.9'unu içeren grubun az sayıdaki popülasyonundan dolayı kaynaklanan bir yetersiz sonuç olduğu düşünülmüştür (Şekil 4.14). Aynı şekilde T1b grubuna bakıldığında Kaplan Meier analizi için yetersiz sayı mevcuttur. Dolayısı ile bu subgrupları ayrı ayrı değil ortak T1 olarak değerlendirmek gerekmektedir.

Lauren histotipi sürvi ile ilişkilidir ($p=0.040$) (Şekil 4.15). Diffüz tutulumda ortalama 33 aya karşılık, intestinal tipte 42 ay sürvi izlenmektedir. Miks özellikteki 2 hasta analiz dışı bırakıldığında bu ilişki daha da anlamlı hale gelmektedir ($p=0.013$).

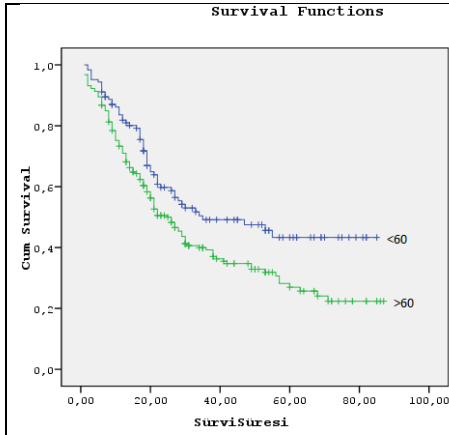
Taşlı yüzük hücre komponenti içeren mide tümörlü hastaların ortanca sürvi değeri istatistiksel olarak anlamlı şekilde (yaklaşık 11 ay) daha kısadır ($p=0.007$) (Şekil 4.16). Damar invazyonu ($p<0,0001$) ve perinöral invazyon ($p<0,0001$) sürvi ile negatif ilişkili olarak tespit edilmiş olup (Şekil 4.17 ve 4.18), lenfatik invazyon için Kaplan-Meier analizinde (Şekil 4.19) bir fark izlense de bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Cinsiyet, tümörün yerleşim yeri, lenfadenektominin kapsamı (<25 lenf nodu, >25 lenf nodu) ve müsinöz komponent varlığı ile sürvi arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir.

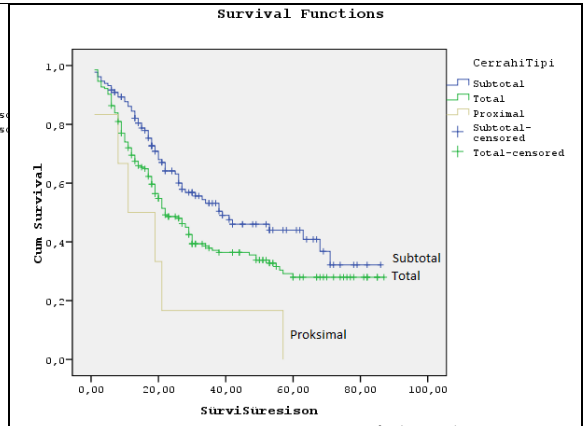
Tablo 4.10: Hasta ve tümör özelliklerine göre sürvi süreleri ve p değerleri

		n	%	Median	SS	95% Güven Aralığı		p
				Sürvi(Ay)		Alt Sınır	Üst Sınır	
Yaş								
	<60	124	36,1	35	11,354	12,745	57,255	0,007
	>60	219	63,9	25	2,480	20,139	29,861	
Cinsiyet								
	K	110	32,1	30	4,563	21,056	38,944	0,798
	E	233	67,9	27	2,776	21,559	32,441	
Cerrahi Tipi								
	Proksimal	6	1,8	11	6,736	1,000	24,203	0,004
	Subtotal	132	38,5	39	9,543	20,295	57,705	
	Total	205	59,7	22	2,833	16,447	27,553	
Lenfadenektomi								
	<25	255	74,3	29	4,091	20,981	37,019	0,394
	>25	88	25,7	25	4,967	15,265	34,735	
Yerleşim Yeri								
	Üst	77	22,4	27	3,508	20,125	33,875	0,299
	Orta	114	33,2	22	3,127	15,870	28,130	
	Alt	152	44,3	30	5,265	19,681	40,319	

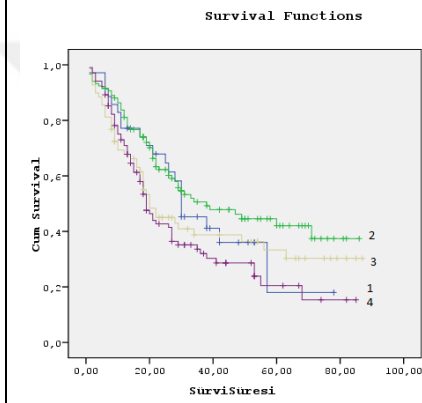
Borrmann Tipi								
	1	35	10,8	30	5,157	19,891	40,109	0,012
	2	118	36,4	38	9,097	20,170	55,830	
	3	69	21,3	20	5,176	9,855	30,145	
	4	102	31,5	19	1,481	16,097	21,903	
Tümör Çapı								
	<5cm	118	36,4	56	11,620	33,225	78,775	<0,0001
	>5cm	225	63,6	21	2,353	16,388	25,612	
Grade								
	1	24	7,9	.	.	.	.	<0,0001
	2	130	42,8	29	1,914	25,248	32,752	
	3	150	49,3	21	1,696	17,676	24,324	
T Evresi								
	1a	10	2,9	57	12,247	32,995	81,005	<0,0001
	1b	12	3,5	.	.	.	.	
	2	28	8,2	71	.	.	.	
	3	98	28,6	31	4,929	21,340	40,660	
	4a	169	49,3	22	2,429	17,238	26,762	
	4b	26	7,6	12	1,159	9,728	14,272	
Lauren Tipi								
	Diffüz	92	26,9	18	1,127	15,791	20,209	0,04
	İntestinal	97	28,4	30	8,436	13,466	46,534	
	Miks	2	0,6	14	.	.	.	
TYH Komponenti								
	Yok	207	60,3	30	8,344	13,646	46,354	0,007
	Var	136	39,4	19	1,795	15,481	22,519	
Müsinöz Komp.								
	Yok	296	86,3	27	2,325	22,443	31,557	0,079
	Var	47	13,7	49	14,633	20,320	77,680	
Damar invazyonu								
	Yok	178	57,2	41	9,214	22,942	59,058	<0,0001
	Var	133	42,8	19	1,653	15,760	22,240	
Lenfatik İnvazyon								
	Yok	29	38,7	21	6,601	8,063	33,937	0,159
	Var	46	61,3	20	4,945	10,309	29,691	
Perinöral İnv.								
	Yok	146	43,6	53	9,197	34,975	71,025	<0,0001
	Var	189	56,4	20	1,321	17,411	22,589	



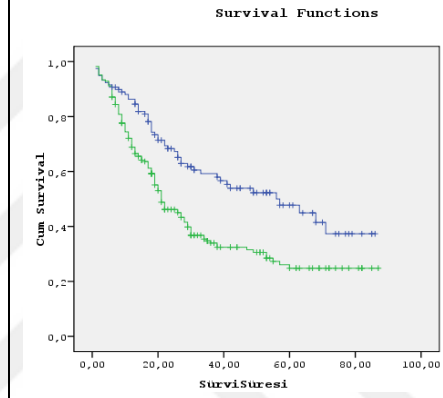
Şekil 4.8: Yaş-Sürvi (KM)



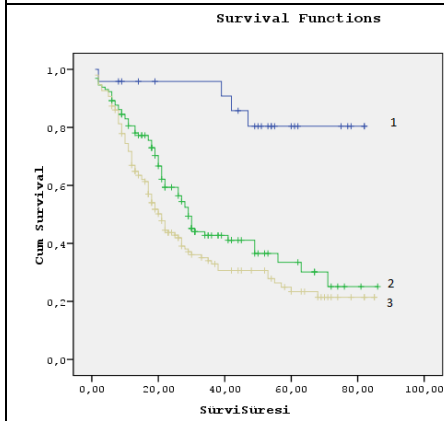
Şekil 4.9: Cerrahi tipi-Sürvi (KM)



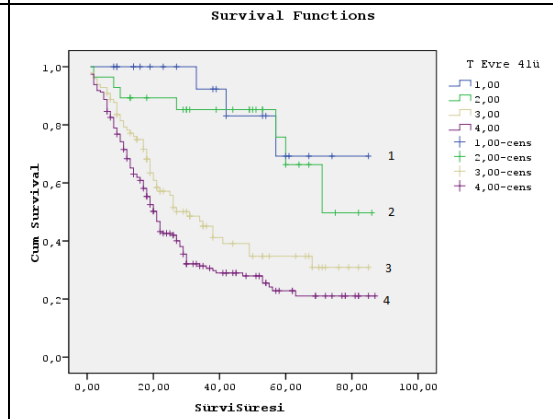
Şekil 4.10: Borrmann tipi-Sürvi (KM)



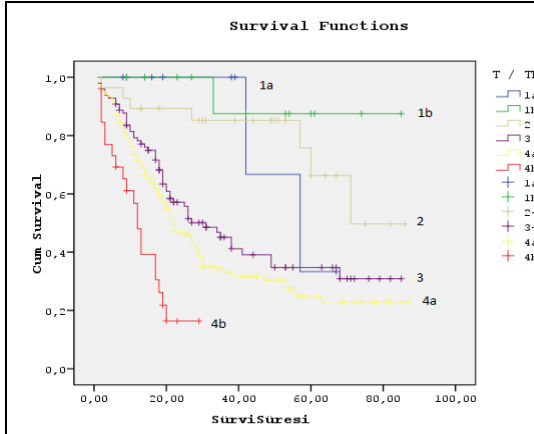
Şekil 4.11: Tümör çapı-Sürvi (KM)



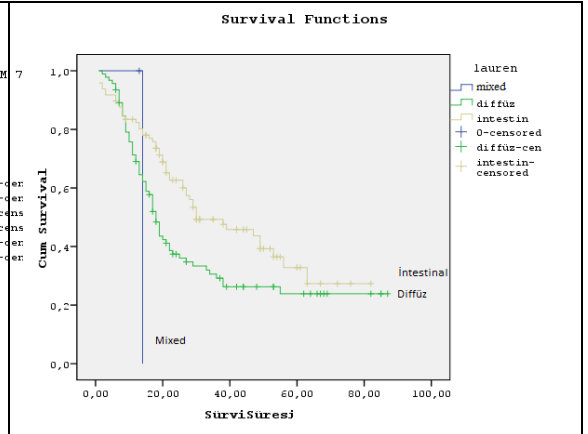
Şekil 4.12: Grade-Sürvi (KM)



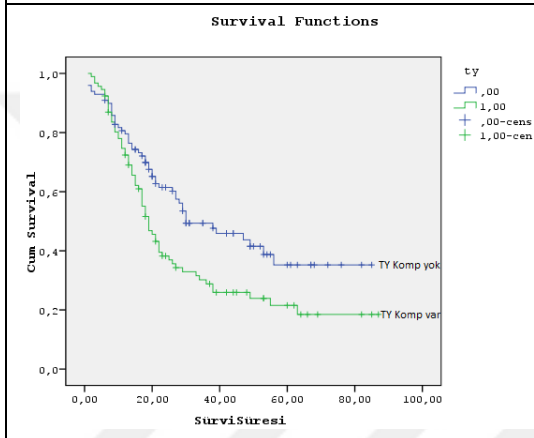
Şekil 4.13: T Evresi detaysız-Sürvi (KM)



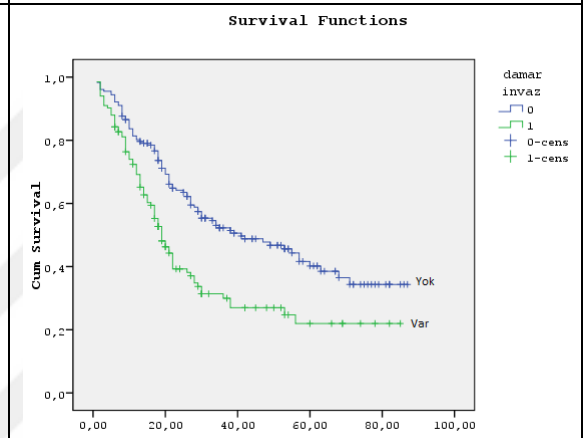
Şekil 4.14:T Evresi detaylı-Sürvi (KM)



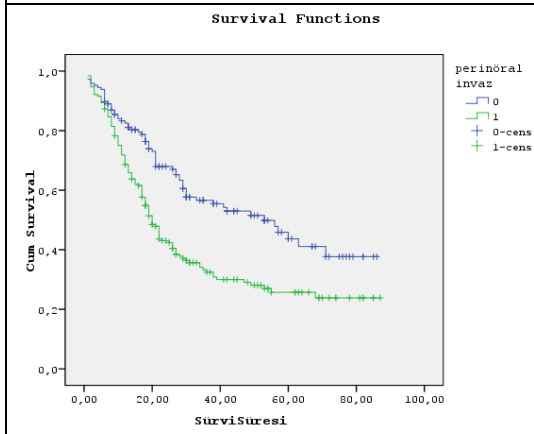
Şekil 4.15: Lauren-Sürvi (KM)



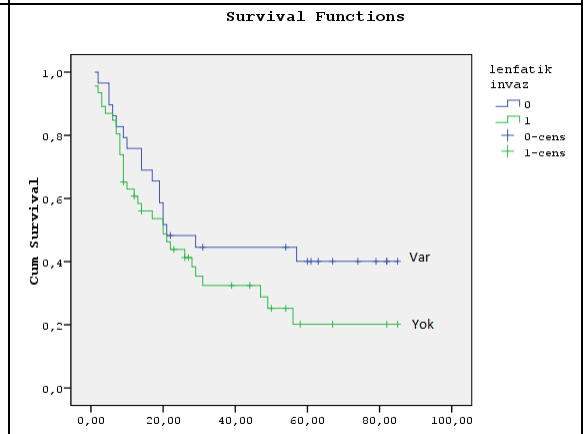
Şekil 4.16: TYH Komponenti-Sürvi (KM)



Şekil 4.17: Damar İnv.-Sürvi (KM)



Şekil 4.18: Perinöral İnv.-Sürvi (KM)



Şekil 4.19: Lenfatik İnv.-Sürvi (KM)

TNM Evresi ($p < 0.0001$), LNR Evresi ($p < 0.0001$), GIRCG Skala skoru, Kattan skala skoru ve N evresi ($p < 0.0001$), sürvi ile yüksek derecede anlamlı olarak ilişkili olup önceki bölümde tartışılmıştır.

V. TARTIŞMA

A. EVRELEME/SKORLAMA SİSTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

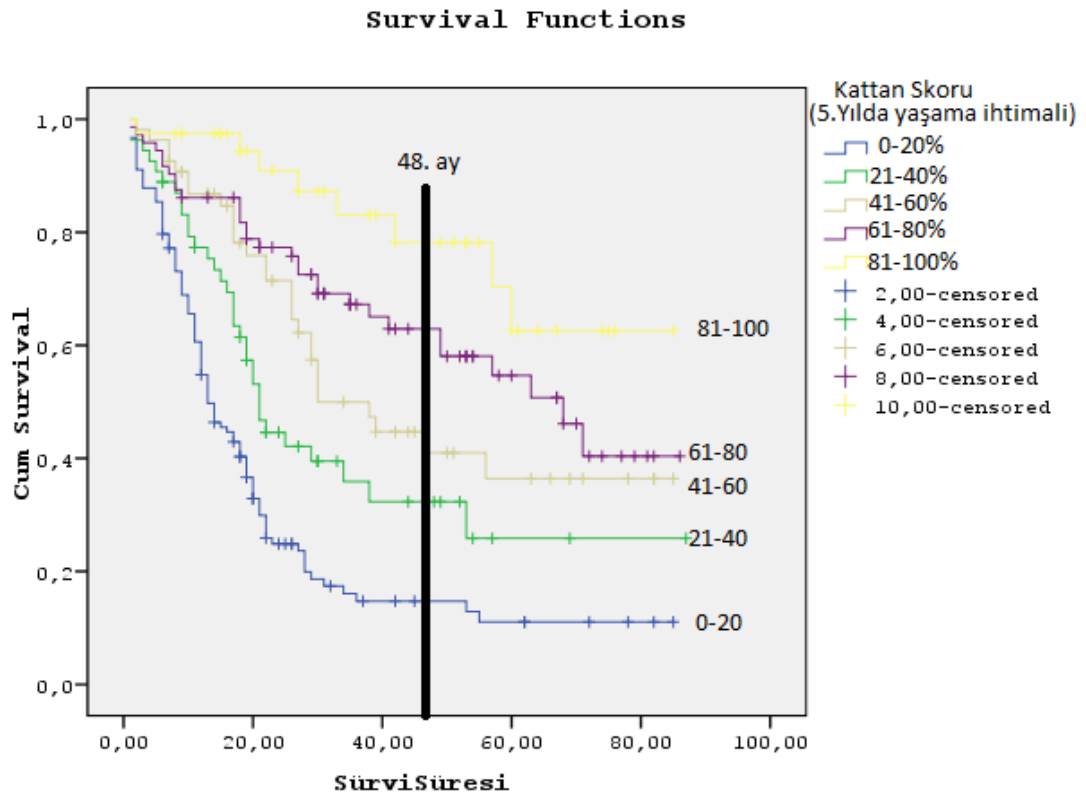
Bu çalışmada mide kanserli hastalarda nüks ve sürviyi değerlendirmek amacıyla kullanılan evreleme sistemleri karşılaştırılarak gerçeğe en yakın tahminde bulunan sistem tespit edilmiştir. Karşılaştırılan dört prognostik sistemin konkordans değerleri ve sürvi ile olan korelasyon değerleri aşağıda verilmiştir (Tablo 5.1).

Tablo 5.1: Evreleme/Skorlama Sistemlerinin Konkordans ve Korelasyon Değerleri

	Konkordans indeks	p	Korelasyon
TNM Evre	0.688	0.001	-0.419
GIRCG Skalası	0.594	0.001	-0.240
LNR Evre	0.658	0.001	-0.326
Kattan Skalası	0.717	0.001	0.446

Çalışmada Kattan skalasının konkordans değeri 0.717, korelasyon değeri (sürvi ile) 0.446 olarak bulunmuş olup bunlar TNM'nin değerlerinden (0.688 ve -0.419) daha yüksektir. Bu sonuçlara dayanarak Kattan Skalası gerek konkordans indeksi gerekse korelasyon göz önüne alındığında evreleme sistemleri arasında gerçek sürvi ile en uyumlu prognoz tahmininde bulunan sistemdir.

Kattan'ın⁽¹¹⁾ skalasını yayınlandığı orijinal makalede skalanın konkordans değeri 0.8; TNM'nin konkordans değeri 0,77 olarak verilmiştir. Arada çok büyük bir fark olmamakla beraber bu yöntem ile TNM evreleme sistemindeki grup içi farklılıkların önüne geçildiği öne sürülmekte ve bu sistemin avantajlı olduğu belirtilmektedir. Örneğin TNM sisteminde Evre II olarak sınıflanan grup bu skalaya göre incelendiğinde hastaların sürvi ihtimali değerleri 0.09 ila 0.90 gibi çok geniş bir yelpazede yer almaktadır. Oysaki sadece TNM evresi kullanıldığında tüm bu hastalar aynı tedaviyi alacaklardır. Bu sonuçlara göre yazarlar sadece TNM kullanılmasının en hafif ifade ile yetersiz olduğunu belirtmektedirler⁽¹¹⁾.



Şekil 5.1: Kattan skoru – Sürvi (Kaplan Meier)

Skalanın verdiği 5.yıl (60. ay) hayatta kalma şansına ait skorlar gerçek sürvi grafiğinin 4.yılı (48. ay) ile tama yakın oranda uyumlu olduğu göze çarpmaktadır. Örneğin 5.yıl yaşama ihtimali %0-20 arasında verilen gruptan 4.yıl sonunda %15 hasta hayatta kalmıştır. %21-40 grubundan yine 4.yıl sonunda %35 hasta, %41-60 grubundan %45 hasta, %61-80 yaşama ihtimali verilen gruptan %65 hasta ve son olarak %80-100 yaşama ihtimali olan gruptan 4.yıl sonunda %80 hasta hayatta

kalmıştır. Buna göre skalanın 5.yıl için verdiği değerlerin bu çalışmanın hasta popülasyonunda 4. yıl yaşama şansı ile tama yakın uyumlu olduğu söylenebilir.

Kattan skalasını gerçek sürviler ile tutarlılık anlamında Tümör-Nod-Metastaz Evreleme sistemi izlemektedir.

Son on yılda pozitif lenf nodu sayısının total lenf nodu sayısına oranının prognostik rolü olduğunu gösteren ve nodal evreleme için bir alternatif teşkil edebileceğini öneren⁽¹³⁾ çalışmalar mevcuttur. Evre kayması fenomeni ve bazen yetersiz lenf diseksiyonu yapılma nedenleri ile sadece pozitif lenf nodu sayısına dayalı bir nodal evrelemenin yanlış olabileceği savunulmaktadır. LNR değerinin evre kaymasını azaltan bir yöntem olduğu savunulur. TNM sistemi ile doğru bir nodal evreleme için en az 15 lenf nodunun çıkarılması önerilse de^(80,81), LNR değerinin 15’den az lenf nodu çıkarılan vakalarda da prognostik değerinin olduğu gösterilmiştir⁽⁸⁹⁾. Lenf nodu oranının TNM Evrelemesinde N değeri yerine bir alternatif teşkil edebileceğini öneren⁽¹³⁾ çalışmalar mevcuttur ve ileride TNM sistemi yerine TRM (Tumor-Ratio-Metastasis) sisteminin kullanılacağı öngörülebilir^(96,97). Ancak LNR nodal evrelemede N’den üstün olsa bile bu çalışmanın sonucuna göre tek başına genel evreleme amaçlı kullanıldığında Kattan Skalası ve Tümör-Nod-Metastaz evreleme sisteminden üstün değildir.

GIRCG skalasının asıl amacı ve kullanım yeri sürviyi değil nüksü tahmin etmektir. Bu çalışmada hem nüks hem de sürvi ile muhtemel ilişkisi araştırılmıştır. Ancak sürviyi değerlendirmede bu çalışmadaki en az etkin yöntemdir. Buna karşılık nüksü değerlendirmede etkin görülmekle beraber istatistiksel olarak anlamlı sonuç verecek hasta sayısı mevcut değildir. Çalışmaya katılan 343 hastanın sadece 45’inde nüks olup olmadığı kesin olarak bilinmektedir. Geri kalan 298 hastada nüks durumu hakkında bilgi yoktur veya yetersizdir. Nüks durumu bilinen hasta sayısı daha fazla olsaydı gruplar arasında görülen farkın istatistiksel olarak da anlamlı olabileceği düşünülmektedir.

B. PROGNOTİK ÖNEME SAHİP FAKTÖRLER

Tezin ikincil hedefi olan prognostik etkisi olabilecek parametrelerin analizinde ise; yaş, uygulanan cerrahi işlemin tipi, Borrmann tipi, tümör çapı, grade, T Evresi, Lauren histotipi, tümörde taşlı yüzük hücre komponenti olması, damar ve perinöral invazyon genel sürvi ile anlamlı ölçüde ilişkili olarak bulunmuştur.

Bu çalışmada da olduğu gibi prognozun yaştan olumsuz yönde etkilendiği bilinmektedir⁽²¹⁷⁾.

Tümör çapının bağımsız bir prognostik faktör olduğunu belirten yayınlar^(44,46) olduğu gibi olmadığını belirten yayınlar da⁽⁴⁵⁾ vardır. Bu çalışmada tümör çapının sürvi ile ilişkili olduğu görülmüştür.

Total gastrektominin Kaplan Meier analizinde sürviye olumsuz etkisi olduğu izlenmekle beraber ancak Cox regresyon analizinde bu sonuç bağımsız parametre olarak görülmemektedir.

600'den fazla hastanın karşılaştırıldığı İtalyan kaynaklı büyük çaplı bir çalışmada⁽²¹⁵⁾ total ve subtotal gastrektomi arasında anlamlı bir sürvi farkı izlenmemiştir. Bu çalışmada total gastrektominin uzun dönemde sürviyi anlamlı ölçüde olumsuz etkileyen bir faktör olarak görülmesi iki farklı sebebe bağlı olabilir. 1- Total gastrektomi gerektirecek büyük tümör çapı, diffüz tutulum, proksimal yerleşim vb nedenler ile total gastrektomi yapılmış olması (Confounding), 2-Total gastrektomiye bağlı ek cerrahi sorunlar (splenektomi veya distal pankreatektomi uygulanması) ve uzun dönem beslenme sorunları.

Borrmann tip 4'ün kötü prognostik faktör olduğu bilinmektedir⁽²¹⁶⁾. Bu çalışmada da tip 4 kötü prognoz ile ilişkilidir.

Differansiasyon derecesi bağımsız bir prognostik faktördür⁽⁵¹⁾ ve taşlı yüzük hücreli kanserler kötü differansiye kanserler olarak sınıflandırılır⁽⁵²⁾. Diffüz Lauren histotipi

de kötü prognostik faktördür⁽¹⁶⁾. Bu çalışmada her üç parametrenin de anlamlı olarak sürviyi olumsuz etkilediği görülmüştür.

İnvazyon derinliğinin bu çalışmada olduğu gibi birçok çalışmada prognozu etkilediği gösterilmiştir^(45,48,53,54,55). Bu öneme binaen bu parametre TNM evrelemesinde “T” grubunu teşkil eder.

Vasküler invazyonun literatür ile uyumlu olarak sürviyi olumsuz yönde etkilediği tespit edilmiştir.⁽²¹⁴⁾ Perinöral invazyonun ise prognostik değeri için farklı sonuçlar veren yayınlar olsa da bir konsensüs oluşmamıştır. Türk yazarların yayınladığı uluslararası bir yayında sürviyi olumsuz etkilediği belirtilmiştir⁽²¹⁸⁾. Bu çalışmada sürvi ile ilişkisi anlamlıdır ve olumsuz yönde etkiler.

Cinsiyet, tümörün yerleşim yeri, lenfadenektominin kapsamı (<25 lenf nodu, >25 lenf nodu), lenfatik invazyon ve müsinöz komponent varlığı ile sürvi arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir.

Literatürde erkek cinsiyetin kardiyak kanseri için risk faktörü olduğu ve proksimal tümörlerin daha kötü prognozlu olduğu belirtilir^(27-30, 43-45) ancak bu çalışmada cinsiyet ve tümör lokalizasyonu ile sürvi arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.

Nodal tutulumun mide kanserinde en önemli prognostik faktörlerden biridir ve lenfatik invazyon prognozu kötü yönde etkileyen bir faktördür⁽²¹³⁾. Buna rağmen lenfatik invazyonun bu çalışmada prognoz ile ilişkisinin anlamlı seviyeye ulaşmamış olması bu parametrenin patoloji raporlarının sadece %20'sinde bahsedilmiş olması sebebi ile istatistiksel olarak sayının yetersiz kalmış olmasına bağlanmıştır.

VI. SONUÇ

Bu çalışmanın sonuçlarına göre mide kanserli hastalarda gerçek sürvi sürelerine en uyumlu prognoz tahmininde bulunan sistem Kattan Prognostik Skalasıdır. Prognoz açısından gerçek sürvi ile tutarlılığı Tümör-Nod-Metastaz evresinden daha yüksektir. Günümüzde tedavi planlamada esas olarak Tümör-Nod-Metastaz evresi kullanılıyor olmakla beraber aynı evredeki hastalar arasında bile prognoz büyük farklılık gösterebilir. Hastalığın prognozunun daha doğru tahmin edilebilmesi hastaya doğru bilgi verilmesinde, adjuvan tedavi uygulama kararının alınmasında ve takip şemasının belirlenmesinde faydalı olabilir. Kattan skorlama sistemini Tümör-Nod-Metastaz sistemine alternatif olarak görmekten çok, TNM'yi tamamlayıcı ve kombine kullanmak faydalı olacaktır. Örneğin tedavi planlamasında arada kalınan hastalarda Kattan skorunu hesap etmek karar vermede yardımcı olabilir.

Her yeni edisyonda aldığı eleştirilere rağmen TNM evreleme sistemi sürvi ile uyum açısından Kattan Skalası hariç çalışmadaki diğer sistemlerden daha etkindir.

Metastatik Lenf Nodu Oranının, yetersiz lenf nodu disseksiyonu (<15) durumunda bile, Tümör-Nod-Metastaz Sisteminin “N evresinden” üstünlüğünü savunan yayınlar mevcuttur. Ayrıca hastaların yanlış düşük evrelenmesini (understaging) önler. Ancak bu çalışmanın sonuçlarına göre, Metastatik Lenf Nodu Oranı tek başına evreleme amaçlı kullanıldığında Tümör Nod Metastaz Sisteminin “Evrelerinden” üstün değildir.

İtalyan GIRCG skalası sürviyi tahmin etmede uygun bir yöntem değildir. Nüksü tahmin etmede ise etkin görünmekle beraber istatistiksel olarak anlamlı sonuç alınabilecek yeterli hasta sayısı olan çalışmalarla analiz edilmesi gerekir.

Taranan parametrelerin analizinde ise; yaşı, uygulanan cerrahi işlemin tipi, Borrmann tipi, tümör çapı, grade, T Evresi, Lauren histotipi, tümörde taşlı yüzük hücre komponenti olması, damar ve perinöral invazyon genel sürvi ile anlamlı ölçüde ilişkili olarak bulunmuştur.

Cinsiyet, tümörün yerleşim yeri, lenfadenektominin kapsamı, lenfatik invazyon ve müsinöz komponent varlığı ile sürvi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.



KAYNAKLAR

1. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of Cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2137-2150.
2. Roder DM. The epidemiology of gastric cancer. *Gastric Cancer* 2002; 5 (suppl 1): 5-11.
3. Devesa SS, Fraumeni JF Jr. The rising incidence of gastric cardia cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 747–749.
4. Brown LM, Devesa SS. Epidemiologic trends in esophageal and gastric cancer in the United States. *Surg Oncol Clin N Am* 2002; 11: 235–256.
5. Tredaniel J, Boffetta P, Buiatti E et al. Tobacco smoking and gastric cancer: review and meta-analysis. *Int J Cancer* 1997; 72: 565–573.
6. Kelley JR, Duggan JM. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *J Clin Epidemiol* 2003; 56: 1–9.
7. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver.3). *Gastric Cancer* 2011; 14: 113-23.
8. Mitsuru Sasako et al. Five-Year Outcomes of a Randomized Phase III Trial Comparing Adjuvant Chemotherapy With S- I Versus Surgery Alone in Stage II or III Gastric Cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1-8
9. Mitchell L. Diagnosis and Staging of Gastric Cancer. *Am. Cancer Soc.* 2002
10. Isobe Y, Nashimoto A, Akazawa K, et al. Gastric cancer treatment in Japan: 2008 annual report of the JGCA nationwide registry. *Gastric Cancer, Surgical Oncology Clinics of North America* 2012; 1: 71-77
11. Kattan et al. Postoperative nomogram for disease specific survival after an R0 resection for gastric carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*; 2003; 21(19): 3647-3650
12. Novotny AR, Schuhmacher C. et al. Predicting individual survival after gastric cancer resection. Validation of a U. S. – derived nomogram at a single high – volume center in Europe. *Ann Surg* 2006; 243(1): 74-81.
13. Persiani R. et al. Metastatic lymph node ratio: A new staging system for gastric cancer. *World J Surg* 2009; 33: 2106-2111.

14. Ferlay J., Shin HR., Bray F. et al. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase 2010; No. 10.
15. E. Van Cutsem, M. Dicato, R. Geva et al. The diagnosis and management of gastric cancer: expert discussion and recommendations from the 12th ESMO/World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2010. *Ann Oncol.* 2011; 22 (Supp 5); 1-9
16. Elsevier Online Database (2012) Gastric cancer : Clinical Care.
17. Göçmen E, Kocaoğlu H. Mide kanseri epidemiyolojisi. *T Klin J Surg* 2000; 5: 161-2.
18. Parkin DM. Epidemiology of cancer: global patterns and trends. *Toxicology Letters* 1998; 102: 227-34.
19. Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1995; 333: 32-41.
20. Anderson WF, Camargo MC, Fraumeni JF, Jr et al. Age-specific trends in incidence of noncardia gastric cancer in US adults. *JAMA* 2010; 303: 1723–1728.
21. Kang KJ, Lee JH. Characteristics of Gastric Cancer in Korea - with an emphasis on the increase of the Early Gastric Cancer (EGC). *J Korean Med Assoc* 2010; 53: 283-289
22. Moore MA, Eser S, Igisinov N et al. Cancer epidemiology and control in north-western and central Asia - past, present and future. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2010; 11: 17-31
23. Kaneko S, Yoshimura T. Time trend analysis of gastric cancer incidence in Japan by histological types, 1975- 1989. *Brit J Cancer* 2001; 84:400-405
24. Wu H, Rusiecki JA, Zhu K et al. Stomach carcinoma incidence patterns in the United States by histologic type and anatomic site. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 1945-1952
25. Hansen S, Wiig JN, Giercksky KE, Tretli S. Esophageal and gastric carcinoma in Norway 1958-1992: incidence time trend variability according to morphological subtypes and organ subsites. *Int J Cancer* 1997; 71:340-344
26. Dassen AE, Lemmens VEPP, van de Poll-Franse LV et al. Trends in incidence, treatment and survival of gastric adenocarcinoma between 1990 and 2007: a population- based study in the Netherlands. *Eur J Cancer* 2010; 46: 1101-1110

27. Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med* 2005; 143: 199–211.
28. Whiteman DC, Sadeghi S, Pandeya N et al. Combined effects of obesity, acid reflux and smoking on the risk of adenocarcinomas of the oesophagus. *Gut* 2008; 57: 173–180.
29. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF Jr. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 1998; 83: 2049–2053.
30. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340: 825–831.
31. Blaser MJ. Hypothesis: the changing relationships of *Helicobacter pylori* and humans: implications for health and disease. *J Infect Dis* 1999; 179: 1523–1530.
32. Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1995; 333: 32–41.
33. T. Waddell, M. Verheij, W. Allum, D. Cunningham, A. Cervantes & D. Arnold. Gastric cancer: ESMO–ESSO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013; 24(Supp6): 57–63.
34. Leung WK, Sung JJ. Review article: Intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 161:209-216
35. Zhang C, Yamada N, Wu YL, et al. *Helicobacter pylori* infection, glandular atrophy and intestinal metaplasia in superficial gastritis, gastric erosion, erosive gastritis, gastric ulcer and early gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2005; 14: 11: 791-6.
36. Kokkola A, Sjoblom SM, Haapiainen R, et al: The risk of gastric carcinoma and carcinoid tumors in patients with pernicious anaemia: A prospective follow-up study. *Scand J gastroenterol* 1998; 33: 88-92.
37. Lee J., Soung Y., Kim H., Park W., Kim S., et al. BRAF and KRAS mutations in stomach cancer. *Oncogene* 2003; 22: 6942–6945.
38. Mammano E., Belluco C., Sciro M., Mencarelli R., Agostini M., Michelotto M., et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR): mutational and protein

- expression analysis in gastric cancer. *Anticancer Res* 2006; 26(5A): 3547–3550.
39. Herbst R. Review of epidermal growth factor receptor biology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004; 59(2 Suppl.): 21–26.
 40. Browne B., O'Brien N., Duffy M., Crown J., O'Donovan N. HER-2 signaling and inhibition in breast cancer. *Curr Cancer Drug Targets* 2009; 9: 419–438.
 41. Galizia G., Lieto E., Orditura M., Castellano P., Mura A., Imperatore V., et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) expression is associated with a worse prognosis in gastric cancer patients undergoing curative surgery. *World J Surg* 2007; 31: 1458–1468.
 42. Marco R Novelli. Dataset for the histopathological reporting of gastric carcinoma (2nd edition) 2007.
 43. Kajiyama Y, Tsurumaru M, Udagawa H et al. Prognostic factors in adenocarcinoma of the gastric cardia: pathologic stage analysis and multivariate regression analysis. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2015-2021.
 44. Pinto-De-Sousa J, David L, Seixas M, Pimenta A. Clinicopathologic profiles and prognosis of gastric carcinomas from the cardia, fundus/body and antrum. *Dig Surg* 2001; 18: 102–110.
 45. Yokota T, Ishiyama S, Saito T, Teshima S, Yamada Y, Iwamoto K et al. Is tumor size a prognostic indicator for gastric carcinoma? *Anticancer Res* 2002; 22: 3673–3677.
 46. Yokota T, Kunii Y, Teshima S, Yamada Y, Saito T, Takahashi M et al. Significant prognostic factors in patients with node-negative gastric cancer. *Int Surg* 1999; 84: 331–336.
 47. Borrmann R, Geschwülste des Magens und Duodenums. *Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie. Verdauungsschlauch* 1926; 4(1): 812-1054
 48. Yokota T, Ishiyama S, Saito T, Teshima S, Narushima Y, Murata K et al. Lymph node metastasis as a significant prognostic factor in gastric cancer: a multiple logistic regression analysis. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 380–384.
 49. Japanese Gastric Cancer Association: Japanese classification of gastric carcinoma, 2nd English edition. *Gastric Cancer* 1998; 1: 10-24

50. Roy P, Piard F, Dusserre-Guion L, Martin L, Michiels-Marzais D, Faivre J. Prognostic comparison of the pathological classifications of gastric cancer: a population-based study. *Histopathology* 1998; 33: 304–310.
51. Adachi Y, Yasuda K, Inomata M, Sato K, Shiraishi N, Kitano S. Pathology and prognosis of gastric carcinoma: well versus poorly differentiated type. *Cancer* 2000; 89: 1418–1424.
52. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer* 2011 14: 101–112
53. Okada M, Kojima S, Murakami M, Fuchigami T, Yao T, Omae T et al. Human gastric carcinoma: prognosis in relation to macroscopic and microscopic features of the primary tumor. *J Natl Cancer Inst* 1983; 71: 275–279.
54. Baba H, Korenaga D, Okamura T, Saito A, Sugimachi K. Prognostic factors in gastric cancer with serosal invasion. Univariate and multivariate analyses. *Arch Surg* 1989; 124: 1061–1064.
55. Tsujinaka T, Shiozaki H, Yano M, Kikkawa N, Takami M, Monden M. Prognostic factors for recurrence in stage II and III gastric cancer patients receiving a curative resection and postoperative adjuvant chemotherapy. *Oncol Rep* 2001; 8: 33–38.
56. Roukos DH, Lorenz M, Karakostas K, Paraschou P, Batsis C, Kappas AM. Pathological serosa and node-based classification accurately predicts gastric cancer recurrence risk and outcome, and determines potential and limitation of a Japanese-style extensive surgery for Western patients: a prospective with quality control 10-year follow-up study. *Br J Cancer* 2001; 84: 1602–1609.
57. Cunningham D, Jost LM, Purkalne G, Oliveira J; ESMO Guidelines Task Force. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of gastric cancer. *Ann Oncol* 2005; 16: 22–23.
58. Dexter SP, Sue-Ling H, McMahon MJ, Quirke P, Mapstone N, Martin IG. Circumferential resection margin involvement: an independent predictor of survival following surgery for oesophageal cancer. *Gut* 2001; 48: 667–670.
59. Ikeguchi M, Oka S, Gomyo Y, Tsujitani S, Maeta M, Kaibara N. Prognostic benefit of extended radical lymphadenectomy for patients with gastric cancer. *Anticancer Res* 2000; 20: 1285–1289.

60. Kodera Y, Schwarz RE, Nakao A. Extended lymph node dissection in gastric carcinoma: where do we stand after the Dutch and British randomized trials? *J Am Coll Surg* 2002; 195: 855–864.
61. Maehara Y, Kakeji Y, Koga T, Emi Y, Baba H, Akazawa K et al. Therapeutic value of lymph node dissection and the clinical outcome for patients with gastric cancer. *Surgery* 2002; 131: 85–91.
62. Wu CW, Hsiung CA, Lo SS, Hsieh MC, Chen JH, Li AF et al. Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 309–315.
63. Mori M, Adachi Y, Kamakura T, Ikeda Y, Maehara Y, Sugimachi K. Neural invasion in gastric carcinoma. *J Clin Pathol* 1995; 48: 137–142.
64. Marrelli D, Roviello F, de Manzoni G, et al. Different patterns of recurrence in gastric cancer depending on Lauren's histological type: longitudinal study. *World J Surg.* 2002; 26: 1160-5.
65. Oscar JT, Jhon L, Peter D, Thoms C. Diagnostic and prognostic problems in early gastric cancer. *Am J Surg* 1987; 154: 516-9.
66. Nakane Y, Okamura S, Akehira K et al. Correlation of preoperative carcinoembryonic antigen levels and prognosis of gastric cancer patients. *Cancer* 1994; 73: 2703–2708.
67. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2107–2116.
68. Kinkel K, Lu Y, Both M et al. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. *Radiology* 2002; 224: 748–756.
69. Lim JS, Yun MJ, Kim MJ et al. CT and PET in stomach cancer: preoperative staging and monitoring of response to therapy. *Radiographics* 2006; 26: 143–156.
70. De Potter T, Flamen P, Van Cutsem E et al. Whole-body PET with FDG for the diagnosis of recurrent gastric cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 525–529.
71. de Graaf GW, Ayantunde AA, Parsons SL et al. The role of staging laparoscopy in oesophagogastric cancers. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33: 988–992.

72. Blackshaw GR, Barry JD, Edwards P et al. Laparoscopy significantly improves the perceived preoperative stage of gastric cancer. *Gastric Cancer* 2003; 6: 225–229.
73. Roder RD, Bottcher K, Busch R, Wittekind C, Hermanek P, Siewert JR. Classification of regional lymph node metastases from gastric carcinoma. *Cancer* 1998; 82: 621-31.
74. Winn RJ, McClure J. The NCCN clinical practice guidelines in oncology. Gastric cancer. *J Nat Compr Cancer Network* 2003; 1: 28-9.
75. Ohata H, Oka M, Yanaoka K et al. Gastric Cancer screening of a high-risk population in Japan using serum pepsinogen and barium digital radiography. *Cancer Sci* 2005; 96: 713-720
76. Gospodarowicz MK, Miller D, Groome PA, Greene FL, Logan PA, Sobin LH. The process for continuous improvement of the TNM classification. *Cancer*. 2004; 100: 1–5.
77. Greene FL, Sobin LH. A worldwide approach to the TNM staging system: collaborative efforts of the AJCC and UICC. *J Surg Oncol*. 2009; 99: 269–72.
78. Denoix PF. TNM classification. *Bull Inst Nat Hyg*. 1944: 1–69,52–82.
79. Washington K. 7th edition of the AJCC cancer staging manual: stomach. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 3077–3079
80. Sobin LH, Wittekind CH. International Union Against Cancer (UICC):TNM Classification of Malignant Tumors, 5th ed. New York: John Wiley & Sons, 1997.
81. Greene FL, Page DL, Fleming ID. AJCC Cancer Staging Manual, 6th ed. New York: Springer-Verlag, 2002.
82. Sumin Chae, Anbok Lee, Joo-Ho Lee. The effectiveness of the new (7th) UICC N classification in the prognosis evaluation of gastric cancer patients: a comparative study between the 5th/6th and 7th UICC N classification. *Gastric Cancer* 2011; 14(2): 166-171
83. Qiu MZ, Wang ZQ, Zhang DS. Comparison of 6th and 7th AJCC TNM staging classification for carcinoma of the stomach in China. *Ann Surg Oncol*. 2011; 18(7): 1869-76.

84. Chen S, Zhao BW, Li YF, Feng XY et al. The prognostic value of harvested lymph nodes and the metastatic lymph node ratio for gastric cancer patients: results of a study of 1,101 patients. *PLoS One*. 2012; 7(11): e49424.
85. Nitti D, Marchet A, Olivieri M, et al. Ratio between metastatic and examined lymph nodes is an independent prognostic factor after D2 resection for gastric cancer: analysis of a large European monoinstitutional experience. *Ann Surg Oncol*. 2003; 10: 1077–1085.
86. Hyung WJ, Noh SH, Yoo CH, et al. Prognostic significance of metastatic lymph node ratio in T3 gastric cancer. *World J Surg*. 2002; 26: 323–329.
87. Da-zhi Xu, Qi-rong Geng et al. Positive Lymph Node Ratio is an Independent Prognostic Factor In Gastric Cancer After D2 Resection Regardless of the Examined Number of Lymph Nodes. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 319-326
88. Etsuro Bando et al. Outcome of ratio of lymph node metastasis in gastric carcinoma. *Ann of Surg Oncol* 2002; 9(8): 775-784
89. Alberto Marchet, Simone Mocellin et al on behalf of the Italian Research Group for Gastric Cancer (IRGGC). The Ratio Between Metastatic and Examined Lymph Nodes (N Ratio) Is an Independent Prognostic Factor in Gastric Cancer Regardless of the Type of Lymphadenectomy. Results From an Italian Multicentric Study in 1853 Patients. *Ann Surg* 2007; 245(4): 543-552
90. Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK. The Will Rogers phenomenon: stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. *N Engl J Med*. 1985; 312: 1604–1608.
91. Bonder BE. Will Rogers and gastric carcinoma [letter]. *Arch Surg*. 1988; 123: 1023–1024.
92. de Manzoni G, Verlato G, Roviello F, et al. The new TNM classification of lymph node metastasis minimises stage migration problems in gastric cancer patients. *Br J Cancer*. 2002; 87: 171–174.
93. Bunt AMG, Hermans J, Smit VTHBM, et al. Surgical/pathologic-stage migration confronts comparisons of gastric cancer survival rate between Japan and Western countries. *J Clin Oncol*. 1995; 13: 19–25.

94. Bando E, Yonemura Y, Taniguchi K, et al. Outcome of ratio of lymph node metastasis in gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2002; 9: 775–784.
95. Inoue K, Nakane Y, Iiyama H, et al. The superiority of ratio-based lymph node staging in gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2002; 9: 27–34.
96. Rausei S, Dionigi G, Sano T, Sasako M, Updates on surgical management of advanced gastric cancer: new evidence and trends. Insights from the First International Course on Upper Gastrointestinal Surgery--Varese (Italy), December 2, 2011. *Ann Surg Oncol*. 2013; 20(12): 3942-7.
97. Enver Ilhan, Baha Zengel, Hatice Simsek, Selin Canpolat, Mehmet Yildirim. Can the ratio of metastatic to examined lymph nodes (N ratio) be used as an independent prognostic factor in patients with gastric cancer? Is the hypothetical TRM (tumor-ratio-metastasis) staging system an alternative to the TNM (tumor-node-metastasis) staging system? *Prz Gastroenterol* 2013; 8 (4): 247–256
98. F.Espin, A. Bianchi et al. Metastatic lymph node ratio versus number of metastatic lymph nodes . as a prognostic factor In gastric cancer. *EJSO* 2012; 38: 497-502.
99. Francesco Frattini, Stefano Rausei et al. Prognosis and treatment of patients with positive peritoneal cytology in advanced gastric cancer. *World J Gastrointestinal Surg* 2013; 5(5): 135-137
100. Lee SD, Ryu KW, Eom BW, Lee JH, Kook MC, Kim YW. Prognostic significance of peritoneal cytology in patients with gastric cancer. *Br J Surg*. 2012; 99: 397–403.
101. Kuramoto M, Shimada S, Ikeshima S, Matsuo A, Yagi Y, Matsuda M, Yonemura Y, Baba H. Extensive intraoperative peritoneal lavage as a standard prophylactic strategy for peritoneal recurrence in patients with gastric carcinoma. *Ann Surg*. 2009; 250: 242–246.
102. Lorenzen S, Panzram B, Rosenberg R, Nekarda H, Becker K, Schenk U, Höfler H, Siewert JR, Jäger D, Ott K. Prognostic significance of free peritoneal tumor cells in the peritoneal cavity before and after neoadjuvant chemotherapy in patients with gastric carcinoma undergoing potentially curative resection. *Ann Surg Oncol*. 2010; 17: 2733–2739.

103. Mezhir JJ, Shah MA, Jacks LM, Brennan MF, Coit DG, Strong VE. Positive peritoneal cytology in patients with gastric cancer: natural history and outcome of 291 patients. *Ann Surg Oncol*. 2010; 17: 3173–3180.
104. Matharu G, Tucker O, Alderson D. Systematic review of intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer. *Br J Surg*. 2011; 98: 1225–1235.
105. Yano M, Yasuda T, Fujiwara Y, Takiguchi S, Miyata H, Monden M. Preoperative intraperitoneal chemotherapy for patients with serosa-infiltrating gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2004; 88: 39–43.
106. Ahn HS et al. Evaluation of the Seventh American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer Classification of gastric adenocarcinoma in comparison with the sixth classification., *Cancer* 2010 ; 116(24): 5592-5598.
107. Deng J, Liang H, Sun D, et al. Suitability of 7th UICC N stage for predicting the overall survival of gastric cancer patients after curative resection in China. *Ann Surg Oncol*. 2010; 17: 1259-1266.
108. Wang W, Sun XW, Li CF, et al. Comparison of the 6th and 7th editions of the UICC TNM staging system for gastric cancer: Results of a Chinese single-institution study of 1,503 patients. *Ann Surg Oncol*. 2011; 18:1060-1067.
109. Wang W, Xu DZ, Li YF, et al. Tumor-ratiometastasis staging system as an alternative to the 7th edition UICC TNM system in gastric cancer after D2 resection: Results of a single-institution study of 1343 Chinese patients. *Ann Oncol* 2011; 22: 2049-2056.
110. Chae S, Lee A, Lee JH. The effectiveness of the new (7th) UICC N classification in the prognosis evaluation of gastric cancer patients: A comparative study between the 5th/6th and 7th UICC N classification. *Gastric Cancer* 2011; 14: 166-171.
111. Fang WL, Huang KH, Chen JH, et al. Comparison of the survival difference between AJCC 6th and 7th editions for gastric cancer patients. *World J Surg*. 2011; 35: 2723-2729.
112. Jung H, Lee HH, Song KY, et al. Validation of the seventh edition of the American Joint Committee on Cancer TNM staging system for gastric cancer. *Cancer* 2011;117: 2371-2378.

113. Marrelli D, Morgagni P, de Manzoni G, et al. Prognostic value of the 7th AJCC/UICC TNM classification of noncardia gastric cancer: Analysis of a large series from specialized Western centers. *Ann Surg.* 2012; 255: 486-491.
114. Yoon HM, Ryu KW, Nam BH, et al. Is the new seventh AJCC/UICC staging system appropriate for patients with gastric cancer? *J Am Coll Surg.* 2012, 214: 88-96.
115. Kikuchi S. Comparison of Staging between the Old (6th Edition) and New (7th Edition) TNM Classifications in Advanced Gastric Cancer. *Anticancer Res* 2011; 31(6):2361-65
116. Warneke VS, Behrens HM, Hartmann JT, et al. Cohort study based on the seventh edition of the TNM classification for gastric cancer: Proposal of a new staging system. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2364-2371.
117. Johan L Dikken et al. The New American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer Staging System for Adenocarcinoma of the Stomach: Increased Complexity without Clear Improvement in Predictive Accuracy. *Ann Surg Oncol.* 2012; 19(8): 2443-2451
118. D Mahadevan, A Sudirman, P Kandasami, G Ramesh. Laparoscopic staging in gastric cancer: An essential step in its management. *J Minimal Access Surgery* 2010; 6(4): 111-113
119. Kenneth Cardona, Qin Zhou, Mithat Gönen et al. Role of repeat staging laparoscopy in locoregionally advanced gastric cancer after completion of neoadjuvant therapy. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 548-554
120. Asencio F, Aguilo J, Salvador JL et al. Video-laparoscopic staging of gastric cancer. A prospective multicenter comparison with noninvasive techniques. *Surg Endosc.* 1997; 11: 1153–8.
121. Burke EC, Karpeh MS, Conlon KC, Brennan MF. Laparoscopy in the management of gastric adenocarcinoma. *Ann Surg.* 1997; 225: 262–267.
122. Sarela AI, Lefkowitz R, Brennan MF, Karpeh MS. Selection of patients with gastric adenocarcinoma for laparoscopic staging. *Am J Surg.* 2006; 191: 134–

123. 10 Power DG, Schattner MA, Gerdes H et al. Endoscopic ultrasound can improve the selection for laparoscopy in patients with localized gastric cancer. *J Am Coll Surg*. 2009; 208: 173–8
124. Kyo Young Song, Jin Jo Kim, Seung Nam Kim, Cho Hyun Park. Staging Laparoscopy for Advanced Gastric Cancer: Is It Also Useful for the Group Which has an Aggressive Surgical Strategy? *World Journal of Surgery* 2007, 31(6): 1230-1235
125. Bunt AM, Hermans J, Smit VT, et al. Surgical/pathological stage migration confounds comparisons of gastric cancer survival rates between Japan and Western countries. *J Clin Oncol*. 1995; 13: 19-25.
126. Bunt AM, Hermans J, van de Velde CJ, et al. Lymph node retrieval in a randomized trial on Western-type versus Japanese-type surgery in gastric cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2289-94.
127. Birkmeyer JD, Sun Y, Wong SL, Stukel TA. Hospital volume and late survival after cancer surgery. *Ann Surg* 2007; 245: 777–783.
128. Hillner BE, Smith TJ, Desch CE. Hospital and physician volume or specialization and outcomes in cancer treatment: importance in quality of cancer care. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2327–2340.
129. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric Cancer* 2011 14: 113–123
130. Fujitani K, Yang HK, Kurokawa Y, et al. Randomized controlled trial comparing gastrectomy plus chemotherapy with chemotherapy alone in advanced gastric cancer with a single non-curable factor: Japan Clinical Oncology Group study JCOG 0705 and Korea Gastric Cancer Association study KGCA01. *Jpn J Clin Oncol*. 2008; 38: 504–6.
131. Maruyama K, Gunven P, Okabayashi K et al. Lymph node metastases of gastric cancer. General pattern in 1931 patients. *Ann Surg* 1989; 5: 596-602
132. Kosaka T, Nobuo U, Sugaya J et al. Lymphatic routes of the stomach demonstrated by gastric carcinomas with solitary lymph node metastasis. *Surg Today* 1999; 29: 695-700.
133. Takunaga M, Ohyama S, Hiki N et al. Investigation of the lymphatic stream of the stomach in gastric cancer with solitary lymph node metastasis. *World J Surg* 2009; 33: 1235-1239.

134. Liu CG, Lu P, Lu Y et al. Distribution of solitary lymph nodes in primary gastric cancer: a retrospective study and clinical implications. *World J Gastroenterol*. 2007; 21: 4776-4780.
135. Kunisaki C, Shimada H, Nomura M et al. Distribution of lymph node metastasis in gastric carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2006; 53: 468-472.
136. Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol*. 2004; 22(11): 2069-77.
137. Chew-Wun Wu et al. Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 2006; 7(4): 309–315
138. Okines A, Verheij M, Allum W, et al. Gastric cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21(Suppl 5): 50–4.
139. NCCN Guidelines. Version 2. 2011. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf.
140. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach and gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345: 725–30.
141. Dikken JL, Jansen EP, Cats A, et al. Impact of the extent of surgery and postoperative chemoradiotherapy on recurrence patterns in gastric cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2430–6.
142. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007; 357: 1810–20.
143. Bang Y. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer: results of the phase III CLASSIC trial. *J Clin Oncol* 2011; 29(18s): 780s.
144. Wu CW, Hsiung CA, Lo SS et al. Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 309–315.
145. Sasako M, Sano T, Yamamoto S et al. D2 lymphadenectomy alone or with paraaortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 453–462.
146. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med*. 2008;359:453–62.

147. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Kurokawa Y. D2 Lymphadenectomy Alone or with Paraaortic Nodal Dissection for Gastric Cancer *N Engl J Med* 2008; 359: 453-62.
148. Sano T, Yamamoto S, Sasako M. Randomized controlled trial to evaluate splenectomy in total gastrectomy for proximal gastric carcinoma: Japan Clinical Oncology Group study JCOG 0110-MF. *Jpn J Clin Oncol.* 2002; 32: 363–4.
149. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma—2nd English edition—. *Gastric Cancer.* 1998; 1: 10–24
150. Tokunaga M, Ohyama S, Hiki N, et al. Therapeutic value of lymph node dissection in advanced gastric cancer with macroscopic duodenum invasion: is the posterior pancreatic head lymph node dissection beneficial? *Ann Surg Oncol.* 2009; 16: 1241–6.
151. Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, et al. Five-year outcomes of randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II/III gastric cancer; ACTS-GC. *J Clin Oncol* 2011; 29(33):4387-93
152. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 908–14.
153. Hiroshi Imamura, Yukinori Kurokawa, Junji Kawada. Influence of Bursectomy on Operative Morbidity and Mortality After Radical Gastrectomy for Gastric Cancer: Results of a Randomized Controlled Trial. *World Journal of Surgery* 2011; 35(3): 625-630
154. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al. Left thoracoabdominal approach versus abdominal-transhiatal approach for gastric cancer of the cardia or subcardia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2006; 7: 644–51.
155. Kitano S, Shiraishi N, Uyama I, Sugihara K, Tanigawa N. Japanese Laparoscopic Surgery Study Group. A multicenter study on oncologic outcome of laparoscopic gastrectomy for early cancer in Japan. *Ann Surg.* 2007; 245: 68–72.
156. Huscher CG, Mingoli A, Sgarzini G, Sansonetti A, Di Paola M, Recher A, et al. Laparoscopic versus open subtotal gastrectomy for distal gastric cancer:

- five-year results of a randomized prospective trial. *Ann Surg.* 2005; 241: 232–237.
157. Kim HH, Hyung WJ, Cho GS, Kim MC, Han SU, Kim W, et al. Morbidity and mortality of laparoscopic gastrectomy versus open gastrectomy for gastric cancer: an interim report--a phase III multicenter, prospective, randomized Trial (KLASS Trial) *Ann Surg.* 2010; 251: 417–420.
 158. Memon MA, Khan S, Yunus RM et al. Meta-analysis of laparoscopic and open distal gastrectomy for gastric carcinoma. *Surg Endosc* 2008; 22: 1781–1789.
 159. Haverkamp L, Weijs TJ, van der Sluis PC et al. Laparoscopic total gastrectomy versus open total gastrectomy for cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc* 2013; 27: 1509–1520.
 160. Hyung WJ. Robotic surgery in gastrointestinal surgery. *Korean J Gastroenterol.* 2007; 50: 256–259.
 161. Baek SJ, Lee DW, Park SS, Kim SH. Current status of robot-assisted gastric surgery. *World J Gastrointest Oncol.* 2011; 3: 137–143.
 162. Buchs NC, Bucher P, Pugin F, Morel P. Robot-assisted gastrectomy for cancer. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2011; 57: 33–42.
 163. Kang HJ, Kim DH, Jeon TY et al. Lymph node metastasis from intestinal-type early gastric cancer: experience in a single institution and reassessment of the extended criteria for endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 508–515.
 164. Li H, Lu P, Lu Y et al. Predictive factors of lymph node metastasis in undifferentiated early gastric cancers and application of endoscopic mucosal resection. *Surg Oncol* 2010; 19: 221–226.
 165. Park JC, Lee SK, Seo JH et al. Predictive factors for local recurrence after endoscopic resection for early gastric cancer: long-term clinical outcome in a single-center experience. *Surg Endosc* 2010; 24: 2842–2849.
 166. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer.* 2000; 3: 219–25.
 167. Hirasawa T, Gotoda T, Miyata S, et al. Incidence of lymph node metastasis and the feasibility of endoscopic resection for undifferentiated-type early gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2009; 12: 148–52.

168. Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an openlabel, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 372: 392–7.
169. Ito M, Takata S, Tatsugami M et al. Clinical prevention of gastric cancer by *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review. *J Gastroenterol* 2009; 44: 365–371.
170. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11–20.
171. Ychou M, Boige V, Pignon JP et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: a FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29(13): 1715-1721
172. Cunningham D, Starling N, Rao S et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 358: 36–46.
173. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Weeden S for the NCRI Upper GI Cancer Clinical Studies Group. Perioperative chemotherapy in operable gastric and lower oesophageal cancer: Final results of a randomised, controlled trial (the MAGIC trial ISRCTN 93793971). *Am Soc Journ Clin Oncol* 2005; 23(Supp16): 4001.
174. Kim DY, Seo KW, Joo JK, Park YK, Ryu SY, Kim HR et al. Prognostic factors in patients with nodenegative gastric carcinoma: a comparison with node-positive gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1182–1186.
175. Li H, Cao Y, Zhai L, Lin T. Meta-analyses of randomized trials assessing the effect of neoadjuvant chemotherapy in locally advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28 (7 suppl): Abstract 4042.
176. Ronellenfitsch U, Schwarzbach M, Hofheinz R et al. Meta-analysis of preoperative chemotherapy (CTX) versus primary surgery for locoregionally advanced adenocarcinoma of the stomach, gastroesophageal junction, and lower esophagus (GE adenocarcinoma). *J Clin Oncol* 2010; 28 (7 suppl): Abstract 4022.

177. Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC, et al. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: Meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1441-1447.
178. Piedbois P, Buyse M. Meta-analyses need time, collaboration, and funding. *J Clin Oncol*. 1994; 12: 878-880.
179. Earle CC, Maroun JA. Adjuvant Chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non- Asian patients: Revisiting a meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1059-1064.
180. Mari E, Floriani I, Tinazzi A, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: A meta-analysis of published randomised trials—A study of the GISCAD (Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente). *Ann Oncol* 2000; 11: 837-843.
181. Panzini I, Gianni L, Fattori PP, et al: Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: A meta-analysis of randomized trials and a comparison with previous meta-analyses. *Tumori* 2002; 88: 21-27.
182. GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group, Paoletti X, Oba K, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: A metaanalysis. *JAMA* 2010; 303: 1729-1737.
183. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11–20.
184. Mitsuru Sasako Gastric Cancer Eastern Experience. *Surg Oncol Clin N Am*. 2012; 21: 71–77.
185. Dikken JL, Jansen EP, Cats A et al. Impact of the extent of surgery and postoperative chemoradiotherapy on recurrence patterns in gastric cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2430–2436.
186. Paoletti X, Oba K, Burzykowski T et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2010; 303: 1729–1737.
187. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007; 357: 1810–1820.

188. Macdonald J, Smalley S, Haller D et al. Chemoradiation of resected gastric cancer: a 10-year follow-up of the phase III trial INT0116 (SWOG 9008). *J Clin Oncol* 2009; 27 (15 suppl): 4515.
189. Den Dulk M, Verheij M, Cats A, et al. The essentials of locoregional control in the treatment of gastric cancer. *Scand J Surg* 2006; 95: 236-42.
190. Matzinger O, Gerber E, Bernstein Z et al. EORTC-ROG expert opinion: radiotherapy volume and treatment guidelines for neoadjuvant radiation of adenocarcinomas of the gastroesophageal junction and the stomach. *Radiother Oncol* 2009; 92: 164–175.
191. Cunningham D, Starling N, Rao S et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 358: 36–46.
192. Mauer AM, Kraut EH, Krauss SA et al. Phase II trial of oxaliplatin, leucovorin and fluorouracil in patients with advanced carcinoma of the esophagus. *Ann Oncol* 2005; 16: 1320–1325.
193. Boku N, Yamamoto S, Fukuda H et al. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomized phase 3 study. *Lancet Oncol* 2009; 10: 1063–1069.
194. Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1547–1553.
195. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 687–697.
196. Saif MW, Makrilia N, Zalonis A et al. Gastric cancer in the elderly: an overview. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36: 709–717.
197. Kang Y, Van Cutsem E, Rha Y et al. AVAGAST: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of first-line capecitabine and cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with advanced gastric cancer (AGC). *J Clin Oncol* 2010; 28 (18 suppl): Abstract LBA4007.
198. Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg* 1998; 85: 1457–1459.

199. Siewert JR, Feith M, Stein HJ. Biologic and clinical variations of adenocarcinoma at the esophago-gastric junction: relevance of a topographic-anatomic subclassification. *J Surg Oncol* 2005; 90: 139–146.
200. Stahl M, Walz MK, Stuschke M et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009; 27: 851–856.
201. Power DG, Reynolds JV. Localized adenocarcinoma of the esophagogastric junction—is there a standard of care? *Cancer Treat Rev* 2010; 36: 400–409.
202. Cichoz-Lach H, Kasztelan-Szczerbińska B, Słomka M. Gastrointestinal stromal tumors: epidemiology, clinical picture, diagnosis, prognosis and treatment. *Pol Arch Med Wewn.* 2008 Apr;118(4):216-221.
203. Silberhumer GR, Hufschmid M, Wrba F, Gyoeri G, Schoppmann S, Tribl B, Wenzl E, Prager G, Laengle F, Zacherl J. Surgery for Gastrointestinal Stromal Tumors of the Stomach. *J Gastrointest Surg.* 2009,13(7):1213-1219.
204. Kodera Y, Ito S, Yamamura Y et al. Follow-up surveillance for recurrence after curative gastric cancer surgery lacks survival benefit. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 898–902.
205. Daniele Marrelli, Alfonso De Stefano, Giovanni de Manzoni et al. Prediction of Recurrence After Radical Surgery for Gastric Cancer, A Scoring System Obtained From a Prospective Multicenter Study. *Ann Surg.* 2005; 241(2): 247–255.
206. Cidon EU, Bustamante R. Gastric cancer: tumor markers as predictive factors for preoperative staging. *J Gastrointest Cancer* 2011; 42(3) 127-130
207. H.J. Lee et al. The Combined Expression Of Cxcr7 And Its Ligand Cxcl12 Is A Marker For Unfavorable Prognosis In Gastric Cancer *Ann Oncol* 2012; 23(Supp 9): 541
208. H. Kwon. Clinicopathologic Significance Of Expression Of Nuclear Factor Kappa B And Vascular Endothelial Growth Factor In Gastric Cancer Patients, *Ann Oncol* 2012; 23(Supp 9): 209
209. T. Isobe. Clinicopathological significance of hypoxia-inducible factor-1 alpha (HIF-1 α) expression in gastric cancer, *Ann Oncol* 2012; 23(Supp 9): 248

210. Al-Batran S, Pauligk C, Steinmetz K et al. Association of elevated matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) mRNA expression levels with resistance to chemotherapy and survival in patients with metastatic gastric cancer receiving first-line chemotherapy: results from the FLO versus FLP gastric cancer phase III trial of the AIO. *J Clin Oncol* 2008 26(supp): 4544.
211. Kim H, Karpeh MSJ, Brennan MF. Standardization of the extent of lymphadenectomy for gastric cancer: Impact on survival. *Adv Surg* 2001; 35: 203-223.
212. Song KY et al. A nomogram for predicting individual survival of patients with gastric cancer who underwent radical surgery with extended lymph node dissection. *Gastric Cancer*; 2013: Baskıda
213. Talamonti MS, Kim SP, Yao KA, Wayne JD et al. Surgical outcomes of patients with gastric carcinoma: the importance of primary tumor location and microvessel invasion. *Surgery*. 2003;134(4): 720-7.
214. Maehara Y, Kabashima A, Koga T, Tokunaga E, Takeuchi H, Kakeji Y, Sugimachi K. Vascular invasion and potential for tumor angiogenesis and metastasis in gastric carcinoma. *Surgery*. 2000; 128(3): 408-16
215. Federico Bozzetti et al. Subtotal Versus Total Gastrectomy for Gastric Cancer, Five-Year Survival Rates in a Multicenter Randomized Italian Trial. *Ann Surg* 1999; 230(2): 170
216. An JY, Kang TH, Choi MG, Noh JH, Sohn TS, Kim S. Borrmann type IV: an independent prognostic factor for survival in gastric cancer. *J Gastrointest Surg*. 2008 Aug; 12(8): 1364-9
217. Dongyun Yang et al. Survival of metastatic gastric cancer: Significance of age, sex and race/ethnicity. *J Gastrointest Oncol* 2011; 2(2): 77-84
218. Bilici A, Seker M, Ustaalioglu BB, Kefeli U, Yildirim E, Yavuzer D, Aydin FM, Salepci T, Oncel M, Gumus M. Prognostic significance of perineural invasion in patients with gastric cancer who underwent curative resection. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(8): 2037-44
219. Luca Albarello, Lorenza Pecciarini, Cluodio Doglioni. Her2 testing in gastric cancer. *Adv Anat Pathol* 2011; 18(1): 53-58

220. Wagner AD, Grothe W, Haerting J et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2903–2909.



ÖZGEÇMİŞ

Dr. İhsan Gündüz

1978	Erzurum’da doğdum.
1983-1988	Namık Kemal İlköğretim Okulu’nda eğitim
1988-1996	İstanbul Erkek Lisesinde eğitim
1996-2003	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde (İngilizce) eğitim
2003-2010	İsviçre’de çeşitli hastanelerde eğitim
2011-_	Halen Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniğinde eğitim görmekteyim.

