

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**MİDE KANSERLERİNDE TÜMÖRÜN LOKALİZASYONUN TÜMÖRE İLİŞKİN
FAKTÖRLERDEN BAĞIMSIZ OLARAK SAĞ KALIMA ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2014

DR EMRE DİKMEER

TEZ DANIŞMANI: PROF.DR.SEYMEN BORA

İÇİNDEKİLER

ÖZET

ABSTRACT

KISALTMALAR

RESİM VE ŞEKİL LİSTELERİ

TABLO LİSTELERİ

ÖNSÖZ

1.GİRİŞ

2.GENEL BİLGİLER

2.1 TARİHÇE

2.2 MİDENİN ANATOMİSİ

2.3 MİDE KANSERİ

1.İNSİDANS

2.ETYOLOJİ

3.MİDENİN PREKANSERÖZ LEZYONLARI

4.PATOLOJİ

5.MİDE KANSERİNDE TANI

6.MİDE KANSERİNDE EVRELEME

7.MİDE KANSERİ TEDAVİSİ

3.MATERYAL VE METOD

4.BULGULAR

5.TARTIŞMA

6.SONUÇ

7.KAYNAKLAR

ÖZET:

Amaç:

Mide kanserinde prognoz ile ilgili yapılmış çalışmalarda bazı faktörlerin prognoza etkisi hemen her zaman gözlenmekle birlikte bazı faktörler, değişik araştırmalar arasında farklılıklar göstermektedir. Bu çalışmanın amacı Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim dalında ameliyat edilmiş mide tümörleri, proksimal ve distal olarak iki gruba ayrılıp tümöre ait prognostik faktörler retrospektif olarak değerlendirilerek sağ kalım üzerine olan etkileri araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem:

Ağustos 2004 ve Haziran 2013 tarihleri arasında Dokuz Eylül Hastanesi Genel Cerrahi kliniğinde mide kanseri tanısıyla rezeksiyon uygulanan toplam 240 hasta dahil edilmiştir. Ameliyat edilen mide kanseri tanısı almış olan hastalar proksimal yerleşimli ve distal yerleşimli olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Proksimal yerleşimli tümör grubu içine kardiya ve fundus yerleşimli tümörler alınırken, distal yerleşimli tümör grubuna korpus, antrum yerleşimli tümörler alındı.

Sağ kalıma etki eden prognostik faktörleri araştırmak amacıyla iki grupta prognostik faktör olarak; cinsiyet, ek hastalık (diabet, hipertansiyon, KOAH, konjestif kalp yetmezliği), yaş, vücut kitle indeksi, tümör boyutu, tümörün evresi (TNM 2010 sınıflaması), çıkarılan toplam lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodu, diferansiyasyon derecesi, lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon, prognostik parametre olarak belirlenip değerlendirildi.

Mevcut prognostik faktörlerin iki grup arasında fark olup olmadığı ve median sağ kalım üzerine etkileri araştırıldı.

Normal dağılım gösteren parametrelerin karşılaştırılmasında Student t testi; normal dağılım göstermeyen parametrelerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı.

Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sağ kalım analizlerinde Kaplan-Meier analizi ve Log Rank testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Toplam 175 (%72.9) hasta distal yerleşimliken, 65 (%27.1) hasta proksimal yerleşimli saptandı.

Proksimal ve distal tümör gruplarında mevcut prognostik faktörler ayrı olarak ele alındığında iki grupta da prognostik faktörlerin dağılımı açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

İki grup arasında proksimal tümörler sağkalım açısından anlamlı olarak düşük saptandı. Proksimal yerleşimli tümörlerde median sağkalım 23 ay, distal yerleşimli tümörlerde ise 49 ay olarak saptandı.

Tüm olgularda ileri yaşın, T evresinin, lenf metastazı olmasının, lenfovasküler invazyonunun, diyabetin, tümör boyutunun, tümör diferansiyasyonunun, kan damar invazyonunun, VKI'nin, tümör histolojik tipinin, perinöral invazyonun median sağkalıma etkisi anlamlı olarak farklı saptandı.

Sonuç:

Çalışmamızın sonucuna göre mide kanserinde yaşın, tümörün evresinin, lokalizasyonunun, çapının, histolojik tipinin, perinöral, perivasküler, lenfovasküler invazyonunun, metastatik lenf nodunun ve VKI prognostik faktörler olduğu saptanmıştır. Bu prognostik faktörlerin saptanmasının, tedavinin planlanmasında önemli yeri olacağının; bununla birlikte tümörün lokalizasyonunun diğer prognostik faktörlerden bağımsız olarak sadece lokalizasyonu nedeniyle risk faktörü olduğu kanaatine varıldı.

Anahtar kelimeler: mide tümörü, proksimal ve distal mide kanseri, mide tümörü prognostik faktörler

ABSTRACT

Purpose:

While in studies related to the prognosis in stomach cancer, the effects of some factors on prognosis are almost always observed, some factors differ between different studies.

Purpose of this study is to divide stomach tumors operated in Dokuz Eylul University Medical Faculty Head of the Department General Surgery into two groups which are proximal and distal and to evaluate prognostic factors related to the tumor retrospectively and to examine their effects on survival.

Material and Method:

Total 240 patients who are applied resection with the diagnosis of stomach cancer in the clinic of Dokuz Eylul Hospital General Surgery between the dates August 2004 and June 2013.

Patients who are diagnosed with stomach cancer and operated are divided into two groups as proximal localized and distal localized. While cardia and fundus localized tumors were involved in proximal localized tumor group, corpus, antrum localized tumors were involved in distal localized tumor groups.

With the purpose of searching prognostic factors affecting on survival, gender, comorbidity (diabetes, hypertension, COPD, congestive heart failure), age, body mass index, tumor size, tumor stage (TNM 2010 classification), total number of lymph node removed, metastatic lymph node, differentiation degree, lymphovascular invasion and perineural invasion were determined as prognostic parameter and evaluated in two groups as prognostic factors.

It was searched that whether present prognostic factors differ between two groups or not and their effects on survival were searched.

In the comparison of parameters showing normal distribution, Student T test was used and in the comparison of parameters showing non-normal distribution Mann Whitney U test was used.

In the comparison of qualitative data, Chi-square test was used. In survival analyses, Kaplan-Meier analysis and Log Rank test were used. Results were evaluated with a 95% confidence interval and significance was evaluated at the level of $p < 0.05$.

Findings

It was determined that while totally 175 (72.9%) patients are distal localized, 65 (27.1%) patients are proximal localized. When present prognostic factors in proximal and distal tumor groups were considered separately, no significant difference was determined in both groups with regard to distribution of prognostic factors.

Between two groups, proximal tumors were determined significantly low in terms of survival. Median survival in proximal localized tumors was determined as 23 months and as 49 months in distal localized tumors. The effects of advanced age, T stage, having lymph metastasis, lymphovascular invasion, diabetes, tumor size, tumor differentiation, blood vein invasion, perineural invasion, BMI, histological type of the tumor on median survival were determined significantly different in all cases.

Result:

According to the results of our study, it was determined that age, tumor stage, localization, diameter, histological type, perineural, perivascular, lymphovascular invasion, metastatic lymph node and BMI are prognostic factors in stomach cancer.

It was reached the conclusion that determination of these prognostic factors has an important place in planning of the treatment; in addition to these, localization of the tumor is a risk factor due to just its localization independently from other prognostic factors.

Keywords: stomach tumor, proximal and distal stomach cancer, stomach tumor prognostic factors

KISALTMALAR

ABD :	Amerika Birleşik Devletleri
AJCC :	Amerikan Birleşmiş Kanser Komitesi
ark . :	Arkadaşı
BT :	Bilgisayarlı Tomografi
CEA:	Karsinoembriyogenik antijen
D :	Disseksiyon
Dr:	Doktor
DM:	Diabetes mellitus
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
EMK :	Erken Mide Kanseri
EUS:	Endoskopik usg
FAP:	Famlyal adenomatöz polipozis
G :	Grade
GE:	Gastroözefageal bileşke
HbA1c :	Hemoglobin A1c
HT:	Hipertansiyon
H.pilori :	Helikobakter pilori
IM:	Intestinal metaplazi
IL :	Interlökin
JRSGC :	Japon Mide Kanseri Araştırma Grubu
KAG:	Kronik atrofik gastrit
KC:	Karaciğer
KAH:	Koroner arter hastalığı
KKY:	Konjestif kalp yermesliğı

KOAH:	Kronik obstruktif akciğer hastalığı
MAG:	Multifokal atrofik gastrit
MÖ :	Milattan önce
MR:	Magnetik rezonans
TC :	Türkiye Cumhuriyeti
TCSB :	Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı
TNM :	Tümör, nod, metastaz
UICC :	Union International Contre Cancere
VKİ:	Vücut kitle indeksi
WHO :	Dünya Sağlık Örgütü

RESİM VE ŞEKİL LİSTELERİ

- 1.Midenin anatomik görünümü
- 2.Midenin anatomik komşulukları
3. Midenin arterleri
4. Midenin venleri
5. Perigastrik lenf nodu istasyonları
6. Ekstragastrik lenf nodu istasyonları
7. Vagus sinirlerinin şematik görüntüleri
8. Mide kanserinde çok basamaklı patogeneze modeli
9. Erken evre mide kanserinde makroskopik sınıflama
- 10.Bormann sınıflaması
11. Mide lenf nodu istasyonları

TABLO VE GRAFİK LİSTELERİ

1. Japon Mide Kanseri Araştırma Grubuna göre mide kanserinin lenf nodu istasyonları
2. Mide kanserinde Lauren sınıflaması
3. Dünya Sağlık Örgütü'nün Mide kanseri için histolojik tümör tipleri
4. TNM 2010 evrelemesi
5. UICC'ye göre TNM sınıflaması
6. Olguların tanımlayıcı özellikleri
7. Ek hastalık oranları dağılımı
8. Tümöre ait genel özellikler
9. Metastaz ve invazyon oranları dağılımı
10. Olguların demografik özelliklerine göre Kaplan Meier sağkalım analiz sonuçları
11. Ek hastalıklara göre Kaplan Meier sağkalım analiz sonuçları
12. Tümörün özelliklerine göre Kaplan Meier sağkalım analiz sonuçları
13. Metastaz ve invazyona göre Kaplan Meier sağkalım analiz sonuçları
14. Olguların tanımlayıcı özellikleri
15. Eşlik eden hastalık analiz sonuçları
16. Tümöre ait özelliklerin analizi
17. Tümör evresi ve invazyon durumunun analizi
18. Risk faktörlerinin Lojistik Regresyon analizi

ÖNSÖZ

Genel cerrahi Uzmanlık eğitimim boyunca ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı başta Anabilim Dalı Başkanı değerli hocam sayın Prof. Dr. İbrahim Astarçioğlu' na, Prof. Dr. Mehmet Füzün, Prof. Dr. Serdar Saydam, Prof. Dr. Selman Sökmen, Prof. Dr. Cem Terzi, Prof. Dr. Mehmet Ali Koçdor, Doç.Dr.Koray Atilla,Doç.Dr. Ali İbrahim Sevinç, Doç.Dr. Tarkan Ünek, Doç.Dr. Emre Canda, Yrd.Doç.Dr. Mücahit Özbilgin, Uzm. Dr. Tufan Egeli, Uzm Dr Serhan Derici'ye

Uzmanlık tezimi hazırlama ve yazma aşamasında bana büyük destekleri olan, asistanlığım süresince cerrahi bilgi ve becerilerini benden esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr Seymen Bora'ya

Asistanlığım süresince beraber çalıştığım, dostlukları ile hep yanımda hissettiğim asistan arkadaşlarıma, klinikte beraber çalıştığım ve her zaman yardımlarını gördüğüm hemşire, personel ve sekreter arkadaşlarıma

Tüm eğitim hayatım boyunca bana güvenlerini hiç kaybetmeden zorlu yolları ve zamanları aşmamı sağlayan en büyük manevi destekçim olan aileme,

Sevgisini ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim sevgili esim Nur Dikmeer'e sonsuz teşekkür ediyorum

Dr.Emre Dikmeer

1.GİRİŞ

Mide kanseri dünyada en yaygın kanserlerden biridir (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 22220 yeni mide kanseri hastası tanı almaktadır, bunların 10990 kadarının ölmesi beklenmektedir (2).

1980 li yıllara kadar kanser ölümleri arasında mide kanseri akciğer kanserinden sonra 2. sırada yer alırken son on yılda görülme sıklığında azalma olmuştur (3). Bu düşüşün bir nedeni H.pylori enfeksiyonunun ve bazı diyet ve çevresel risk faktörlerinin tanımlanması oldu (4). Bu zaman diliminde bazı bölgelerde özellikle Çin'de düşüş oranı daha az dramatik oldu. Özellikle kadınlarda ve genç yaş grubunda düşüş oranı daha az saptandı (5). 1977 ve 2006 yılları arasında , Amerika Birleşik Devletleri'nde 29-39 yaş beyaz ırk hariç bu oran geriledi (6). Bunun için ilginç bir hipotez de buzdolaplarının yaygınlaşması oldu (7). Böylelikle taze gıda ve sebze tüketimi sayesinde antioksidan değeri yüksek kaynak kullanımı şansı arttı (8). Son yıllarda genç nüfusta artan kanser insidansı nedeniyle gelecekte mide kanseri ve kanser nedeniyle ölümlerde mide kanseri önemli yer etmeye devam edecektir (9).

Mide kanseri insidansı farklı coğrafi bölgelere göre değişir. Kuzey Amerika ve Afrika bölgelerinde düşük oranlar dayken, Doğu Asya, Doğu Avrupa ve Güney Amerika'da en yüksek olan oranda görülmektedir. Mide kanserlerinin yüzde 70 üzerinde gelişmekte olan ülkelerde meydana gelir. Mide kanseri gerek gelişmiş ve gerekse gelişmekte olan ülkelerde kadınlara oranla erkeklerde daha yaygındır. Aynı bölgede kuzeyden güneye doğru inildikçe güney bölgelerinde mortalite oranlarında azalma saptanmıştır (10). Bu yüksek coğrafik enlemlerde mide kanseri riskinin arttığını gösterir.

Lauren sınıflamasına göre mide kanserinin diffüz ve intestinal olmak iki farklı tipi vardır. Diffüz veya infiltratif tipin daha kötü bir prognozu vardır . Mide kanseri insidansında genel düşüş ile paralel olarak son on yıl içinde intestinal mide kanseri oranlarında dünya genelinde bir düşüş olmuştur. Buna karşılık, diffüz tip düşüşü daha yavaş olmuştur. Sonuç olarak, diffüz tip bazı son bildirilen serilerde mide kanserinin yaklaşık yüzde 30'unu oluşturmaktadır (11).

Genel mide kanserinde düşüşe rağmen, mide kardial kanseri insidansında bir artış olmuştur. Proksimal tip mide kanserlerinde artan Barrett özefagus insidansına sekonder bir artış saptanmıştır (12).

Türkiye mide kanseri sıklığı açısından Doğu ile Batı arasında bir geçiş bölgesi olarak yer almaktadır (13).

T.C.Sağlık Bakanlığı 2012 istatistiksel verilerine bakıldığında mide kanserinin Türkiye'de görülen yıllık kanser insidans oranı kadınlarda 8.6/100.000 ile 7.sırada; erkeklerde ise 21.6/100.000 insidans oranıyla 5.sırada saptanmış (14).

Mide kanserinde prognoz ile ilgili yapılmış çalışmalarda bazı faktörlerin prognoza etkisi hemen her zaman gözlenmekle birlikte bazı faktörler, değişik araştırmalar arasında farklılıklar göstermektedir.

Bu alışmada Dokuz Eylöl Üniversitesi Tıp Faköltesi Genel Cerrahi Anabilim dalında ameliyat edilmiş mide tümörleri, proksimal ve distal olarak iki gruba ayrılıp tümöre ait prognostik faktörler retrospektif olarak değeriendirilerek sağ kalım üzerine olan etkileri araştırılmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 TARİHÇE

Mide kanseri insanoğlunun eski çağlardan beri yakalandığı bir hastalıktır ve iyi dokümente edilmiştir .

İlk olası mide kanseri olgusuna M.Ö.1660 yıllarında yazılan Ebers yazıtlarında rastlanır.Hem Hipokrat hem de Galen mide kanseri ile ilgilenmiştir. İbn-i Sina da mide kanserinden bahsetmiştir (980-1037). Avenzoar (1070-1162) mide kanserli bir hastanın otopsi bulgularını bildirmiştir. Morgagni 1761 yılında ilk kez mide kanserleriyle ilgili ayrıntılı bilgi vermiştir. 1839 yılında G.L Bayle'in mide tümörleriyle ilgili kitabı yayınlanmıştır.

Mide kanserinin lenfatik drenajının öneminden ilk defa Cuneo (1900) bahsetmiştir. Pean 1879 yılında mide kanserli bir hastada ilk mide rezeksiyonunu gerçekleştirmiştir. Theodor Billroth 1881 yılında kanserli bir hastada başarılı bir pylor rezeksiyonunu gerçekleştirmiş ve hasta 4 ay yaşamıştır. Connor 1884 yılında mide kanserli bir hastada total gastrektomi yapmak istemiş hasta operasyon sırasında kaybedilmiştir. Schlatter 1897'de ilk başarılı total gastrektomi yapılmış, hastası 14 ay yaşamıştır (15,16). Mide kanserinin tanı ve tedavi prensipleri günümüze dek büyük gelişmeler göstermiştir.

Ülkemizde 1925 yılında M. Kemal Öke pilor tümörü için gastrektomi olgusunu yayınladı (17). 1930, 1937, 1941,1951 yıllarında sırası ile Dr.Bahattin Toker, Dr.Cafer Kankat, Dr.Kazım İ.Gürkan, Dr.Bedii Gorbun mide cerrahisinde ülkemize yeni açılımlarda bulundular (18,19,20,21).

1950'li yıllarda Sovyetler Birliği'nde stapler cihazı geliştirildi.1951 yılında Allen mide kanseri nükslerinin çoğunun piyesin kalan kısmında arta kalan bakiye doku tarafından geliştiğini tespit etti ve üst sınırın histopatolojik olarak incelenmesi gerektiği sonucuna vardı (22). 1967 yılında Uluslararası Kanserle Mücadele Birliği(UICC) tarafından TNM sınıflaması kabul edildi. 20.yy'ın son 2 dekadında teknolojinin gelişmesi ile birlikte yeni uygulamalar devreye sokulmuştur. 1984 yılında Japon gastroenterolog Tada T1N0 mide kanserine ilk endoskopik mukozal rezeksiyonu uyguladı (23).

Son dönemde mide kanserlerinin cerrahi tedavisinde laparoskopik işlemler damgasını vurmuştur. Robotik cerrahinin son noktası konumunda olan Da Vinci laparoskopisi ile insan kolunun tüm manevralarını aynı mükemmellikte yapabilecek duruma gelinmiştir.

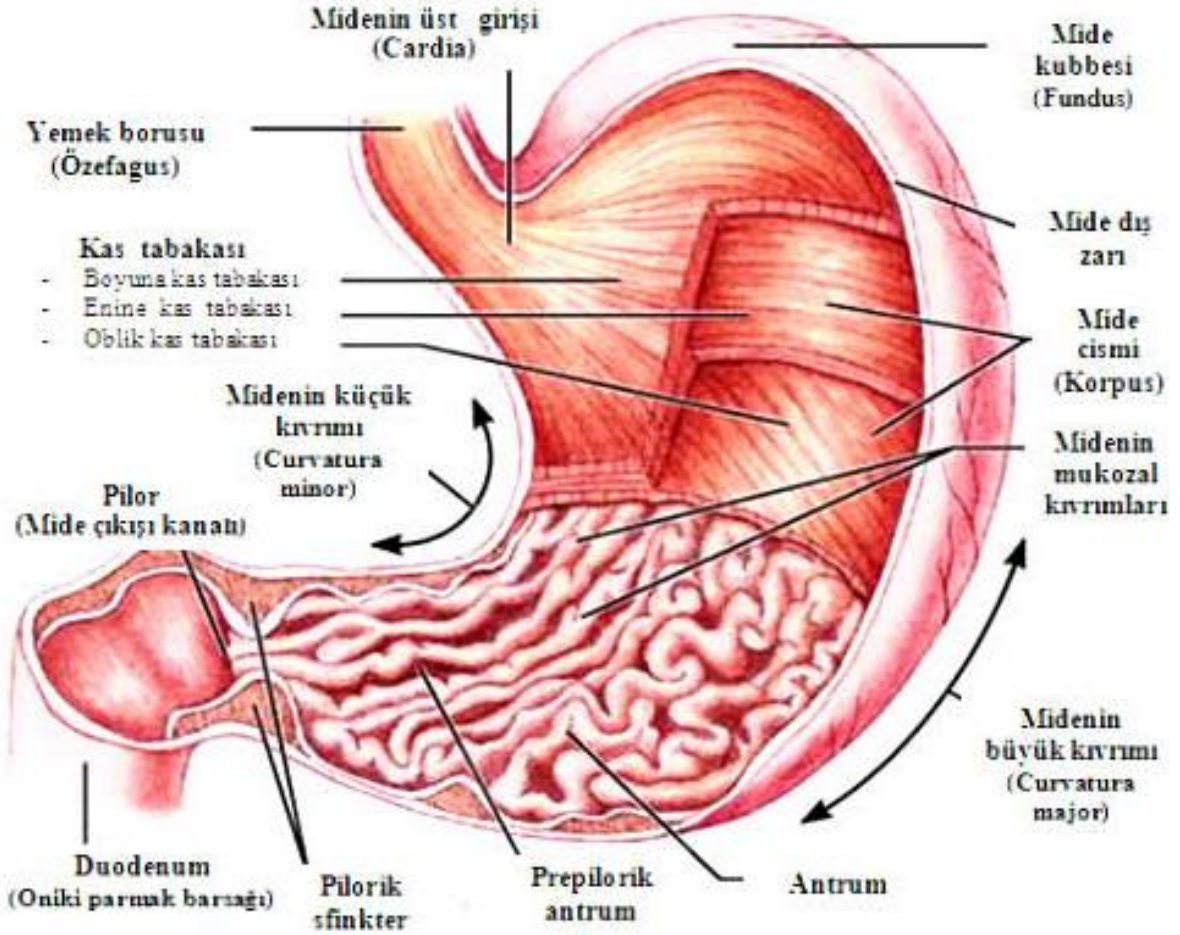
2.2 MİDENİN ANATOMİSİ

1.Midenin dıştan görünümü

Mide 5 bölgeden oluşur:

- 1) Kardia, 2) Fundus, 3) Korpus, 4)Antrum, 5) Pilor (Şekil 1).

Fundus ve korpus asit salan bezleri içerirken antrum alkali salgı yapan bezleri, gastrin salan G hücrelerini, endokrin hücreleri barındırır. Pilonun gözle görülen anlamlı bir dış görüntüsü olmamakla birlikte elle palpe edilen kaslı bir çember olarak hissedilir. Dışardan bakılınca asit salan mide kısmı ile diğer bölümler 'incisura angularis' ile ayırt edilir.



ŞEKİL 1: Midenin anatomik görünümü

Endoskopik olarak bakıldığında GE bileşke özofagusun düzgün ve açık pembe epiteli ile midenin pembe pilili epiteli arasındaki geçiş bölgesi olarak izlenir. Asit salan korpus kısmı ile asit olmayan salgı yapan antrum kısmı arasındaki sınırdan rahatlıkla ayırt edilebilir. Antral rugalar organın uzun aksına paralel iken korpustaki rugalar oblik seyir gösterir. Pilon ise rahatlıkla bir kassı çember olarak izlenir.

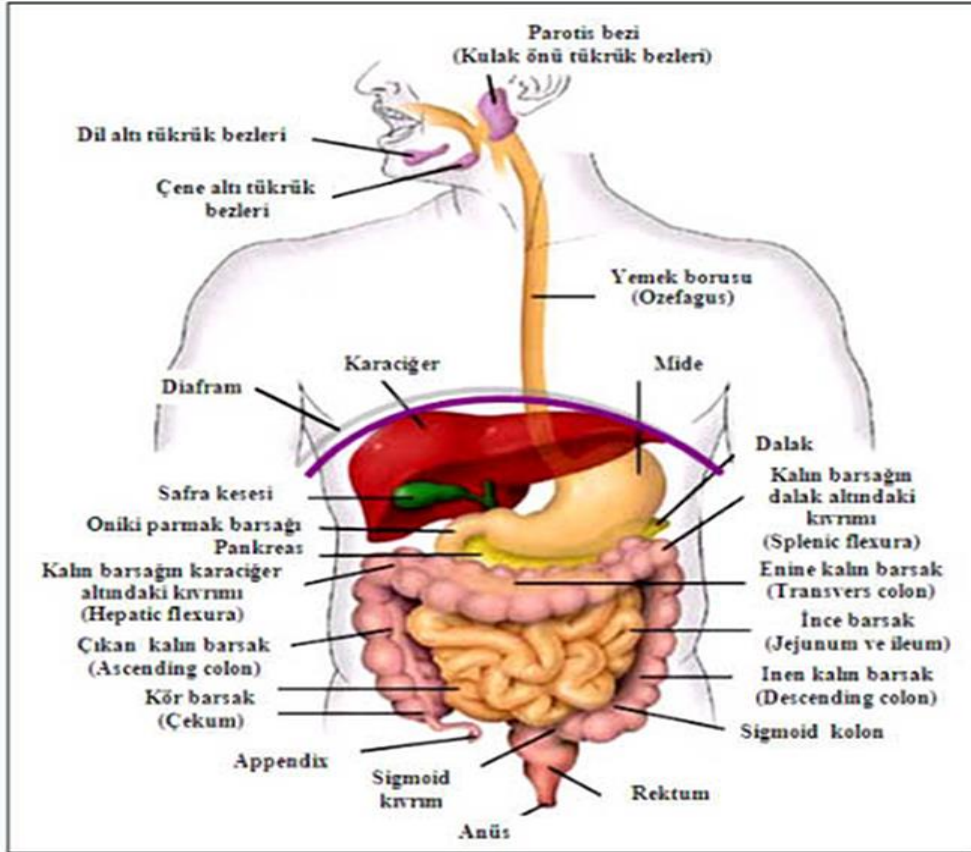
Yaşlılıkla birlikte asit olmayan salgı yapan antrum sınırı yukarılara doğru kayabilir.

Böylece midenin asit salgı yapan kısmı %30'lara kadar gerileyebilir. Böylece midenin asit salma yeteneği azalır. Okzintik mukozanın kaybı kronik gastrit sonucu gelişebilir (24 , 25). Gastrin salan mukozanın artışı midenin koruyucu epitelinin azalmasına ve böylece ülserler oluşumuna neden olabilir (26).

2.Midenin anatomik komşulukları

Gastroözefageal bileşke düzeyinde midenin komşuluğu diafram ve krusları ile dir. Lateralde kardiak çentik açılmadan diaframın sol krusu gösterilemez.

Fundus ve üst korpus düzeyinde dalak lateralde, KC sol lob lateral segment de ön ve medialde yer alır. Arkada ise abdominal aorta yer alır (şekil 2).



ŞEKİL 2: Midenin anatomik komşulukları

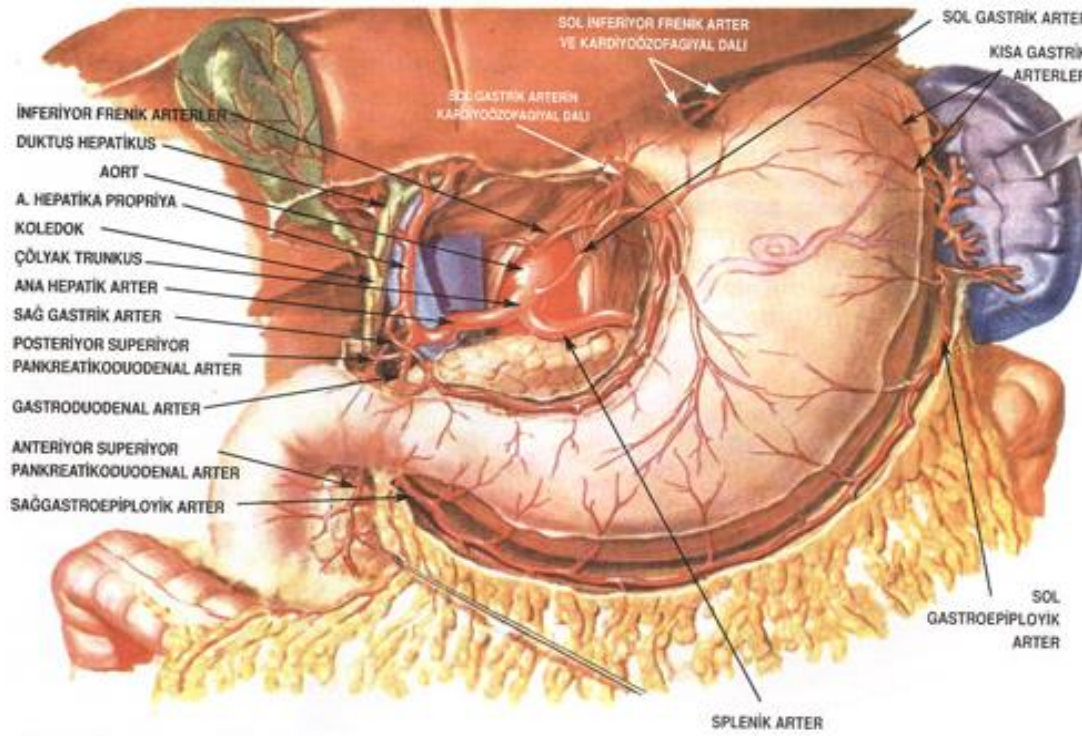
Cerrahi disseksiyonda GE bileşke gösterilecekse sol lateral segmenti asan triangular ligamanın açılması gerekebilir. İncisura, corpus ve antrum komşuluğunu belirler. Bu seviyede aorta pankreasın arkasına geçmiştir.

Transvers kolon aşağıda ve splenik fleksura lateralde kalır. Safra kesesinin fundusu pilorun ve bulbusun önündedir. Koledok bulbusun arkasında uzanır. Büyük omentum midenin büyük kurvaturuna asılı durumdadır ve avasküler yapışıklıklar gösterir. Küçük omentum ise küçük kurvatur ile falsiform ligaman arasında uzanım gösterir

3.Midenin arterleri

Mide arterleriyel kanlanmasını 5 ana kaynaktan alır (şekil 3)

- 1) **Sol Gastrik Arter:** Trunkus çöliakusun bir dalı olup küçük kurvaturun üst kısmını kanlandırır.
- 2) **Sağ Gastrik Arter:** Ana hepatic arterin dalı olup küçük kurvaturun kaudal kısmını besler.
- 3) **Sağ Gastroepiploik Arter:** Gastroduodenal arterin dalı olup antrum ve alt gövdeyi besler.
- 4) **Sol Gastroepiploik Arter:** Splenik arterin dalı olup üst gövdeyi besler.
- 5) **Kısa Gastrik Arterler:** Splenik arterin dalları olup midenin fundusunu kanlandırır.



ŞEKİL 3:Midenin arterleri

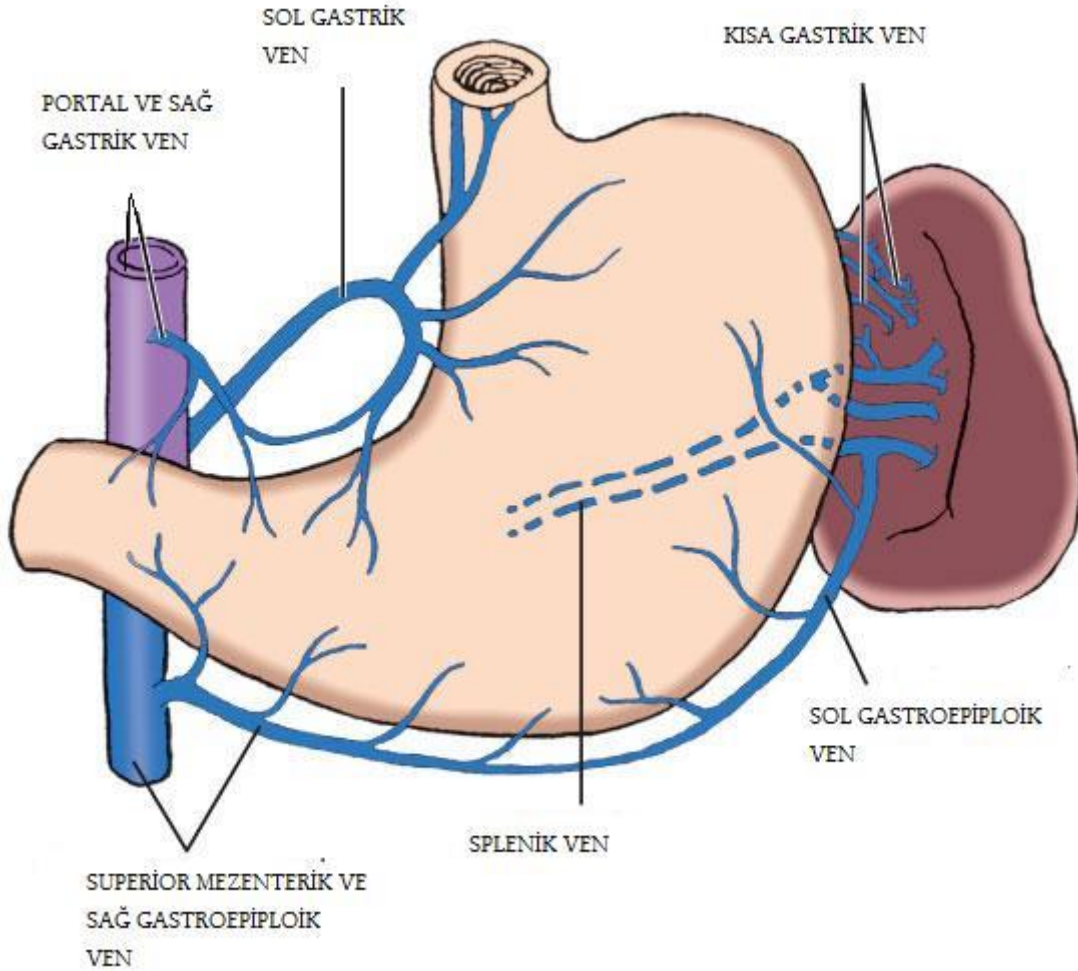
4.Midenin venleri

Midenin venleri genellikle arterlerine eşlik eder (şekil 4).

- 1) **Sol Gastrik Ven:** Genellikle portal vene, bazen superior mezenterik vene dökülür.
- 2) **Sağ Gastrik Ven:** Genellikle portal vene, bazen mezenterik vene dökülür.
- 3) **Sağ Gastroepiploik Ven:** Genelde superior mezenterik vene dökülür.

4) Sol Gastroepiploik Ven

5) Kısa Gastrik Venler: Splenik vene dökülürler.



ŞEKİL 4:Midenin venleri

5.Midenin lenfatik dolaşımı

Mide lenfatikleri arteriyel akımı yakından izler (şekil 7,8) (27).

Sol gastrik lenf nodu grubu (10-20 adet) küçük kurvaturun arka üst kısmında sol gastrik arter düzeyinde yerleşiktir.

Suprapiloric grup küçük kurvaturun en alt kısmında sağ gastrik arter düzeyinde (3-6 adet) yerleşiktir.

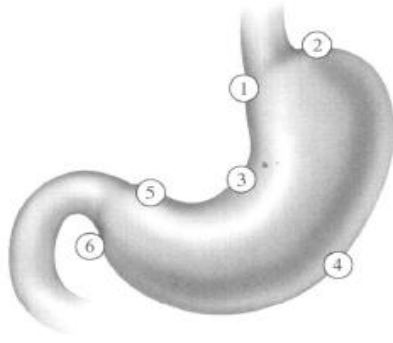
Pankreatikosplenik grup (3-5 adet) fundus ve üst gövdenin lenfatığını alır.

6-12 adet lenf nodu infrapilorik düzeyde gastroduodenal ve sağ gastroepiploik arter düzeyinde yerleşik olup pilorun lenfatığını alır. Bu gruplar arasında yoğun yan bağlantılar bulunur

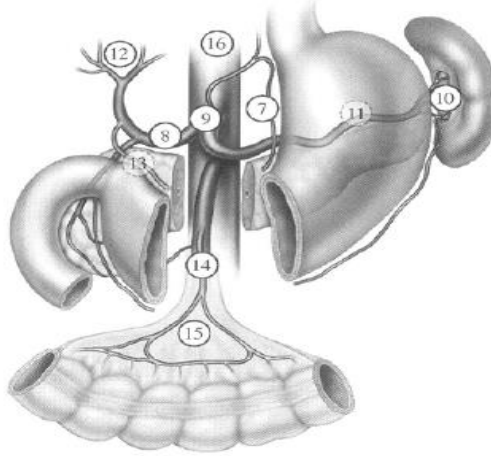
Gastrik kanserin evrelemesinde Japon Mide Kanseri Araştırma Grubu (JRSGC) 16 nodal istasyon belirlemiştir. Bu istasyonlar Tablo1 de sergilenmiş olup lokal (R1), regionel (R2) ve uzak regionel (R3) yayılım grupları olarak da sınıflandırılmıştır (27).

İSTASYON	BÖLGE	ANTRUM	KORPUS/FUNDUS
1	Sağ kardia	R2	R1
2	Sol kardia	R2	R1
3	Küçük kurvatur	R1	R2
4	Büyük kurvatur	R1	R2
5	Suprapilorik	R1	R2
6	İnfrapilorik	R1	R2
7	Sol gastrik arter	R1	R1
8	Common hepatik	R2	R2
9	Çöliak aks	R3	R3
10	Splenik hilus	R3	R1
11	Splenik arter	R3	R1
12	Hepatoduodenal lig	R2	R1
13	Pankreas başı	R2	R2
14	SMA kökü	R3	R3
15	Orta kolik arter	R3	R3
16	Paraaortik	R3	R3

TABLO 1:Japon Mide Kanseri Araştırma Grubuna göre mide kanserinin lenf nodu istasyonları (27)



ŞEKİL 5: Perigastrik lenf nodu istasyonları: 1) Sağ Parakardiyal 2) Sol Parakardiyal 3) Küçük kurvatur 4) Büyük Kurvatur 5) Suprapiloric 6) İnfrapiloric lenf nodu istasyonları



ŞEKİL 6: Ekstragastrik lenf nodu istasyonları: 7) Gastrika sinistra 8) Ana hepatic 9) Trunkus çöliakus 10) Splenik hilus 11) Splenik arter 12)Hepatik Propriya 13) Retropencreatik 14)Mesenterik kök 15) Orta kolik 16) Paraaortik lenf nodu istasyonları

6.Midenin sinirleri

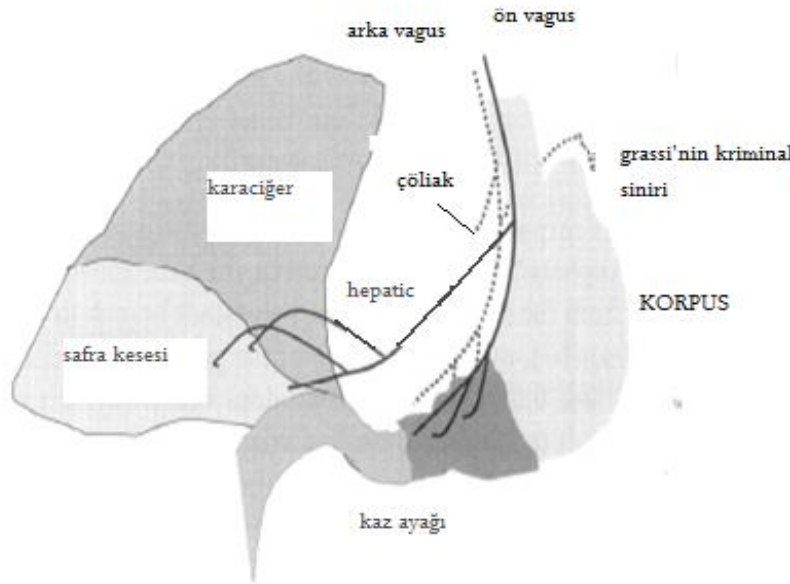
Midenin hem ekstresek hemde interensek innervasyonu gastrik sekretuar ve motor fonksiyonlarda önemli role sahiptir. Midenin ekstresek parasempatik innervasyonunu vagus siniri sağlamakta olup asetil de en önemli nörotransmitteridir.

Vagus sinirleri özofagusun lateralinden aşağıya inerek diafram seviyesinde sol (ön) ve sağ(arka) vagal kökleri yapar (şekil 7).

Diafram seviyesinde ön vagus 1-2 dala ayrılarak özofagusun muskuler tabakasına yapışır (şekil 7) (28).

GE bileşke düzeyinde küçük dallar halinde küçük kurvatur kenarı boyunca ilerleyerek en sonunda Laterjet dallarını (Kaz Ayağı) oluşturmak üzere sonlanır. Bu sonlanmadan önce KC ve safra yollarına dal verir.

Diafram seviyesinde arka vagus genelde tek dal halindedir. Çöliak dalı veren arka vagus keskin bir dönüş ile kardiaya Grassi'nin kriminal siniri denen bir dal verir ve oradan küçük kurvatur boyunca ilerleyerek en son arka Laterjet dalları oluşturarak sonlanır. Ülser cerrahisinden sonra görülen nükslerden inkomplet vagotomi veya kesilmemiş Grassi siniri sorumludur.



ŞEKİL 7: Vagus sinirlerinin şematik görüntüleri

2.3 MİDE KANSERİ

1.İnsidans

Son dönemlerde insidans ve mortalitede önemli bir düşüşe rağmen, mide kanseri, halen dünyada en yaygın dördüncü kanser ve kanser ölümlerinin ikinci en sık nedenidir. Yüksek ve en düşük risk popülasyonları arasındaki insidansı arasında 10 kat farklılıklar vardır. İnsidansı Doğu Asya, Doğu Avrupa, Orta ve Güney Amerika bölgelerinde daha yüksek oranda görülürken ve erkeklerde yaklaşık iki kat daha yüksektir. 5 yıllık sağkalım, çoğu ülkede % 30 altındadır. (29)

2013 verilerine göre ABD’de 22220 (13730 erkek ve 8490 kadın) yeni tanı mide kanseri vakası görülmüştür. Bu hastalıktan ölüm ise 2013 verilerine göre 10990 (6720 erkek ve 4270 kadın) olarak bildirilmiştir.(30)

2012 verilerine göre İngiltere’de yapılan istatistiksel ölçümlerde tüm kanserler arasında mide kanseri 15.sırada bildirilmiştir.Tüm kanserler arasında %2 oranında saptanmış.(31)

2008 yılında Avrupa Birliği ülkelerinde yapılan ölçümlerde 83000 yeni mide kanseri hastası bildirilmiş (32). Avrupa Birliği ülkelerinde en sık Litvanya’da en az ise İsveç’te mide kanseri olgusu bildirilmiş (33).

2012 yılında dünya genelinde ise toplam 952000 yeni mide kanseri hastası bildirilmiştir. En sık oranda 41.8/100000 oranında Kore’de saptanmıştır. Yine erkeklerde 62.3/100000 kadınlarda ise 24.7/100000 oranıyla ilk sırada bulunmaktadır (34).

T.C.Sağlık Bakanlığı 2012 istatistiksel verilerine bakıldığında mide kanserinin Türkiye’de görülen yıllık kanser insidans oranı kadınlarda 8.6/100.000 ile 7.sırada; erkeklerde ise 21.6/100.000 insidans oranıyla 5.sırada saptanmış (14).

2. Etyoloji

Mide kanseri etyolojisinde birden fazla neden rol oynamaktadır. Olguların büyük çoğunluğunda H.pylori enfeksiyonunun kanser gelişiminde katkısı söz konusu iken, diyet özellikleri, yaşam tarzı, obezite, sigara içimi, genetik ve çevresel diğer özellikler de mide kanseri gelişiminde rol almaktadır (35).

H. pylori kronik aktif gastrit ve atrofik gastrit, karsinogenesis dizisinde erken adımlara neden olabilir .Hayvan modellerinde, H. pylori enfeksiyonu mide adenokarsinomuna neden oldu. Ayrıca, insanlarda bir dizi çalışma H. pylori enfeksiyonu ve mide adenokarsinomu arasında açık bir ilişki gösterilmiştir (36).

Epidemiyolojik çalışmalarda H. pylori seropozitifliği ve mide kanseri arasında güçlü bir korelasyon göstermektedir. Örnek olarak, 13 farklı ülkeden (11 Avrupa ülkeleri, Amerika Birleşik Devletleri ve Japonya) 17 nüfus EUROGAST çalışmada H.pylori bulaşmış nüfus ile bulaşmamış nüfus karşılaştırıldığında H. pylori ile enfekte toplumlarda mide kanseri oranı altı kat yüksek bulundu (37).

Yine yapılan iki metaanaliz çalışmada H.pylori pozitifliği olan grupta mide adenokarsinom riskinde iki kat artış saptandı (38).

H. pylori ve kanser riskini ele alan büyük prospektif çalışmalardan birinde 1526 Japon hasta alındı. Hastalara endoskopik biyopsi yapıldı.1246 hastada H. pylori enfeksiyonu vardı. Ortalama 7.8 yıllık bir izlem sırasında H. pylori ile enfekte olan 36 hastada mide kanseri (yüzde 2.9) gelişti. Bulaş olmayan kişilerde ise mide kanseri gelişmedi (39).

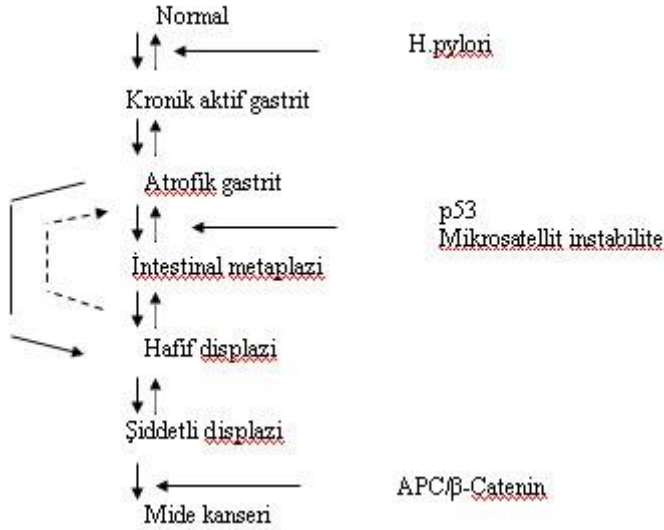
Kesin mekanizması tam olarak anlaşılmamasına rağmen çeşitli hipotezler, H. pylori karsinogeneizde rolünü açıklamak için öne sürülmüştür .

IL-1 beta ve diğer sitokinlerin bazı polimorfizmleri hipoklorhidriye yol açar ve H. pylori adenokarsinoma için artmış duyarlılık kazandırabilmektedir. Bir çalışmada 430 mide kanseri olan 393 hastanın IL-1 beta polimorfizmlerini karşılaştırıldı. İki özel polimorfizmleri (IL-1B-31T ve IL-1RN 2), düşük asit salgılanması ve gastrik atrofi ile ilişkili bulunmuştur. H. pylori ile ilgili mide kanseri olgularının yüzde 38 inde , bu alellerinin varlığı sonucuna varılmıştır. IL-1 beta, gastrik asit sekresyonunun güçlü bir önleyicisi, H. pylori mevcudiyeti ile regüle edilmektedir (40). Bu doğrultuda gen polimorfizmine sahip H.pylori ile enfekte olan olgularda prekanseröz lezyonlar için risk faktörü olduğu düşünülmüştür (41).

Diğer bir hipotez ise in vitro olarak gösterilmiştir. H. pylori enfeksiyonu, CD11a/CD18- ve CD11b/CD18 ile hücreler arası yapışma molekülü-1 (ICAM-1) etkileşimine yol açar. Nitrik oksit sentaz üretilip nitrik oksit, süperoksit, hidroksil iyonları DNA hasarı gibi reaktif oksijen metabolitlerini oluşturur. Bu mutasyon maligniteye yol açar (42).

H. pylori ve bağışıklık tepkisi apoptoz, çoğalma, farklılaşma ve otofajiye yol açar. Karsinogeneizde iki önemli süreçler apoptoz (programlanmış hücre ölümü) ve hiperproliferasyonu vardır (43). Ciddi DNA hasarını takiben, apoptoz mutasyona uğramış DNA çoğalmasını önlemek için koruyucu bir mekanizma olarak ortaya çıkar. Yıkım ve bezlerinin kaybı ile atrofik gastrit, apoptoz sonucu olabilir. H. pylori apoptoza neden olduğu mekanizma henüz belirsizdir. Bir çalışmada organizma hem doğrudan ve dolaylı mekanizmalarla tarafından apoptozise yol açar. İkinci durumda, H. pylori pro-enflamatuvar uyarılar (örneğin, tümör nekroz faktörü alfa) tarafından indüklenir, apoptozis için epitel hücreleri duyarlı hale getirir (44).

Genel olarak, H. pilori'nin çok basamaklı karsinogenezi başlattığı ve progressif olarak kronik atrofik gastrite ve displazik değişikliklere neden olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte H. pilori ile enfekte kişilerin çok az bir kısmında mide kanserinin görülmesi kanser gelişimi için başka karsinojenik faktörlerin de gerekli olduğunu düşündürmektedir. H.pylori ile başlayan patogenetik sürecin daha sonraki basamaklarında mikrosatellit instabilitesi ve genetik değişiklikler (p53 ve APC/β-Catenin) rol oynamaktadır. H. pilori, mide epitel DNA'sının mutasyonu, serbest oksijen radikallerinin artması, interlökin düzeylerinin değişmesi, sitoprotektif maddelerin azalması ve mide mikroçevresinin değişmesi gibi birçok basamakta rol oynayarak epitel displazisine yol açmaktadır (45).



ŞEKİL 8: Mide kanserinde çok basamaklı patogeneze modeli

Diyetin mide kanseri etyolojisinde önemi büyüktür. Tuzlu yiyecek tüketiminin H. pylori enfeksiyonu ile kalıcı enfeksiyon olasılığını arttırdığı görünür. Ayrıca, H. pylori enfeksiyonu ve tuzlu gıda alımı arasında sinerjik bir etkileşimin olduğu vaka-kontrol çalışmaları da bildirilmiştir (46). C ve E vitaminleri ve beta-karoten gibi diyetlerin antioksidan potansiyel koruyucu etkisi H. pylori ile enfekte edilmiş olan kişilerde çelişkili sonuçlara yol açmıştır. Kırmızı et, işlenmiş et, veya nitrozamin endojen oluşumu ile bağlantılı olan mide kanseri riski, H. pylori ile enfekte olmuş hastalarda gözlenen gibi görünmektedir. Farelerde H. pylori kanser oluşumuna karşı koruyucu olarak bulunan bir rapor genetik polimorfizm, H. pylori enfeksiyonu için D vitamini eksikliği ve eğilimi arasında olası bir bağlantıyı düşündürmüştür.

Başka bir hipotezde **hipoklorhidri alır**. Asit salgılayan parietal hücreler kaybı sonrası oluşan yüksek bir mide pH değerinde nitrat indirgen bakterilerin midede çoğalır ve yüksek pH değerinde, nitrit diğer azot ihtiva eden bileşikler ve kanserojen ile etkileşim için uygun ortam oluşur (48).

2603 hasta üzerinde yapılan bir prospektif çalışmada **hemoglobin A1c** (HbA1c) düzeyleri ($\leq 4,9$ yüzde 5,0-5,9 yüzde 6,0-6,9 oranında, ve $\geq 7,0$ si) göre dört gruba ayrıldı ve 14 yıl takip edildi. Takiplerde, 97 denekte mide kanseri gelişti. İnsidansın HbA1c düzeyi yüksek olanlarda arttığı izlenmiştir. Yüksek kan şekeri mide kanseri riskini artırır, ancak mekanizma açık değildir (49).

Obezitenin mide kardial adenokarsinomu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Obez hastalarda H. pylori enfeksiyonu belirgin bir sıklığında artış vardır ancak bu ilişkiyi açıklayan bir mekanizma kurulmamıştır (50).

Duodenal ülser hastalarında sitokin polimorfizmi, daha yaygın gastrit ve düşük asit salgılanması sonrası mide kanseri riski artmaktadır (51).

Ailede mide kanseri öyküsü olanlarda 1.5-3 kat artmış risk saptanmıştır .Konağın asit salgılama profili , H. pylori enfeksiyon sonuçları,mide iltihabın derecesi ve dağılımının belirlenmesi, enflamatuvar sitokin polimorfizmleri kalıtsal farklılıklar ile izah edilebilir (52).

3.Midenin prekanseröz lezyonları

Üst gastrointestinal sistemde kanser gelişiminin altta yatan çeşitli hastalıklar ve lezyonlar ile ilişkili geliştiği kabul edilmiştir. Premalign durumlar olarak adlandırılan bu lezyonların takibi önerilmektedir.

Gastrik premalign lezyonlar; Gastrik polipler, Menetrier hastalığı, parsiyel mide rezeksiyonu, pernisiyöz anemi, Falmilyal adenomatöz polipozis, kronik atrofik gastrit (KAG) ve intestinal metaplazi (İM), gastrik epitelyal displazidir.

3.1.Gastrik polipler

Gastrik polipler genellikle asemptomik olup genelde gastrointestinal sistem endoskopisi sırasında tesadüfen saptanırlar. Genel popülasyonda %1'den az görülürler (53). Gastrik poliplerin %70-90, hiperplastik veya fundik gland polipleri, %10-20'si ise adenomatöz poliplerdir (54).

Midede en sık antrumda (%58.8) lokalize olurlar (55). Üst gastrointestinal sistem poliplerinden adenomatöz poliplerde malignite gelişim riski özellikle polibin büyüklüğü ile alakalıdır. Eğer polip 2 cm'den büyük ise in situ kanser riski %60'ların üzerine çıkmaktadır (56).

3.2. Menetrier hastalığı (Hipertrofik gastropati)

Karakteristik özellikleri;

1. Fundus ve korpusun büyük kurvatura tarafında dev mukozal pililer,
2. Azalmış asit sekresyonu, artmış mukus sekresyonu,
3. Hipoalbuminemi,
4. Histolojik olarak fovealar hiperplazi, glandlarda atrofi, mukoza kalınlığında artma.

Klinik bulgular dispeptik semptomlar, kilo kaybı, karın ağrısı ve hipoalbuminematik ödemdir (57). Hastalık nadir bir sendrom olup, mide kanserinin eşlik ettiği birkaç vaka saptanmıştır. Bu nedenle midenin premalign hastalıklarından biri olarak kabul edilir.

3.3.Parsiyel mide rezeksiyonu

Otopsi ve retrospektif çalışmalarda, nedeni ne olursa olsun (selim, malign) rezeksiyonlu mide veya duodenum ameliyatlarından sonra, anastomoz hattında mide kanseri gelişim riskinin olduğu gösterilmiştir.

Bazı serilerde sıklık %2-8.7 olarak bildirilmiştir (58). Kanser riski operasyondan 20 yıl sonra başlar ve risk 50 yaşından önce ameliyat olanlarda daha fazladır (59).

3.4.Pernisiyöz anemi

Pernisiyöz anemi atrofik gastritle birlikte veya tek başına da olabilir (60). Pernisiyöz anemili hastalarda mide kanseri sıklığı %2-10 olarak saptanmıştır. Bu hastalarda gastrik nöroendokrin tümör (karsinoid tümör) daha sık gözlenir (61).

Sjoblom ve arkadaşları pernisiyöz anemili 71 hastayı yedi yıl süre ile izlemiş ve %4 oranında mide karsinoid tümör, %3 oranında mide adenokarsinomu saptamışlardır (62). Geniş vaka sayılı çalışmalar pernisiyöz aneminin, mide kanseri için risk faktörü olduğunu, bu nedenle endoskopik takip yapılması gerektiğini ortaya çıkarmıştır (63).

3.5.Familyal adenomatöz polipozis (FAP)

FAP'lı hastalarda % 33-100 oranında duodenal ve gastrik polipler saptanmaktadır. Gastrik polipleri sıklıkla fundik gland polipleridir (64). Gastrik adenoma insidansı ise FAP'lılarda %2-6'dır. FAP'lılarda mide kanseri insidansı genel populasyona göre hafif artmasına karşın, duodenal ve periampuller kanser insidansı belirgin düzeyde fazladır (65).

3.6.Kronik atrofik gastrit ve intestinal metaplazi

Gastritleri aşağıdaki gibi sınıflamak mümkündür.

1. Atrofik olmayan gastrit

A. Pangastrit (asemptomatik)

B. Antral predominant gastrit (duodenal ülser) ikisi de HP ile ilişkilidir.

2. Atrofik Gastrit

A. Multifokal atrofik gastrit (MAG) (gastrik ülser, distal gastrik kanser) ;HP ile ilişkilidir

B. Korpus predominant gastrit (otoimmün diğer hastalıklar, pernisiyöz anemi, gastrik kanser)

Normal mide epitelinin ince barsak veya kolondakine benzer kolumnar epitle yer değiştirmesidir. Çoğunlukla antrumda görülür ve sıklıkla KAG ile birlikte (66).

Whiting ve arkadaşları gastrik atrofi ve intestinal metaplazili hastaların 10 yıllık takibinde %8.4 oranında gastrik kanser rapor etmiştir. Atrofik gastrit ve intestinal metaplazinin malignite riski %11'dir (67).

3.7.Gastrik epitelyal displazi

Displazi, epitelyal hücrelerin noninvaziv, neoplastik değişiklikleridir. Displazi metaplazik veya metaplazi bulunmayan mukozadan gelişebilir. Endoskopik olarak mukoza çöküklüğü, ülser, polipoid veya düz renk değişikliği şeklinde görülebilir. Prospektif çalışmalar göstermiştir ki; düşük derecede gastrik displazi %60 vakada tedavi ile düzelmiş, %10-20 vakada yüksek derecede displaziye ilerlemiştir. Yüksek derecede displazilerin %75-100'ü takip eden 2 yıl içinde kanserleşmiştir (68).

4.Patoloji

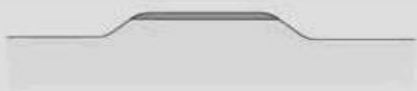
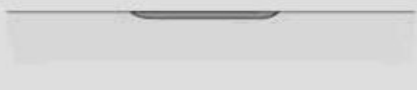
Mide duvarındaki invazyon derinliğine göre iki grupta incelenir.

1.Erken mide kanseri

Japonya’da mide kanserleri %50 sinden fazlasını erken mide kanseri oluşturur. Avrupa’da bu %10 oranındadır. Erken mide tümörü lenfatik tutulumu bakılmaksızın mukoza ve submukozayı invaze etmiş tümördür. Lenfatik tutulum mukozayı aşmamış tümörlerde %5’in altında, submukozal tutulumda %10-20 arasında bulunur.

Erken evre mide kanseri makroskopik olarak 3’e ayrılır (69). (Şekil 9)

Tip I, tip IIa-IIb-IIc ve tip III

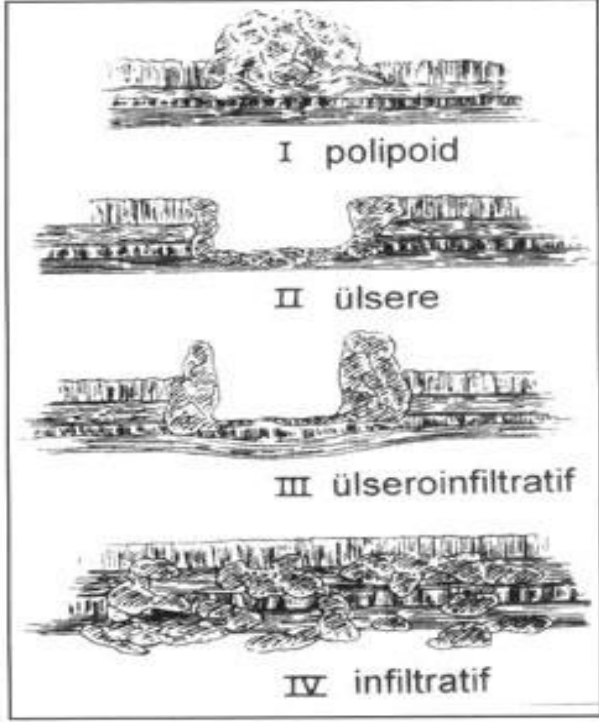
I- PROTRÜZE*	
II-YÜZEYEL II a-YÜZEYEL ELEVE*	
II b-YÜZEYEL DÜZ	
II c-YÜZEYEL DEPRESE*	
III-ÜLSERE	
KOMBİNE III+IIc	
KOMBİNE II c+III	

ŞEKİL 9: Erken evre mide kanserinde makroskopik sınıflama

Tip I, tip IIa olanlar genelde antrum yerleşimli ve iyi diferansiyedir. Tip IIc ve tip III ise daha sık olarak korpusa yerleşir ve kötü prognozludur.

2.İlerlemiş mide kanseri

Bormann'ın 1926 yılında yaptığı sınıflama kullanılır (70). (Şekil 10)



ŞEKİL 10: Bormann sınıflaması

Tip I ve tip II lezyonlar genelde iyi diferansiye kanserlerdir. Tip III ve tip IV lezyonlar genelde az diferansiye kanserlerdir. Midenin duvarında tutulan yerde rijiditeye yol açarlar tüm mide tutulduğunda “linitis plastika” olarak adlandırılır.

Mikroskopik olarak mide adenokarsinomu Lauren tarafından intestinal tip ve difüz tip olarak ikiye ayrılmıştır (71).(Tablo 2)

İNTESTİNAL

Endemik alanlarda daha sık

Gastrik atrofi ile ilişkilidir

İntestinal metaplazi vardır

Erkeklerde daha sık

Hematojen yolla yayılım

Yaşla birlikte sıklığı artar

DİFFÜZ

Nadir görülen alanlarda daha sık

A kan grubu ile ilişkilidir

Kötü diferansiye, taşlı yüzük hücreler

Kadında daha sık

Lenfatik yolla yayılım

Daha genç yaşta gözlenir

TABLO 2: Lauren sınıflaması

İntestinal tip Bormann sınıflaması Tip I ve Tip II'ye uyar.

Diffüz tip ise Bormann sınıflaması Tip III ve Tip IV'e uyar.

Histopatolojik olarak mide kanserleri DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından şu şekilde sınıflandırılmıştır. (Tablo 3)

SIK TÜMÖRLER	NADİR TÜMÖRLER
Tubuler Adenokarsinom	Sküamöz Hücreli Kanser
Papiller Adenokarsinom	Küçük Hücreli Kanser
Müsinöz Adenokarsinom	İndifferansiye Kanser
Taşlı Yüzük Hücreli Adenokarsinom	Koryokarsinom
Adenosküamöz Karsinom	Embriyonal Karsinom
	Hepatoid Adenokarsinom
	Paryetal Bez Karsinom
	Lenfoepiteliom-benzeri Karsinom

TABLO 3: WHO sınıflaması

Ayrıca adenokarsinomun grade'lemesine göre üçlü gradeleme sistemi kullanılır.

İyi differansiye tümörler, sıklıkla metaplastik intestinal epitele benzer iyi gelişmiş bez yapıları oluştururlar.

Az differansiye tümörler zor seçilebilen düzensiz bez yapıları, tek tek duran hücreler ve küçük hücre grupları izlenir.

İyi ve az differansiye tümörler arasında orta derecede diferansiye olarak tanımlanır.

İndiferansiye olanlar ayrı bir tip olarak sınıflandırılırlar.

Gradeleme sadece tubuler yapıdaki tümörlere uygulanabilir.

Ming Sınıflaması:

Mide karsinomları ekspansif ve infiltratif tip olmak üzere bu sınıflamada ikiye ayrılır. Ekspansif tipte tümör yapıları çevre dokudan, Lauren intestinal tip gibi, keskin bir sınır ile ayrılır. İnfiltratif tipte daha az diferansiye, taşlı yüzük hücresi karakterinde hücreler vardır (72).

Mulligan Sınıflandırılması:

Mukus hücreli tip, pilokardiak bez hücreli tip, intestinal tip olmak üzere mide karsinomları üçe ayrılır (73).

Jass Sınıflandırılması:

İntestinal ve gastrik tip karsinom olmak üzere iki tipi vardır. Tümörün özelliklerine -3'den +3'e kadar puan verilip bu değerlerin toplamı +4 ile +8 arasında ise intestinal tip, -9 ile +3 arasında ise gastrik tip karsinom diye adlandırılır (74).

Japon Mide Kanseri Grubu Sınıflandırılması:

WHO sınıflandırılmasına benzer histolojik sınıflandırmanın yanında, klinik bulgulara değerlendirme kapsamına sokulur. Kullanımda görülen zorluklardan dolayı rutin olarak kullanılmaz.

Mideye Metastaz Yapan Kanserler:

Tüm malignite olgularının %1-4'ünde gastrointestinal sisteme metastaz görülebilmektedir.

İnce ve kalın barsaklara nazaran mide metastazları daha sık görülür.

Mideye metastaz yapan tümörler arasında akciğer bronkojenik karsinom, malign melanom ve meme kanserleri öncelikle yer almaktadır. Makroskopik olarak bu tümörler, tümör kitlesinin sıklıkla yarısını kapsayan büyük ülserler, linitis plastica ya da polip şeklinde karşımıza çıkabilmektedir (75). Mide metastazları sonrası ortalama yaşam süresi 11 aydır (76).

Diğer Mide Karsinomları:

Nöroendokrin Tümörler:

Geçmişte mide yerleşimli nöroendokrin tümörler tüm gastrointestinal sistem nöroendokrin tümörleri arasında %3-4 sıklıkta görülmekte iken, günümüzde endoskopik tarama yöntemlerinin gelişmesi yanı sıra immünohistokimyanın patoloji rutinine girmesi ile bu oran %11-41'lere ulaşmaktadır(77).

İyi diferansiye, az diferansiye ve mikst tip nöroendokrin tümörler olmak üzere üçe ayrılırlar.

Hepatoid Adenokarsinom:

İmmunohistokimyasal olarak alfa-1 antitripsin, alfa fetoprotein, transferin işaretleyicileri ile pozitif sonuç verirler. Sitoplazmalarında bol miktarda glikojen içerirler (78).

Lenfoepitelyoma Benzeri İndiferansiye Karsinom:

Medüller karsinom olarak da adlandırılan bu kanser Ebstein-Barr virüsü ile ilişkilidir. Hücre tipi olarak lenfomalar ile karışabilir (79)

Parietal Hücreli Karsinom: Kanser hücresinin sitoplazmasında bol miktarda eozinofilik granüler bulunur (80).

Skuamöz Karsinom: Bu tanıyı koymada karsinom yerleşimi önemlidir. Kardioözefagal yerleşimli bu tümörler mide karsinomu olarak kabul edilmemektedir. Tanıda Sitokeratin 13-18, Keratin 16 gibi işaretleyiciler kullanılmaktadır (81).

Adenoskuamöz Karsinom: Adenokarsinom ve skuamöz karsinomu bir arada bulunduran formudur (82).

Koryokarsinom: Bu tümörlerde beta-HCG, human plasental laktojen gibi maddeler saptanmaktadır (83).

Bunlar dışında;

Sarkomatoid karsinom

Rabdoid özellikli adenokarsinom

Osteoklast tipinde dev hücreler içeren mide karsinomu gibi mide karsinomu tipleri de vardır.

5.Mide kanserinde tanı

Mide kanserinde tümörler genellikle ileri evrede klinik tanı vermektedir. Erken evre tümörler genellikle tarama programlarında ya da mide şikayeti sonucu yapılan endoskopik incelemeler sırasında saptanmaktadır.

Ailede hikayesi olan, kronik peptik ülser hikayesi, herhangi bir nedenle mide rezeksiyonu yaptırmış olan kişiler mide kanseri açısından risk altındadırlar. Böyle kişileri mide kanseri yönünden takipte tutmak gerekir.

Mide kanserinin bulunduğu yere göre şikayetler değişebilir. Kardiada yerleşimli tümörler yutarken takılma hissi yaratırken, prepilorik yerleşimli tümörler ise daha çok bulantı, kusma şikayeti yaratırlar.

Kilo kaybı ve iştahsızlık en çok saptanan şikayetlerdir. Ağrıda görülen bir semptomdur ve peptik ülseri taklit edebilir. Ağrının sürekli olması mide tümörünün ileri evre olduğunu düşündürür.

Hastalarda hematemez, melena şikayeti de olabilir. Bu kanamanın şiddetine göre değişkenlik gösterir.

Fizik muayenede epigastrium bölgesinde kitle ele gelebilir. Bu bulgu ileri evre bir tümör olduğunu düşündürse de evre 4 olduğunu göstermez. Hepatomegali de metastaz yapmış vakalarda saptanabilir. Ayrıca assit saptanması da peritoneal implantasyonu düşündürür.

Sol supraklavikular lenfadenomegali (Virchow nodülü) saptanması, rektal tuşede Douglas çukurunda (Blumer rafi) tümör saptanması ve kadınlarda overlerde (Krukenberg tümörü) tümör saptanması hastanın ileri evrede olduğunu gösterir.

Laboratuvar Bulguları:

Laboratuarda anemiye raslanılabilir. Gaytada gizli kana da sıklıkla raslanılabilir. Elektrolit, serum albumin, karaciğer fonksiyon testlerinde de bozukluklara raslanılabilir. Karsinoembriyjenik antijenin (CEA) yüksek olması da hastada adenokarsinom olabileceğini düşündürür. CEA ve Ca 19-9 da aşırı yükselmeler hastalığın metastatik olduğunu düşündürür

Radyolojik Tanı Yöntemleri:

Baryumlu İncelemeler:

Erken mide kanserinde radyolojik olarak en iyi tanı metodu çift kontrastlı baryum incelemesidir.

İleri evre tümörlerde polipoid, ülseratif veya infiltratif olabilirler. Polipoid tümörler lümene protrüzyon gösteren lezyonlar oluştururlar. Linitis plastikada baryumlu grafide matara mide görüntüsü vardır yani mide hiç ekspansiz olmaz.

Ülsere karsinomlarda tümör kitlesi ülserasyonla yer değiştirmiştir. Malign ülserasyonlar kitle içinde intralüminal yerleşim gösterirken selim ülserasyonlar mide konturunun dışına taşma gösterir. Malign ülserleri çevreleyen tümör kitlesi komşu mide duvarı ile dar açı yapar. Mide mukoza kıvrımlarının tümör ile infiltrasyonu sonucunda bu kıvrımlarda düzensizlik ve kesinti izlenir.

İnfiltran karsinomlar midede düzensiz daralma ve mukozada nodularite gösterir.

Mide kanserinin kolona invazyonu sonucunda oluşan gastrokolik fistüllerde saptanabilir. Lavman opaklı kolon grafisinde daha fazla basınç uygulandığından gastrokolik fistüller daha kolay görülürler.

Bilgisayarlı Tomografi:

Polipoid gastrik karsinom BT'de mide lümenine uzanan yumuşak doku kitlesi olarak karşımıza çıkar. Ülser karsinomlar mide hava ile doldurulursa hava dolu ülser krateri içeren yumuşak doku kitlesi olarak görülür. İnfiltran karsinomlarda duvar kalınlaşması izlenir. BT lenf bezi metastazlarını ve pankreas invazyonunu belirlemede çok hassas değildir. Doğru evreleme oranı %60-80 arasında kabul edilmektedir.

Magnetik Rezonans Görüntüleme:

MR'ın mide karsinomunu değerlendirmedeki rolü kısıtlıdır. Oral kontrast maddeler geliştirildikçe ve hızlı çekim teknikleri ile MR yakın zamanda daha fazla kullanılacaktır. MR karaciğer metastazını saptamada bilgisayarlı tomografiye göre daha duyarlıdır.

Endoskopik Ultrasonografi :

Lokal evrelemede en duyarlı tetkiktir. Tümör invazyonunun derinliğini saptamada ve mide komşuluğundaki lenf düğümünü değerlendirilmesinde çok yararlıdır. Primer tanı için endoskopi, uzak lenf düğümleri ve metastazların saptanması için BT ile kullanılması durumunda doğru tanı ve preoperatif evreleme oranları yüksek olmaktadır.

Endoskopi:

Endoskopik inceleme, mide kanseri tanısı koymada en önemli yöntemdir. Endoskopik inceleme sırasında midenin bütün bölümleri dikkatle gözden geçirilmeli, fundus ve kardiayı değerlendirmek için retrofleksiyon manevrası mutlaka yapılmalıdır.

Görülen bir lezyon kanseri düşündürse de kesin tanı histokimyasal incelemeler ile konulur. Biopsi ile %80-85 oranında doğru sonuç alınmaktadır. Fırçalama ile alınan materyal ile doğruluk oranı %95 lere çıkmaktadır.

Midenin 2 cm'den büyük adenomatöz poliplerinde %60 oranında kanserleşme görülmektedir. Bu nedenle midenin adenomatöz poliplerinin 2-4 yıl aralıklar ile takip edilmesi ve büyük boydaki poliplerin endoskopik yöntem ile çıkarılması önerilmektedir.

Uzak doğu ve Japonya’da bütün mide kanserlerinin %35-50’sini oluşturan erken mide kanserlerinin tanısı endoskopik tarama yöntemlerinin yaygınlaştırılması sayesinde sağlanmıştır. Batı lkelerinde ise mide kanseri daha ileri evrelerde saptanmaktadır.

Endoskopistin bir mide kanserini tanımlarken bazı noktalara dikkat etmesi gerekir.

1. Lezyonun makroskopik görünümü
2. Boyutları
3. Midenin anatomik bölgelerine göre yerleşimi
4. Kanamalı olup olmadığı
5. Midenin hava verilmesiyle ekspanse olup olmaması (Linitis plastikada en önemli bulgu)

6.Mide kanserinde evreleme

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

Tümör evrelemesinde TNM sistemi kullanılır (84) (Tablo 4 ve tablo 5)

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

T-Primer tümör

TX	Primer tümör değerlendirilemedi
T0	Primer tümör mevcut değildir
Tis	Karsinoma in situ: Lamina propriaya invazyon göstermeyen intraepitelyal Tümör
T1	Tümör lamina propria, muskularis mukoza, ya da submukozaya invazedir.
T1a	Tümör lamina propria or muskularis mukozaya invaze

T1b	Tümör submukozayı invaze
T2	Tümör muscularis propria'ya invaze
T3	Tümör viseral periton veya komşu yapıları invaze etmeden subserosal bağ dokusuna penetre olmuştur
T4	Tümör serozayı (viseral periton) veya komşu yapıları invaze etmiştir
T4a	Tümör serosayı (viseral periton) invaze etmiştir
T4b	Tümör çevre yapılara invazedir

N-Bölgesel lenf bezleri

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

M-Uzak metastazlar

M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

pTNM-Patolojik sınıflama

pT, pN ve pM kategorileri T,N,M kategorilerine karşılık gelir.

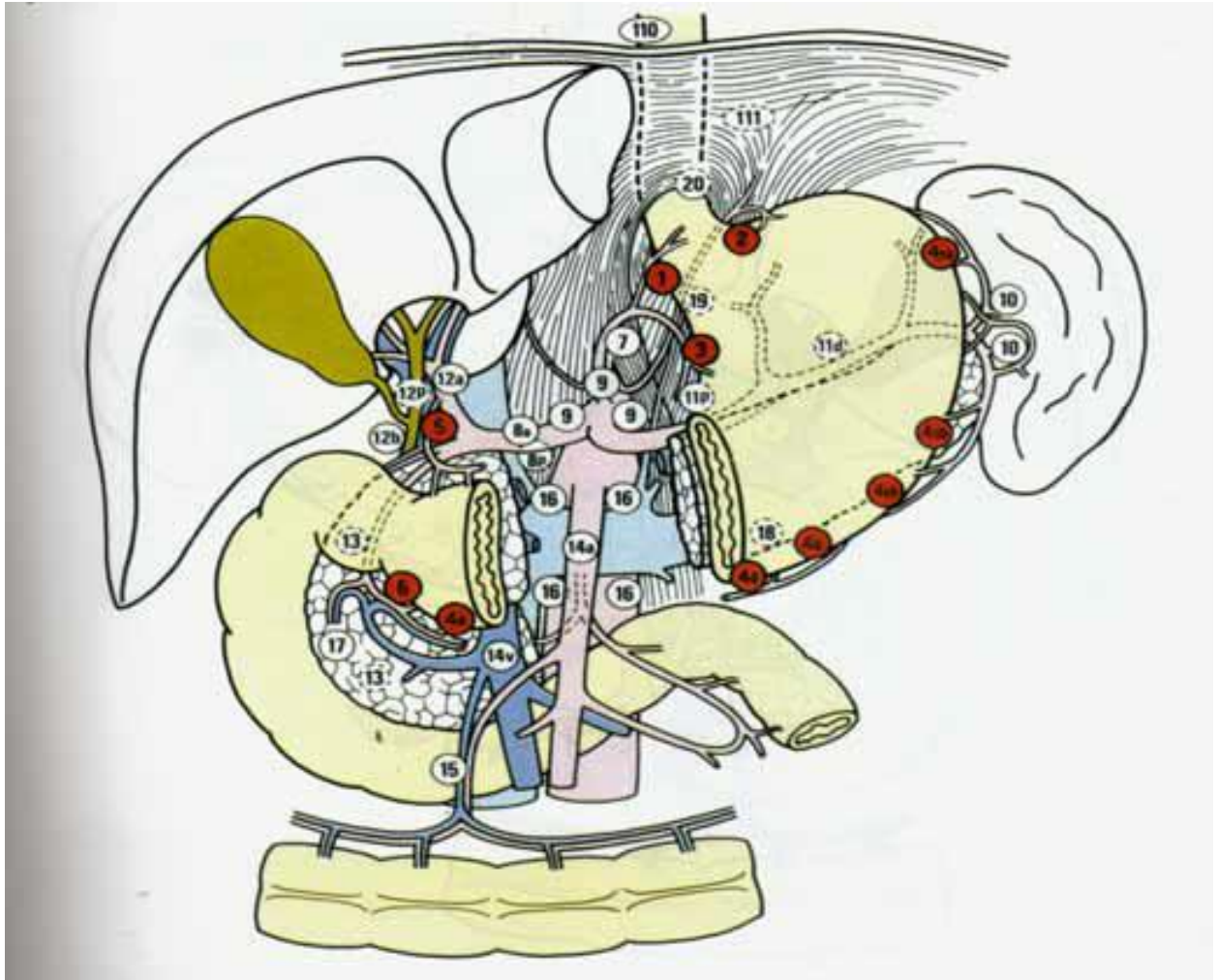
pN0: 15'in altında lenf nodu incelemesi, olgunun N0 olarak değerlendirilmesini kuşkulu hale getirirse de, çıkarılan lenf nodu sayısına bakılmaksızın, incelenen tüm nodların tümör (-) olmasını ifade eder.

TABLO 4: TNM 2010 evrelemesi

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

TABLO 5: UICC'ye göre TNM sınıflaması

Midenin lenf nodu istasyonları Japon Mide Kanseri Araştırma Derneği (JRS GC) tarafından gruplandırılmıştır. Perigastrik (mide çevresi) ve ekstraperigastrik (mide çevresi dışı) olarak iki gruba ayrılır.



ŞEKİL 11: Midenin lenf nodu istasyonları

1) sağ parakardial 2) sol parakardial 3) küçük kurvatur 4) büyük kurvatur 5) suprapilorik
6) infrapilorik 7) sol gastrik arter 8) ana hepatik arter 9) çöliak arter 10) dalak hilusu
11) dalak arteri 12) karaciğer pedikülü 13) retropankreatik 14) süperior mezenter 15) orta kolik arter 16) aort çevresi

1-6 nolu lenf nodu ganglionları N1, 7-12 nolu lenf nodu ganglionları N2, 13-16 nolu lenf nodu ganglionları N3 olarak adlandırılır (85).

7.Mide kanseri tedavisi

Cerrahi tedavi:

Mide kanserinin esas tedavisi cerrahidir. Erken mide kanserli olgularda cerrahinin genişliği endoskopik tedavi yapılması tartışmalıdır.

Bir İtalyan çalışmasında rezeke edilen erken mide kanserli 652 olgu değerlendirildi. Lenf nodu metastazı insidansı genel yüzde 14 oldu, submukozal kanserde mukozal kanserle karşılaştırıldığında metastaz oranı yüksek saptandı. Daha küçük boyutlu kanserde önemli ölçüde daha az pozitif düğüm (tümörler <2 cm, 2-4 cm ve > 4 cm, sırasıyla lenf nodu tutulumu % 9, % 20, %30) saptandı (86).

5265 hasta ile Japonya'dan bir retrospektif çalışmada, erken mide kanseri olan mukozal tümörü olan olgularda tümör boyutu 3 cm den küçükse iyi diferansiye ise ve ülserle değilse lenf nodu metastazı saptanmamış. Submukozal tümörü olan hastalarda, boyutu 3 cm den küçükse iyi derecede diferansiye ise ,lenfovasküler işgali yoksa yine lenf nodu metastazı saptanmamış (87).

Kore'den bir retrospektif çalışmada ise erken mide kanserli 1308 hastaya eş zamanlı en az D2 diseksiyon da yapılmış lenf nodu metastazı 126 hastada (yüzde 10) olarak tespit edilmiş (88).

Bu veriler ışığında endoskopik cerrahi için en uygun tümör 2 cm den küçük , ülserle olmayan, mukozal kanserler, ve muhtemelen küçük (<2-3 cm) iyi diferansiye ve lenfovasküler invazyonu olmayan submukozal kanserlerdir (89).

Uzak metastazı olmayan, cerrahi riski kabul edilebilir hastalarda radikal rezeksiyon yapılır. radikal rezeksiyon midenin ilgili bölümü ile birlikte küçük ve büyük omentumun , karaciğer, dalak, diafragma, pankreas, transvers kolon gibi komşu organ invazyonu olan organların tamamını en bloc halde çıkarılmasını ifade eder. Geride makroskobik tümörlü doku kalırsa R2, mikroskobik tümör kalırsa R1 ,tümör kalmazsa R0 rezeksiyon olarak adlandırılır. Cerrahi operasyonda amaç R0 rezeksiyon sağlamaktır (90).

Tümörün lokalizasyonuna göre antrum yerleşimli tümörlerde proksimal mide korunarak distal subtotal gastrektomi; kardial ,fundus ve korpus tümörlerinde (antrum korunarak proksimal gastrektomi yapılabilirse de), hemen daima total gastrektomi yapılması tercih edilir (91).

Gastrik adenokarsinoma için mide rezeksiyonu sırasında gerekli lenf nodu diseksiyonu kapsamı biraz tartışmalıdır. Ulusal Kapsamlı Kansere Ağı tarafından yayınlanan Tedavi kılavuzları D2 lenf nodu diseksiyonu önerilmektedir

Ancak, Japon cerrahlar rutin olarak genişletilmiş lenfadenektomi (D2 veya D3) gerçekleştirmektedir (92). Ancak, daha geniş diseksiyon yapılan randomize çalışmalarda mortalite ve morbiditeyi arttırdığı saptanmıştır

Sentinel lenf nodu diseksiyonu erken evre mide kanseri olan hastalar için faydalı olabilir (93).

Ancak yanlış negatiflik oranı yüksek olması sentinel lenf nodu diseksiyonu rutin olarak uygulanmasına engel olmuştur.

Benign mide lezyonlar gibi minimal diseksiyon gerektiren benign mide lezyonlarında laparoskopik yaklaşım en uygun olabilir; Ancak, laparoskopik yaklaşım da malign tümörlerde de kullanılır olmuştur (94).

Bir çalışmada, bir randomize ve altı gözlemsel çalışma incelenmiş . Bu çalışmada laparoskopik ve açık gastrektomi olguları karşılaştırılmış.278 hastaya açık 178 hastaya laparoskopik gastrektomi uygulanmış . Laparoskopik gastrektomi, açık gastrektomi ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak uzun sürdü, ama daha az kan kaybı ve daha kısa hastanede kalış süresi saptandı.Çıkarılan lenf nodu sayısı, veya (beş yıl düzeltilmiş) kansere bağlı ölüm için ilgili laparoskopik ve açık gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu (95).

Bu küratif cerrahiler dışında ,acil kanamalı ve obstrukte tümörlerde palyatif rezeksiyonlar da uygulanabilir. Piloru tıkayan tümörlerde gastrojejunostomi yapılabilir. Benzer şekilde kardial ve prepilorik bölgeyi tıkayan tümörlerde palyasyon amaçlı endoskopik stent konulabilir.

Kemoradyoterapi:

Son yıllarda mide kanserleri rezektabilite oranında artış olmasına, postoperatif mortalite oranının düşmesine rağmen, 5 yıllık sağkalım oranları yalnız cerrahi ile %8 ile %26 arasında değişmektedir. Prognozun kötü olması yüksek oranda görülen lokal, bölgesel, sistemik yinelemelere ve tanının ileri evrede konmasına bağlıdır. Çalışmalarda, radikal cerrahi sonrası T3-T4 veya bölgesel lenf nodu pozitifliği ve/veya cerrahi sınır (+) yakın olan olgularda lokal bölgesel başarısızlık oranının yüksek olduğu saptanmıştır (96).

İleri evrelerde radyoterapinin kemoterapi ile beraber kullanımı araştırılmıştır. Mide kanserinde cerrahi sonrası adjuvan kemoradyoterapinin yalnız cerrahi yapılanlara göre sağkalım üstünlüğü prospektif randomize çalışma ile ortaya konmuştur (97). Bu çalışmada üç yıllık hastalıksız sağkalım, kemoradyoterapi grubunda %48, gözlem grubunda %31 bulunmuştur (p=0.001). Bu çalışma sonrası dünyanın birçok yerinde mide kanserli olgulara postoperatif kemoradyoterapi önerilmeye başlanmıştır.

Gruplararası en büyük ve en son deneme, ABD Intergroup tarafından INT-0116, kemoterapi prokolüne benzer kemoradyoterapi protokolünün tam cerrahi rezeksiyonu takiben etkileri araştırılmış. 556 hasta üzerinde yapılan hastalıksız sağ kalım oranlarında anlamlı artış saptanmış(98)

2006'da yayınlanan prospektif randomize MAGIC çalışmasında ameliyat öncesi 3 kür ameliyat sonrası 3 kür epirubicin ,sisplatin,5-FU tedavisi alan grupta evre küçülmesi ve sağkalım artışı gözlemlenmiştir (99).

Randomize olmayan Kore çalışmasında ise evre II-IV (M0) 990 olgu D2 rezeksiyon sonrası, INT-0116 protokolüne benzer kemoradyoterapi protokolü ile tedavi edilen 544 olgu, sadece

cerrahi uygulanan 446 olgu ile karşılaştırılmıştır (100). Kemoradyoterapi kolunda 3 ve 5 yıllık sağkalım oranı sırasıyla %66, %57 saptanmış ve istatistiksel olarak sadece cerrahi kola göre anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur.

Ancak, Japonya’da yapılan randomize çalışmada yalnız cerrahi kol, postoperatif kemoterapi (S-1, 80 mg/m² 1 yıl süre) kolu ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada tüm olgulara D2 rezeksiyon yapılmıştır. Üç yıllık genel sağkalım oranının S-1 ile tedavi edilen kolda sadece cerrahi kola göre anlamlı derecede daha iyi olduğu bulunmuştur (%80.5’e karşın %70.1) (101).

Kemoterapinin radyoterapiye eklenmesi ile erken yan etki olasılığında artma olmaktadır Son yıllarda radyoterapi planlama ve teknolojisindeki gelişmelere sayesinde mide kanserinin tedavisinde iki boyutlu radyoterapi yerine 3D-KRT kullanılmaya başlanmıştır. 3D-KRT ile yapılan çalışmalarda klinik hedef hacmin ideal şekilde doz aldığı, böbrek ve medulla dozlarının iki boyutluya göre daha az olduğu gösterilmiştir (102).

Mide kanserinde IMRT uygulaması ile yapılan birçok çalışmada sadece dozimetrik planların karşılaştırılması yapılmıştır (103). Özellikle IMRT ile tedavide 4D-BT (4 boyutlu bilgisayarlı tomografi) ve/veya görüntü kılavuzluğunda radyoterapi kullanılması önerilmektedir.

Mide kanserinde konformal radyoterapi tekniklerini kliniğe uygularken, radyasyon onkologlarının anatomiye, mide kanserinde cerrahi sonrası yineleme bölgelerini, normal organ hareketlerini iyi bilmeleri ve radyoterapi alanı ve optimizasyonu için ortak bir kılavuz izlemeleri önerilmektedir.

3.MATERYAL VE METOD

Çalışmamız Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra başlatıldı . Ağustos 2004 ve Haziran 2013 tarihleri arasında Dokuz Eylül Hastanesi Genel Cerrahi kliniğinde mide kanseri tanısıyla rezeksiyon uygulanan 266 hastanın klinik kayıtları, patoloji ve ameliyat raporları retrospektif olarak incelendi.

Bunlardan 3 hasta daha önce cerrahi geçirmiş anastomoz hattı tümörü olması , 18 hasta ise linitis plastica patolojik tanısı olması 5 hasta bilgileri yetersiz olması nedeniyle çalışma dışında bırakılmıştır. Çalışmaya toplam 240 hasta dahil edilmiştir.

Ameliyat edilen mide kanseri tanısı almış olan hastalar **proksimal yerleşimli ve distal yerleşimli** olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

Proksimal yerleşimli tümör grubu içine kardiya ve fundus yerleşimli tümörler alınırken , distal yerleşimli tümör grubuna korpus, antrum yerleşimli tümörler alındı.

Sağ kalıma etki eden prognostik faktörleri araştırmak amacıyla iki grupta ;

- Cinsiyet (erkek,kadın)
- Ek hastalık (diabet ,hipertansiyon ,KOA, konjestif kalp yetmezliği)
- Yaş
- Vücut kitle indeksi (Zayıf (18.5 kg/m² ve altı), Normal (18,5-24,9 kg/m²), Kilolu (25-29.9 kg/m²), Obez (30 kg/m² ve üzeri))
- Tümör boyutu (<5cm, >5cm)
- Tümörün evresi (TNM 2010 sınıflaması)
- Çıkarılan toplam lenf nodu
- Metastatik lenf nodu
- Diferansiyasyon derecesi
- Vasküler invazyon ve perinöral invazyon, incelendi.

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 metodların (ortalama, standart sapma, frekans) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin karşılaştırılmasında Student t testi; normal dağılım göstermeyen parametrelerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı.

Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sağkalım analizlerinde Kaplan-Meier analizi ve Log Rank testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

4.BULGULAR

A)TANIMLAYICI ÖZELLİKLER

Çalışmaya dahil edilen toplam 240 hastanın mide kanserlernini yerleşimi yeri: 65(%27.1) hastada proksimal,175(%72.9) hastada distal yerleşimli bulundu.

Hastaların yaş ortalaması 61.8 yıl (en küçüğü 26yıl ve en büyüğü 94yıl) ,çoğunluğu 60 yaşından büyüktü (% 56.8). E/K oranı 1.75 bulundu. Vücut kitle indeksleri incelendiğinde hastaların genel olarak normal kilolu olduğu görüldü (%48,1). Tüm bulgular tablo 6' da ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 6: Olguların tanımlayıcı özellikleri

		n (%)
Grup	Proksimal	65 (27.1)
	Distal	175 (72,9)
Cinsiyet	Erkek	153 (63,8)
	Kadın	87 (36,3)
Yaş	<45	21 (8,7)
	45-60	83 (34,4)
	>60	136 (56.8)
VKI	Zayıf (18.5 kg/m2)	7 (2.9)
	Normal (18,5-24,9 kg/m2)	115 (48.1)
	Kilolu (25-29.9 kg/m2)	80 (33.1)
	Obez (30 kg/m2 ve üzeri)	38 (15.7)
Sağkalım	Canlı	108 (45.0)
	Ölü	132 (55.0)

Hastaların ek hastalık olarak %14,2 sinde DM, %34,6 sinde HT, %5 inde KOAH, % 5 inde KKY, %10 unda KAH bulunmaktaydı. Tüm bulgular tablo 7’ de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 7: Ek hastalık oranları dağılımı

		n (%)
DM	Yok	206 (85,8)
	Var	34 (14,2)
HT	Yok	157 (65,4)
	Var	83 (34,6)
KOAH	Yok	228 (95,0)
	Var	12 (5,0)
KKY	Yok	231 (96,2)
	Var	9 (3,8)
KAH	Yok	216(90,0)
	Var	24 (10,0)

Hastaların çoğunluğu TNM sınıflamasına göre evre III-IV (%82.5) idi. Tümör

lokalizasyonuna bakıldığında en sık antrumda yerleşimli olduğu görüldü (%44.6).

Mikroskopik olarak incelendiğinde WHO sınıflamasına göre en sık adenokarsinom (%86,7) ve geri kalanında taşlı yüzük hücreli karsinom (% 13,3) saptandı.

Tüm bulgular tablo 8’ de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 8: Tümöre ait genel özellikler

		n %
Tm lokalizasyonu	Kardia	64 (26,7)
	Corpus	68 (28,3)
	Antrum	107 (44,6)
	Fundus	1 (0,4)
Tm lokalizasyonu	Proksimal	65 (27,1)
	Distal	175 (72,9)
Tm boyutu	<5cm	105 (43,8)
	>5cm	135 (56,3)
Histoloji	Adenokarsinom	208 (86,7)
	Taşlı Yüzük Hücreli Ca	32 (13,3)
Grade	İyi	56 (23,3)
	Orta	55 (22,9)
	Az	114 (47,5)
	Andiferansiye	15 (6,3)
T evre	T1-2	42 (17,5)
	T3-4	198 (82,5)

95 hastada (%39,6) kan damar invazyon, 144 hastada (%60,0) perinoral invazyon ve 171 hastada (%71,3) lenfovasküler invazyon saptandı.

Tüm bulgular tablo 9' da ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 9: Metastaz ve invazyon oranları dağılımı

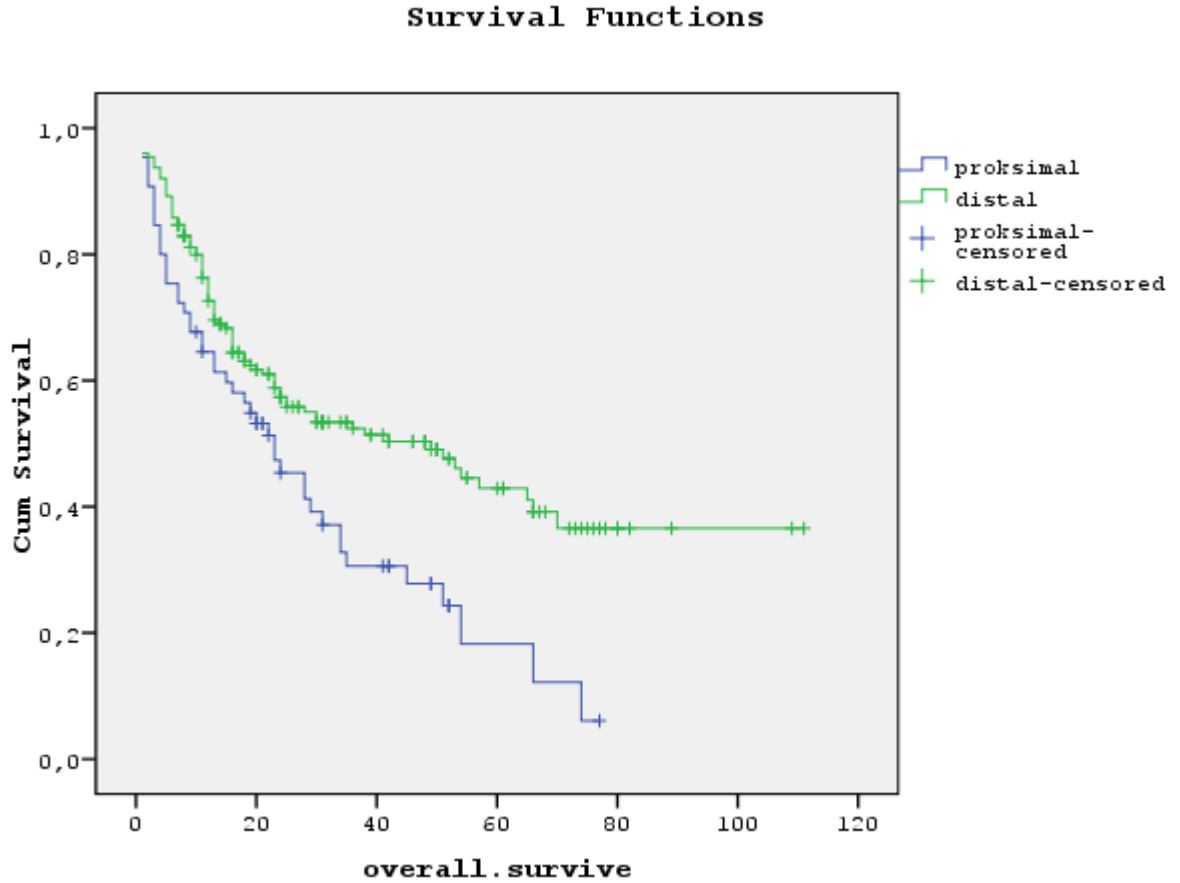
		n %
Lenf metastazı	Yok	60 (25,0)
	Var	180 (75,0)
Çıkarılan lenf nodu	<15	27 (11,3)
	>15	213 (88,2)
N evre	N0	60 (25,0)
	N1	43 (17,9)
	N2	49 (20,4)
	N3A	56 (23,3)
	N3B	32 (13,3)
Uzak metastaz	M 0	190 (79,2)
	M 1	50 (20,8)
R	R0	214 (89,2)
	R1	24 (10,0)
	R2	2 (0,8)
Kan damar invazyonu	Yok	145 (60,4)
	Var	95 (39,6)
Lenfovasküler invazyon	Yok	69 (28,7)
	Var	171 (71,3)
Perinöral invazyon	Yok	96 (40,0)
	Var	144 (60,0)

B) Kaplan Meier sağkalım analizleri

Tüm olgularda median sağkalım 30 (%95 CI: 18,29-41,70) olarak bulundu.

Proksimal tümörlerde bu oran 23 ay; distal tümörlerde bu oran 42 ay olarak saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0.003$)

Tüm olgular için çizilen Kaplan Meier sağkalım grafiği



Tablo 10: Olguların demografik özelliklerine göre Kaplan Meier sağkalım analiz sonuçları

		Median	Std. Error	95% CI		Log Rank	
						χ^2	p
Cinsiyet	Erkek	25	9,36	6,65	43,35	0,327	0,567
	Kadın	34	6,83	20,62	47,38		
Yaş	<45	54	20,44	13,93	94,07	16,654	0,000
	45-60	.	.	.	.		
	>60	20	3,10	13,92	26,08		
VKI	Zayıf	18	6,10	6,05	29,95	10,222	0,017
	Normal	28	8,21	11,91	44,09		
	Kilolu	28	5,95	16,33	39,67		

Olguların demografik özelliklerine göre Kaplan Meier sağkalım analiz sonuçları incelendiğinde;

Yaş grupları, VKI gruplarına göre ortalama sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$).

Cinsiyete göre ortalama sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 11: Ek hastalıklara göre Kaplan Meier sağkalım analiz sonuçları

		Median	Std. Error	95% CI		Log Rank	
						X ²	p
DM	Yok	36	7,70	20,90	51,10	11,547	0,001
	Var	11	1,40	8,25	13,75		
HT	Yok	34	7,31	19,68	48,32	0,156	0,693
	Var	24	5,76	12,71	35,29		
KOA	Yok	29	4,94	19,31	38,69	0,828	0,363
	Var	53	22,22	9,44	96,56		
KKY	Yok	30	6,15	17,95	42,05	0,007	0,933
	Var	24	9,96	4,48	43,52		
KAH	Yok	30	6,16	17,92	42,08	0,136	0,712
	Var	24	9,96	4,48	43,52		

Olguların ek hastalıklarına göre Kaplan Meier sağkalım analiz sonuçları incelendiğinde;

DM varlığına göre ortalama sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Diğer değişkenler açısından sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 12: Tümörün özelliklerine göre Kaplan Meier sağkalım analiz sonuçları

		Median	Std. Error	95% CI		Log Rank	
						X ²	p
Tm lokalizasyonu	Proksimal	23	4,22	14,74	31,26	9,158	0,002
	Distal	49	10,57	28,28	69,72		
Tm boyutu	<5cm	66	18,95	28,85	103,15	6,026	0,014
	>5cm	24	4,40	15,38	32,62		
Histoloji	Adenokarsinom	28	3,58	20,99	35,01	4,498	0,034
	Taşlı Yüzük Hücreli Ca	20	3,24	13,65	26,35		
Grade	İyi	45	11,61	22,24	67,76	8,944	0,030
	Orta	53	16,13	21,38	84,62		
	Az	20	3,24	13,65	26,35		
T.1.2..3.4	T1-2	45	11,61	22,24	67,76	24,838	0,001
	T3-4	23	2,57	17,97	28,03		

Tümörün özelliklerine göre Kaplan Meier sağkalım analiz sonuçları incelendiğinde;

Tm lokalizasyonu, tm boyutu, histolojik tip, grade ve tm evrelerine göre sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$).

Tablo 13: Metastaz ve invazyona göre Kaplan Meier sağkalım analiz sonuçları

		Median	Std. Error	95% CI		Log Rank	
						X ²	p
Lenf metastazı	Yok	56	7,81	38,26	65,62	22,796	0,001
	Var	23	2,64	17,83	28,17		
Çıkarılan lenf nodu sayısı	<15	19	6,45	6,36	31,64	0,180	0,671
	>15	31	5,85	19,53	42,47		
N.EVRE	N0	.	.	.	.	55,527	0,001
	N1	53	7,85	21,53	44,47		
	N2	30	5,84	18,55	41,45		
	N3A	23	4,86	13,47	32,53		
	N3B	9	2,26	4,57	13,43		
Uzak metastaz	M 0	53	7,60	38,10	67,90	84,351	0,001
	M 1	9	1,55	5,97	12,03		
R	R0	35	8,07	19,19	50,81	7,410	0,025
	R1	16	4,88	6,43	25,57		
	R2	12	3,26	4,77	15,48		
Kan damar invazyonu	Yok	54	7,51	39,28	68,72	30,059	0,000
	Var	15	2,16	10,76	19,24		
Lenfovasküler invazyon	Yok	53	7,41	38,68	68,52	24,629	0,000
	Var	20	2,62	14,87	25,13		
Perinöral invazyon	Yok	51	5,95	39,33	62,67	6,832	0,009
	Var	23	3,34	16,46	29,54		

Metastaz ve invazyona göre Kaplan Meier sağkalım analiz sonuçları incelendiğinde;

Çıkarılan lenf nodu sayısı hariç tüm metastaz ve invazyon durumlarına göre sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Çıkarılan lenf nodu sayısı açısından sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

C)HASTA VE TÜMÖRE AİT ÖZELLİKLERİN TÜMÖR LOKALİZASYONUNA GÖRE İSTATİSTİKSEL ANALİZİ

Tablo 14: Olguların tanımlayıcı özellikleri

		Grup		Toplam	<i>p</i>
		Proksimal	Distal		
		n (%)	n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Erkek	43 (66,2)	110 (62,9)	153 (63,8)	0,376
	Kadın	22 (33,8)	65 (37,1)	87 (36,3)	
Yaş	<45	5 (7,9)	16 (8,9)	21 (8,8)	0,514
	45-60	20 (31,7)	63 (35,3)	83 (34,4)	
	>60	40 (60,4)	96 (55,8)	136 (56,8)	
VKI	Zayıf (18.5 kg/m2)	6 (9,5)	1 (0,5)	7 (2,9)	0,491
	Normal (18,5-24,9 kg/m2)	22 (34,9)	93 (52,8)	115 (48,1)	
	Kilolu (25-29.9 kg/m2)	24 (38,0)	56 (31,4)	80 (33,1)	
	Obez (30 kg/m2 ve üzeri)	13 (20,6)	25 (14,3)	38 (15,9)	
Toplam		65	175	240	

Olguların cinsiyet, yaş, VKI özellikleri incelendiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 15: Eşlik eden hastalık analizi sonuçları

		Grup		Toplam	<i>p</i>
		Proksimal	Distal		
		n(%)	n(%)	n(%)	
DM	Yok	57 (87,7)	149 (85,1)	206 (85,8)	0,615
	Var	8 (12,3)	26 (14,9)	34 (14,2)	
HT	Yok	41 (63,1)	116 (66,3)	157 (65,4)	0,642
	Var	24 (36,9)	59 (33,7)	83 (34,6)	
KOAİ	Yok	62 (95,4)	166 (94,9)	228 (95)	0,868
	Var	3 (4,6)	9 (5,1)	12 (5)	
KKY	Yok	64 (98,5)	167 (95,4)	231 (96,3)	0,272
	Var	1 (1,5)	8 (4,6)	9 (3,8)	
KAİ	Yok	56 (86,2)	160 (91,4)	216 (90,0)	0,226
	Var	9 (13,8)	15 (8,6)	24 (10,0)	
Toplam		65	175	240	

Olgular DM, HT, KOAH, KKY, KAH varlığı açısından incelendiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 16: Tümör ait özelliklerin analizi

		Grup		Toplam	<i>p</i>
		Proksimal	Distal		
		n(%)	n(%)	n(%)	
TM boyutu	<5cm	23 (35,4)	82 (46,9)	105 (43,8)	0,111
	>5cm	42 (64,6)	93 (53,1)	135 (56,3)	
Histoloji	Adenokarsinom	59 (90,8)	149 (85,1)	208 (86,7)	0,255
	Taşlı Yüzük Hücreli Ca	6 (9,2)	26 (14,9)	32 (13,3)	
Grade	İyi	17 (26,2)	39 (22,3)	56 (23,3)	0,102
	Orta	21 (32,3)	34 (19,4)	55 (22,9)	
	Az	24 (36,9)	90 (51,4)	114 (47,5)	
	Andiferansiye	3 (4,6)	12 (6,9)	15 (6,3)	
Toplam		65	175	240	

Olgular tümör boyutu, tümörün histolojik özelliği ve diferansiyasyonu açısından incelendiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 17: Tümör evresi ve invazyon durumunun analizi

		Grup		Toplam	p
		Proksimal	Distal		
		n(%)	n(%)	n(%)	
T.EVRE	T1a	0	2 (1,1)	2 (0,8)	0,613
	T1b	3 (4,6)	18 (10,3)	21 (8,8)	
	T2	6 (9,2)	14 (8,0)	20 (8,4)	
	T3	22 (33,8)	46 (26,4)	68 (28,5)	
	T4a	30 (46,2)	84 (48,3)	114 (47,7)	
	T4b	4 (6,2)	10 (5,7)	14 (5,9)	
T.1.2.3.4	T1-2	9 (13,8)	33 (18,9)	42 (17,5)	0,364
	T3-4	56 (86,2)	142 (81,1)	198 (82,5)	
Kan damar invazyonu	Yok	40 (61,5)	105 (60,0)	145 (60,4)	0,829
	Var	25 (38,5)	70 (40,0)	95 (39,6)	
Lenf damar invazyonu	Yok	25 (38,5)	56 (32,0)	81 (33,8)	0,347
	Var	40 (61,5)	119 (68,0)	159 (66,3)	
Perinöral invazyon	Yok	20 (30,8)	49 (28,0)	69 (28,8)	0,674
	Var	45 (69,2)	126 (72,0)	171 (71,3)	
Toplam		65	175	240	

Olgular T evresi, kan damar invazyonu, lenf damar invazyonu, perinöral invazyon açısından incelendiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 18: Risk Faktörlerinin Lojistik Regresyon Analizi

		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
		Lower	Upper	Lower	Upper	Lower	Upper	Lower	Upper
Step 1	Tm lokalizasyonu	-,597	,191	9,801	1	,002	,551	,379	,800
	Tmboyut	-,039	,202	,036	1	,849	,962	,647	1,430
	histoloji	-,109	,346	,099	1	,753	,897	,456	1,766
	grade	,304	,115	7,042	1	,008	1,356	1,083	1,697
	T.EVRE	,384	,133	8,367	1	,004	1,468	1,132	1,903
	N.EVRE	,309	,083	13,691	1	,000	1,362	1,156	1,604
	uzak.metastaz	1,117	,223	25,050	1	,000	3,057	1,974	4,735
	lenf.d.inv	,126	,233	,290	1	,590	1,134	,718	1,790
	kan.d.inv	,158	,234	,453	1	,501	1,171	,740	1,854
	ner.inv	-,161	,209	,593	1	,441	,851	,565	1,282
	yaş	,035	,008	17,873	1	,000	1,036	1,019	1,052
	DM	,633	,248	6,505	1	,011	1,883	1,158	3,063
Step 6	Tm lokalizasyonu	-,583	,187	9,687	1	,002	,558	,387	,806
	grade	,281	,110	6,485	1	,011	1,324	1,067	1,643
	T.EVRE	,370	,121	9,387	1	,002	1,448	1,143	1,835
	N.EVRE	,332	,075	19,393	1	,000	1,394	1,202	1,616
	uzak.metastaz	1,168	,217	28,899	1	,000	3,214	2,100	4,919
	yaş	,038	,007	26,432	1	,000	1,039	1,024	1,054
	DM	,689	,242	8,095	1	,004	1,992	1,239	3,203

Tümör lokalizasyonu, tümör boyutu, histoloji,grade, tümör evresi, N evre, uzak metastaz, lenf damar invazyonu, vasküler invazyon, yaş ve DM risk faktörler lojistik regresyon analizi ile ele alındığında tümör lokalizasyonu, grade, tümör evresi, N evre, uzak metastaz yaş ve DM'nin bağımsız risk faktörü olduğu saptanmıştır.

5.TARTIŞMA

Mide kanseri tedavisindeki yeni gelişmelere rağmen halen kansere bağlı ölümlerin en önemli nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir.Mide kanseri ölümlerinde sürekli bir düşüş olmuştur. Özellikle cerrahi tecrübe, kemoterapik ajanlarda gelişmeler, H.pyloriyle mücadelenin daha etkin biçimde sağlanmasıyla sağkalım oranlarında zaman içinde artış saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda da mide kanseri hastalar, proksimal yerleşimli ve distal yerleşimli olmak üzere 2 gruba ayrıldı ve iki grup arasında prognostik faktörler arasında fark olup olmadığı ve bu faktörlerin tümörün lokalizasyonu ile ilişkili sağkalıma etkileri araştırıldı.Sağ kalıma etki eden prognostik faktörleri araştırmak amacıyla iki grupta da prognostik faktör olarak ; cinsiyet, diyabet , hipertansiyon, KOAH, konjestif kalp yetmezliği, yaş, vücut kitle indeksi, tümör boyutu, tümörün evresi (TNM sınıflaması), histolojik tip (WHO sınıflaması) , çıkarılan toplam lenf nodu, metastatik lenf nodu, diferansiyasyon derecesi, vasküler invazyon, perinöral invazyon, lenf nodu tutulumu, prognostik parametre olarak belirlenip değerlendirildi.

Mide tümörü sonrası genel sağkalım oranlarına baktığımızda,432 hasta üzerinde Çin merkezli bir çalışmada 5 yıllık sağkalım oranı % 37.5 olarak saptandı (104).Yine Japonya’da yapılan geniş çaplı bir araştırmada mide kanserlerinde 5 yıllık sağkalım oranları % 60 civarı saptanmıştır (105). 549 hasta üzerinde Japonya’da yapılan başka bir multivaryant analizde 5 yıllık sağkalım oranı %49.7 olarak ölçülmüş (106).

Bizim çalışmamızda tüm olgularda median sağkalım 30,0 (%95 CI: 18,24-41,76) olarak bulundu.

Japonya’da 5 yıllık sağkalım oranlarının daha yüksek olması Japonya’da tarama yöntemlerinin daha yoğun kullanılmasına ve mide kanserinin daha erken saptanması sebebiyle erken evre mide kanseri oranının daha fazla olmasıdır.

Tümörün lokalizasyonuna göre Kaplan Meier sağ kalım analizine bakıldığında proksimal tümörlerde median sağkalım oranı 23 ay olarak saptanırken, distal tümörlerde bu oran 42 ay olarak hesaplandı.

Bizim çalışmamızı destekleyen 866 hastalık bir retrospektif çalışmada 158 proksimal ve 708 distal tümör ele alınmış ve iki grup arasında proksimal tümörlerde sağkalımın anlamlı olarak düşük olduğu saptanmış (107). Yine Pompliu Piso ve arkadaşlarının 1986 ve 1997 yılları arasında 592 hasta üzerinde yaptıkları retrospektif çalışmada 250 proksimal mide tümör ve 282 distal mide tümörü ele alınmış. 5 yıllık yaşam oranlarına bakıldığında proksimal tümörler %33.2, distal tümörler ise %59.7 lik bir oran görülmüştür, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P < 0.001$) (108).

Mide kanseri erkeklerde kadınlara oranla 1.8-2 kat fazla görülmektedir.

Bizim çalışmamızda E/K oranı 1.75 bulunmuştur. Proksimal yerleşimli tümörlerde E/K oranı 1.95 distal yerleşimli tümörlerde ise E/K oranı 1.69 ve iki grup arasında anlamlı fark

saptanmadı ($p < 0.376$) (tablo 14) 2002 yılında James C. Yao ve arkadaşlarının M. D. Anderson Cancer Center 1985 -1998 yılları arasında 1242 kayıtlı hasta retrospektif incelenmiş. Bu çalışmada cinsiyetin mide tümör yerleşimdeki rolü incelenmiş. Çalışmada toplam 783 erkek cinsiyetin 393 tanesi (%50) proksimal yerleşimli, 390 tanesi (%50) distal yerleşimli; 459 kadın cinsiyetin ise 160 tanesi (%35) proksimal yerleşimli, 299 tanesi (%65) distal yerleşimli olarak saptanmış. Çalışmada erkek cinsiyette kadın cinsiyete göre proksimal tümör yerleşiminin anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmış ($p < 0.001$) (109).

Çin’de yapılan 10909 hastayı kapsayan çalışmada 7038 hasta erkek, 3871 hasta kadın cinsiyete sahip olarak saptandı. E/K oranı 1.81 olarak bulunmuş. 5 yıllık sağ kalım oranı erkeklerde % 25, kadınlarda % 27 olarak saptanmış. İki grupta anlamlı fark saptanmamıştır (110).

Bir önceki paragrafta belirtilen çalışmada mide kanserinde yaşı prognozdeki etkileri de incelenmiş. %63 hasta 65 yaş üstü yaş grubunda saptanmış. 5 yıllık sağkalım 65 yaş üstü grupta %26 olarak saptanırken, ortalama sağkalım 16 ay olarak saptandı. 35-44 yaş grubu arasında ise 5 yıllık sağkalım %43 olarak saptanırken median sağkalım 27 ay olarak hesaplandı. İleri yaşı hastanın prognozunu anlamlı olarak kötüleştirdiği saptandı (110).

Çalışmamızda Kaplan Meier analizine göre ise 45 yaş altı sağkalım ortalama 54 ay, 60 yaş üstü grupta ise 20 ay olarak saptandı (tablo 10).

Çalışmamızda olguların ortalama yaşı $58,35 \pm 11,71$ dir. Proksimal tümörlerde ortalama yaş $56,32 \pm 11,79$ distal tümörlerde ise $58,78 \pm 11,72$ olarak saptandı. Tümör yerleşimi açısından yaşı iki grup arasında anlamlı olarak farklı olmadığı saptandı ($p = 0.514$).

James C. Yao ve arkadaşları 1242 hasta üzerinde yaptığı çalışmada, mide tümörünün lokalizasyonun yaşı arasındaki ilişki incelenmiş. Proksimal tümörler ortalama 58 yaş ve distal yerleşimli tümörler ortalama 57 yaş civarı saptanmış. ($p = 0.21$) iki grup arasında yaşı grupları açısından anlamlı bir bulgu saptanmamış.

Vücut kitle indeksi ile prognoz arasında genel olarak kabul edilen bir ilişki net değildir. Yapılan bir İsveç epidemiyolojik çalışmasına göre VKI yüksek olan hastalarda GE reflü hastalığı ve Barrett’s özefagus riski artacağından normal topluma göre proksimal yerleşimli tümör riski 2.3 kat artış saptanmış. Aynı çalışmada VKI yüksek olan kişilerde distal yerleşimli tümör oranında belirgin artış saptanmamış (111).

2014 yılında Çin’de yapılan bir çalışmada VKI $< 18.5 \text{ kg/m}^2$ zayıf, VKI 18.5 kg/m^2 - 23.9 kg/m^2 normal, VKI 24.0 kg/m^2 - 27.9 kg/m^2 kilolu ve VKI $\geq 28.0 \text{ kg/m}^2$ olan grup olarak 4’e ayrıldığında ;erkek cinsiyette VKI $< 18.5 \text{ kg/m}^2$ olan grupta mide kanseri riskinde artış saptanmış, ancak kadın yaşı grubunda VKI ile mide kanser riski arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış (112).

304 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, VKI’nin sağkalıma etkisi incelenmiş bunların 7.2% ($n = 22$) zayıf (18.5 kg/m^2 ve altı), 39.1% ($n = 119$) normal ($18.5 - 22.9 \text{ kg/m}^2$), 26% ($n = 79$) kilolu ($23 - 24.9 \text{ kg/m}^2$), 25.6% ($n = 78$) obez evre 1 ($25 - 29.9 \text{ kg/m}^2$), ve 2% ($n = 6$) obez evre

2 (30 kg/m² üzeri) saptanmış.5 yıllık sağkalımlar arasında zayıf olan grupta median sağkalım oranı düşük olmasına rağmen bu oran istatistiksel olarak anlamlı saptanmamış (113).

2009 yılında M.Tokunaga ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 7920 hasta VKI>25 kg/m² ve VKI<25 kg/m² olarak iki gruba ayrılmış ve bu iki grupta 5 yıllık sağkalım karşılaştırılmış. VKI>25 kg/m² olan grupta sağkalım %81.5 ve diğer grupta ise %74.1 saptanmış. İki grup arasında anlamlı fark saptanmış (p=0.001) (114).

Çalışmamızda proksimal ve distal iki grup arasında vücut kitle indeksi olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05). Ancak VKI 18.5 kg/m² nin altında olanlarda sağkalımın anlamlı olarak daha az olduğu saptandı (median süre:18 ay) (p=0.017) (tablo10).

Küçük çaplı tümörlerin daha iyi prognoza sahip olduğu ifade edilmektedir .Tek değişkenli analiz sonuçlarına göre tümör büyüklüğü gastrik kanserli hastalarda sağ kalım için prognostik faktördür (115). Wang ve ark. tarafından radikal rezeksiyon yapılan 513 hastanın sağ kalım bilgileri retrospektif olarak incelendiğinde tümör büyüklüğü ki, bu tümörün maksimum çapı olarak ifade edilir, 4 grupta sınıflandırılmış olup 2 cm, < 3cm, 5cm. > 5cm. Multivaryant analizde çap arttıkça sağ kalımın düştüğü gözlenmiştir (116). Saito ve ark.'nın, küratif rezeksiyon yapılan 1453 hastanın retrospektif analizinde tümör çapının sağkalım üzerinde bağımsız bir prognostik faktör olduğu belirtilmiştir (117).

Bizim çalışmamızda tümör boyutu açısından proksimal ve distal yerleşimli tümörlerde yerleşim yerine göre anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.111) (tablo 12). Kaplan Meier analizine göre median sağ kalım tümör boyutu 5 cm üzeri olanlarda 24 ay, tümör boyutu 5 cm altında olanlarda ise 66 ay olarak saptandı (p=0.014) (tablo 12).

Duraker ve ark.'nın (118) 354 hasta, Scartozzi ve ark.'nın (119) 734 hastada yaptıkları küratif rezeksiyon sonrası yapılan retrospektif çalışmalarında perinöral invazyon,kan damar invazyonu ve lenfovasküler invazyon insidansının sağ kalım üzerine önemli etkisi olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamız literatürle uyumlu bulunmuş olup perinöral invazyon, kan damar invazyonuna ve lenfovasküler invazyona göre median sağ kalım oranları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (tablo 13). Proksimal ve distal yerleşimli tümör grupları arasında ise yerleşim yeri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (tablo 17).

World J.Gastroenterology dergisinde ekim 2013 te çıkan bir makalede 1233 hastayı içeren metaanalizde heterojen bir sonuç ortaya çıkmış ve uzak doğu toplumlarında diyabeti olan mide kanseri hastalarında batı toplumlarına göre anlamlı olarak sağ kalımda azlık saptanmış(120).

Bizim çalışmamızda mide kanseri olgularında DM,KOAH,HT,KKY,KAH gibi ek hastalıklar ele alındığında bu hastalık proksimal ve distal tümör olgularında benzer oranlarda saptandı.

DM hariç diğer gruplarda median sağ kalım açısından anlamlı fark saptanmadı, ancak diabeti olan hasta popülasyonunda median sağkalımda anlamlı olarak azalma saptandı (tablo 11) ($p=0.001$).

Hastalığın evresi, lenf bezlerinin durumu ve tümör dokusunun mide duvarındaki penetrasyon derecesi prognozu belirleyen en önemli faktörlerdir (121). Erken evrelerde prognoz çok iyi olmasına karşın olguların % 60'ı tanı konulduğunda cerrahi tedavi şansını yitirmişler. Bu hastaların çoğunda kanser ileri evrededir.

TNM skoru yüksek olan hastanın sağkalım oranının düşük olduğuna dair yakın zamandaki çalışmalarda da yinelenmiştir (122).

Yine 533 hastayla yapılan retrospektif bir çalışmada TNM evresi yüksek olan mide kanseri olgularında sağkalımın anlamlı olarak düştüğü izlenmiştir. Median sağ kalım TNM evre 1'de 85.2 iken TNM evre 4'de 11.1 olarak saptanmış. Aynı çalışmada lenf nodu tutulumu olmayan hasta grubunda median sağ kalım 67.3 ayken, N3 lenf nodu tutulumu olanlarda 14.4 ay olarak saptanmış ($p<0.001$) (123).

Bizim çalışmamızda proksimal ve distal yerleşimli tümörlerde yerleşim yerine göre TNM evresi iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamış ($p=0.613$) (tablo 13) Ancak evre 1-2 olan grupta median sağ kalım 45 ayken, evre 3-4 te median sağkalım 23 ay olarak saptandı ($p=0.001$) (tablo 12).

Tümörün patolojik özellikleri de sağ kalımı etkileyen prognostik faktörlerdendir.

920 hastayı kaplayan bir çalışmada taşlı yüzük hücreli patolojik tip ile adenokarsinom patolojisine sahip hastaların sağ kalımları karşılaştırılmış. Taşlı yüzük hücreli grupta sağ kalımın anlamlı olarak daha küçük olduğu görülmüş ($p<0.001$) (124).

ABD'de yapılan 10246 hastalık bir çalışmada 2666 taşlı yüzük hücreli 7580 adenokarsinom hasta grubu karşılaştırılmış median sağ kalım ilk grupta 13 ayken ,adenokarsinom grubunda 14 ay olarak hesaplandı ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (125).

Çalışmamızda proksimal ve distal iki grup arasında tümör histolojik tipi açısından da anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.255$) (tablo 16). Taşlı yüzük hücrelilerin sağ kalım median 20 ayken, adenokarsinomlu olguların sağ kalım süreleri median değeri 28 ay olarak saptandı ve iki grup arasında anlamlı farklılık saptandı ($p=0.034$) (tablo 12).

Çalışmamızda tüm olgularda çıkarılan lenf nodu sayısı arasında proksimal ve distal tümörlerde sağ kalım açısından anlamlı sonuç bulunmadı ($p<0.05$) . Ancak metastatik lenf nodu olması median sağ kalımı anlamlı bir şekilde azalttığı saptandı ($p<0.001$) (tablo 13).

300 hasta ile yapılan bir çalışmada çıkarılan lenf nodu miktarına göre 1-15, 16-20, 21-25, 25-30,30 ve üzeri olmak üzere 5 grupta yapılan incelemede median sağ kalım oranlarında (sırasıyla 43.7, 48.4, 52.7, 62, 49.7) çıkarılan lenf nodunun miktarının artışının median sağ kalımı artırdığı izlendi. Metastatik lenf nodu saptanan hastaların sağkalımının anlamlı olarak düşük olduğu saptandı ($p<0.001$) (126).

Yine aynı çalışmada 199 hastanın patolojisi iyi diferansiye tümör olarak, 101 hasta ise kötü diferansiye tümör olarak saptandı. Median sağ kalım oranları 53.2 ve 46.2 olarak saptandı. $p=0.125$ saptandı ve iki grup arasında median sağ kalım oranlarında anlamlı farklılık saptanmadı (126).

Çalışmamızda ise iyi diferansiye tümörlerin median sağ kalımının 45 ay hesaplanırken, kötü diferansiye tümörlerin ise median sağ kalımı 20 ay olarak hesaplandı ve anlamlı olarak farklılık saptandı ($p=0.03$) (tablo 12).

6.SONUÇ

Çalışmamızın sonucuna göre mide kanserinde yaşın,tümörün evresinin, lokalizasyonunun, çapının,histolojik tipinin, perinöral,perivasküler,lenfovasküler invazyonunun, metastatik lenf nodunun ve VKI prognostik faktörler olduğu saptanmıştır.

Bu prognostik faktörlerin saptanmasının, tedavinin planlanmasında önemli yeri olacağının; bununla birlikte tümörün lokalizasyonunun diğer prognostik faktörlerden bağımsız olarak sadece lokalizasyonu nedeniyle risk faktörü olduğu kanaatine varıldı.

7.KAYNAKLAR:

- 1) Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011; 61:69
- 2) Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics,2014. CA Cancer J Clin 2014; 64:9
- 3) Parkin DM. Epidemiology of cancer: global patterns and trends. Toxicol Lett 1998; 102-103:227
- 4) Fitzsimmons D, Osmond C, George S, Johnson CD. Trends in stomach and pancreatic cancer incidence and mortality in England and Wales, 1951-2000. Br J Surg 2007; 94:1162.
- 5) Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. CA Cancer J Clin 2006; 56:106
- 6) 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.
- 7)Coggon D, Barker DJ, Cole RB, Nelson M. Stomach cancer and food storage. J Natl Cancer Inst 1989; 81:1178.
- 8)La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, Franceschi S. Electric refrigerator use and gastric cancer risk. Br J Cancer 1990 ; 62:136.
- 9)Correa P. Gastric cancer:two epidemics? Dig Dis Sci 2011; 56:1585.
- 10)Cuello C, Correa p, Haenszel W, et al. Gastric cancer in Colombia. Cancer risk and suspect environmental agents. J Natl Cancer Inst 1976;57:1015
- 11) Ikeda Y, Mori M, Kamakura T, et al. Improvements in diagnosis have changed the incidence of histological types in advanced gastric cancer. Br J Cancer 1995;72:424.
- 12)Kalish Rj, Clancy PE, Orringer MB, Appelman HD. Clinical, epidemiologic, and morphologic comparision between adenocarcinomas arising in Barrett's esophageal mucosa and in the gastric cardia. Gastroenterology 1984; 86:461.
- 13)Gümüş M, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul Türkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics 2012;5(3):1-5
- 14)T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2012
- 15) De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, ed. Cancer Principles-Practive of Oncology. 3 r d ed. 1989:768-71.
- 16)Schwads is; Ellis H. Maingot's Abdominal operations. 9th ed.1985:957-61.
- 17)Öke M.K. Gastrectomie pour tumeur du pylore. Gazette Medikale d'orient 1925; pp: 1067-8
- 18)Toker AB. Beş mide gastrektomi ve seriri şifa. Türk Cerrahi Mecmuası 1930; 1: 165-73
- 19)Kankat C.Mide kenserinin cerrahi tedavisi ve total gastrektomi hakkında son düşünceler

Modern Cerrahi ve Nöroşirürji Mecmuası 1937; 6: 117-20

20) Gürkan Kİ. Midenin arka yüzünde kanser, Türk Tıp Cemiyeti Mecmuası 1941; 7: 62-4

21) Gorbun B: Mide habis ularının tedavisinde total gastrektomi. İstanbul Klinik Dersleri 1951; s:

35-41

22) Allen A.W. Cancer of the stomach. Surg Gynecol. Obstet 1951; 92: 757-9

23) Yamagiva K. Theory on development of gastric carcinoma Kleiseicha, Tokyo 1981; 2: 15

24) Hurwitz A. Brady DA, Schaal SE, et al. Gastric acidity in older adults. JAMA 1997; 278: 659-62

25) Jaszewski R, Ehrinpreis MN; Majumdar APN. Aging and cancer of stomach and colon Front Biosci 1999; 4: 322-8

26) Oi M, Oshida K, Sugimura S. The location of gastric ulcer. Gastroenterology 1968; 54: 740-1

27) Kajitani T. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. Part 1. Clinical clasification. Jpn J Surg 1981; 11: 127-39

28) Jaszewski R, Ehrinpreis MN; Majumdar APN. Aging and cancer of stomach and colon Front Biosci 1999; 4: 322-8

29) Brenner H, Epidemiology of stomach cancer, Methods Mol biol. 2009; 472: 467-77. doi: 10.1007/978-1-60327-492-0_23

30) Statistics adapted from the American Cancer Society's publication, Cancer Facts & Figures 2014, February 26, 2014

31) Data were provided by the Office for National Statistics on request, July 2013

32) Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No.10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2010.

33) European age-standardised rates calculated by the Statistical Information Team at Cancer Research UK, 2011 using data from GLOBOCAN

34) Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 . Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013

35) Gümüş M, Türkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics 2012; 5(3): 1-5

- 36) Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, Hunt RH Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer *Gastroenterology*. 1998;114(6):1169
- 37) An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer, *Lancet*. 1993;341(8857):1359.
- 38) Eslick GD, Association of *Helicobacter pylori* infection with gastric carcinoma: a meta-analysis, *Am J Gastroenterol*. 1999;94(9):2373.
- 39) Uemura N, *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer, *N Engl J Med*. 2001;345(11):784
- 40) Crowe SE, *Helicobacter* infection, chronic inflammation, and the development of malignancy, *Curr Opin Gastroenterol*. 2005;21(1):32
- 41) Lu W, Genetic polymorphisms of interleukin (IL)-1B, IL-1RN, IL-8, IL-10 and tumor necrosis factor {alpha} and risk of gastric cancer in a Chinese population, *Carcinogenesis*. 2005;26(3):631.
- 42) Ding SZ, *Helicobacter pylori* infection induces oxidative stress and programmed cell death in human gastric epithelial cells. *Infect Immun*. 2007 Aug;75(8):4030-9. Epub 2007 Jun 11
- 43) Xia HH, Apoptosis in gastric epithelium induced by *Helicobacter pylori* infection: implications in gastric carcinogenesis, *Am J Gastroenterol*. 2001;96(1):16.
- 44) Wagner S, Regulation of gastric epithelial cell growth by *Helicobacter pylori*: offence for a major role of apoptosis, *Gastroenterology*. 1997;113(6):1836
- 45) Müller A, Multistep activation of the *Helicobacter pylori* effector CagA, *J Clin Invest*. 2012 Apr;122(4):1192-5. Epub 2012 Mar 1.
- 46) Lee SA, Effect of diet and *Helicobacter pylori* infection to the risk of early gastric cancer. *J Epidemiol*. 2003;13(3):162.
- 47) Kwon HJ, Vitamin D₃upregulated protein 1 deficiency promotes N-methyl-N-nitrosourea and *Helicobacter pylori*-induced gastric carcinogenesis in mice. *Gut*. 2012 Jan;61(1):53-63. Epub 2011 Sep 13
- 48) Correa P, Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention, *Cancer Res*. 1992;52(24):6735.
- 49) Ikeda F, Hyperglycemia increases risk of gastric cancer posed by *Helicobacter pylori* infection: a population-based cohort study, *Gastroenterology*. 2009;136(4):1234.
- 50) Cho Y, Higher prevalence of obesity in gastric cardia adenocarcinoma compared to gastric non-cardia adenocarcinoma. *Dig Dis Sci*. 2012 Oct;57(10):2687-92. Epub 2012 Apr 7.

- 51) Lu H, Duodenal ulcer promoting gene of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*. 2005;128(4):833.
- 52) Brenner H, Arndt V, Stürmer T, Stegmaier C, Ziegler H, Dhom G, Individual and joint contribution of family history and *Helicobacter pylori* infection to the risk of gastric carcinoma. *Cancer*. 2000;88(2):274.
- 53) Koh TJ, Wang TC. Tumors of the stomach. In. "Gastrointestinal and Liver Disease" Eds. Feldman: Sleisenger&Fordtran's. Vol:1, 7 th ed China, Saunders Company , 2002;44; 829-55.
- 54) Hirota WK. ASGE guideline: the role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract. *Gastrointestinal Endoscopy* 2006; 63: 570-80.
- 55) Yoon WJ, et al. Histologic characteristics of gastric polyps in Korea: emphasis on discrepancy between endoscopic forceps biopsy and endoscopic mucosal resection specimen. *World J Gastroenterol* 2006;12: 4029-32.
- 56) Raphael S.K. Chung. Benign and Malignant Tumors of The Stomach. *Gastroenterologic Endoscopy Sivak* Vol: 1, 2th ed Philadelphia, Saunders Company, 2000; 48; 671-702.
- 57) Cappell MS, Friedel D. The role of esophagogastroduodenoscopy in the diagnosis and management of upper gastrointestinal disorders. *Medical Clinics of North America* 2002 Nov; 86(6): 1165-216.
- 58) No authors listed. The role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper gastrointestinal tract. *American Society for Gastrointestinal Endoscopy* 1998; 48: 663-8.
- 59) John I. Allen. Endoscopy in the postoperative upper gastrointestinal tract. *Endoscopy Sivak* Vol:1, 2th ed Philadelphia, Saunders Company, 2000; 52; 752-82.
- 60) Faraji EI, Frank BB. Multifocal atrophic gastritis and gastric carcinoma. *Gastroenterol Clin Nort America* 2002 Jun; 31(2): 499-516.
- 61) Lewey SM, et al. Endoscopic cancer screening and surveillance. *GI/ Liver Secrets* second edition 2001; 479-86.
- 62) Wilfred M. Weinstein. Gastritis and gastropathy. *Endoscopy Sivak* Vol:1, 2th ed Philadelphia, Saunders Company , 2000;47; 642-70.
- 63) Layke JC, Lopez PP. Gastric Cancer: Diagnosis and treatment options. *American Family Physician*. 2004 Mar; 69(5): 1133-40.
- 64) Nakamura S, T Matsumoto, Y Kabori, et al. Impact of *Helicobacter pylori* infection and mucosal atrophy on gastric lesions in patients with familial adenomatous polyposis. *Gut*; 2002 51(4): 485-89.
- 65) Schuman BM. Diseases of the duodenum. *Endoscopy Sivak* Vol:1, 2th ed Philadelphia, Saunders Company, 2000; 34; 701-27.

66) Zhang C, 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. Feb 14, 2005; 11(6): 791-6.

67) Gologan A. Molecular markers in Helicobacter pylori-associated gastric carcinogenesis. Clinics in Laboratory Medicine 2005(1);197-222.

68) Koh TJ, Wang TC. Tumors of the stomach. In. "Gastrointestinal and Liver Disease" Eds. Feldman: Sleisenger&Fordtran's. Vol:1, 7 th ed China, Saunders Company , 2002;44; 829-55.

69) Marukami T, Pathomorphological diagnosis. Definition and gross classification of early gastric cancer. Gann monogr. 1971;11:53

70) Borrmann R. Geschwülse des Magens. In: Henke F, Lubarsch O, eds. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie IV/I. Berlin: Julius Springer; 1928; pp:68-87

71) Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so called intestinal type carcinoma: an attempt at a histo-clinical classification. Acta Pathol Microbiol Scand 1965; 64: 31-43

72) Ming SC. Gastric carcinoma. A pathobiological classification. Cancer 1977

73) Mulligan RM. Histogenesis and biological behaviour of gastric carcinoma. Pathol Annu 1972

74) Jass JR. Role of intestinal metaplasia in the histogenesis of gastric carcinoma 1980

75) Moles JR, Primo J, Hinojosa J, et al. Plastic linitis as a manifestation of metastases from breast cancer. Gastroenterol hepatol. 2002

76) Niederau C, Sobin LH, Secondary Tumours of the stomach In. Hamilton SRR, Aaltonen LA eds. Tumours of the digestive System. Lyon 2000

77) Klöppel G, Heitz PU, Capella C, et al. Pathology and nomenclature of human gastrointestinal neuroendocrine tumors and related lesions. World J Surg 1996

78) Matias-Guiu X, Guix M. Hepatoid gastric adenocarcinoma. Path res pract 1989

79) Shin WS, Kang MW, JH, et al. Epstein-Barr virus associated gastric adenocarcinomas among Koreans. Am J Clin Pathol 1996

80) Rychterova V, Hagerstrand I. Parietal cell carcinoma of the stomach. APMIS 1991

81) Mori M, Iwashita A, Enjoji M. Squamous cell carcinoma of stomach. Report of three cases. Am J Gastroenterol 1986

- 82) Levy R, Czernobilsky B , Geiger B. Cytokeratin polypeptide in gastrointestinal adenocarcinoma displaying ssuamöz differentiation. Hum pathol 1992
- 83) Gorezyca W, Woyke S. Endoscopic brushing cytology of primary gastric choriocarcinoma. A case report. Acta Cytol 1992
- 84) Stomach. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 117-26.
- 85) Buğra B.: Evreleme, Mihmanlı M. (Ed) Mide kanseri ve cerrahi tedavisi. İstanbul, Avrupa tıp kitapçılık. 2004, s: 157.
- 86) Roviello F, Rossi S, Marrelli D, Pedrazzani C, Corso G, Number of lymph node metastases and its prognostic significance in early gastric cancer: a multicenter Italian study Surg Oncol. 2006;94(4):275
- 87) Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, Ono H, Nakanishi Y, Shimoda T, Kato Y, Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. Gastric Cancer. 2000;3(4):219.
- 88) Lee HH, Yoo HM, Song KY, Jeon HM, Park CH Risk of limited lymph node dissection in patients with clinically early gastric cancer: indications of extended lymph node dissection for early gastric cancer Surg Oncol. 2013 Oct;20(11):3534-40. Epub 2013 Jul 12
- 89) Shim CN, Song MK, Kang DR, Chung HS, Park JC, Lee H, Shin SK, Lee SK, Lee YC Size discrepancy between endoscopic size and pathologic size is not negligible in endoscopic resection for early gastric cancer. Surg Endosc. 2014 Feb;
- 90) Dikken JL, Baser RE, Gonen M, Kattan MW, Shah MA, Verheij M, van de Velde CJ, Brennan MF, Coit DG, Conditional probability of survival nomogram for 1-, 2-, and 3-year survivors after an R0 resection for gastric cancer Ann Surg Oncol. 2013;20(5):1623.
- 91) Sayek İ.: Temel cerrahi, Mide tümörleri. Ankara, Güneş kitapçılık 2012, c:1 s:1284
- 92) Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Kurokawa Y, Nashimoto A, Kurita A, Hiratsuka M, Tsujinaka T, Kinoshita T, Arai K, Yamamura Y, Okajima K, Japan Clinical Oncology Group, D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. N Engl J Med. 2008;359(5):453.
- 93) Miyashiro I, Hiratsuka M, Kishi K, Takachi K, Yano M, Takenaka A, Tomita Y, Ishiguro S Intraoperative diagnosis using sentinel node biopsy with indocyanine green dye in gastric cancer surgery: an institutional trial by experienced surgeons. Ann Surg Oncol. 2013 Feb;20(2):542-6. Epub 2012 Sep 1.
- 94) Abdel Khalek M, Joshi V, Kandil E Robotic-assisted laparoscopic wedge resection of a gastric leiomyoma with intraoperative ultrasound localization Minim Invasive Ther Allied Technol. 2011 Dec;20(6):360-4. Epub 2011 Sep 16.

- 95) Yoshikawa T, Cho H, Rino Y, Yamamoto Y, Kimura M, Fukunaga T, Hasegawa S, Yamada T, Aoyama T, Tsuburaya A
A prospective feasibility and safety study of laparoscopy-assisted distal gastrectomy for clinical stage I gastric cancer initiated by surgeons with much experience of open gastrectomy and laparoscopic surgery Gastric Cancer. 2013 Apr;16(2):126-32. Epub 2012 Apr 20.
- 96) Gunderson LL. Gastric cancer--patterns of relapse after surgical resection. Semin Radiat Oncol 2002;12(2):150-61
- 97) Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med 2001;345(10):725-30.
- 98) Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, Hundahl SA, Estes NC, Ajani JA, Gunderson LL, Goldman B, Martenson JA, Jessup JM, Stemmermann GN, Blanke CD, Macdonald JS
Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. J Clin Oncol. 2012;30(19):2327.
- 99) Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ, MAGIC Trial Participants Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer N Engl J Med. 2006;355(1):11.
- 100) Kim S, Lim DH, Lee J, Kang WK, MacDonald JS, Park CH, et al. An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63(5):1279-85.
- 101) Tsujinaka T, Fujitani K, Hirao M, Kurokawa Y. Current status of chemoradiotherapy for gastric cancer in Japan. Int J Clin Oncol 2008;13(2):117-20.
- 102) Soyfer V, Corn BW, Melamud A, Alani S, Tempelhof H, Agai R, et al. Three-dimensional non-coplanar conformal radiotherapy yields better results than traditional beam arrangements for adjuvant treatment of gastric cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;69(2):364-9.
- 103) Ringash J, Perkins G, Brierley J, Lockwood G, Islam M, Catton P, et al. IMRT for adjuvant radiation in gastric cancer: a preferred plan? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63(3):732-8.
- 104) Ito Y, Nakayama T, Miyashiro I, Ioka A, Tsukuma H. Conditional survival for longer-term survivors from 2000-2004 using population-based cancer registry data in Osaka, Japan BMC Cancer. 2013 Jun 22;13:304.

- 105) Li X, Cao B, Liu Y, Mei L, Che X, Zhao Z Multivariate analysis of prognostic factors in 549 patients undergoing surgical treatment of gastric cancer. *Hepatogastroenterology*. 2014 Mar-Apr;61(130):535-42
- 106) Pompliu Piso, Proximal Versus Distal Gastric Carcinoma—What Are the Differences? *Annals of Surgical Oncology* August 2000, Volume 7, issue 7 ,pp 520-525
- 107) Mide kanseri: A case study in Türkiye Tural D, Selçukbiricik F, Akar E, Serdengeçti S, Büyükünäl E. *J Cancer Res Ther*. 2013
- 108) Pompliu Piso, Proximal Versus Distal Gastric Carcinoma—What Are the Differences? *Annals of Surgical Oncology* August 2000, Volume 7, issue 7 ,pp 520-525
- 109) James C. Yao, Effects of sex and racial/ethnic group on the pattern of gastric cancer localization *Gastric Cancer* (2002) 5: 208–212
- 110) Leizhen Zheng The survival and the long-term trends of patients with gastric cancer in Shanghai, China, *BMC Cancer* 2014, 14:300
- 111) World J Gastroenterol. 2006 January 21; 12(3): 354-362
- 112) Guo L, Li N, Wang G, Su K, Li F, Yang L, Ren J, Chang S, Chen S, Wu S, He J, Dai M. Body mass index and cancer incidence: a prospective cohort study in northern China *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2014 Mar;35(3):231-6. Chinese.
- 113) Kim JH, Chin HM, Hwang SS, Jun KH. Impact of intra-abdominal fat on surgical outcome and overall survival of patients with gastric cancer *Int J Surg*. 2014;12(4):346-52. doi: 10.1016/j.ijsu.2014.01.010. Epub 2014 Jan 25.
- 114) M. Tokunaga, N. Hiki, T. Fukunaga, S. Ohyama, T. Yamaguchi, T. Nakajima Better 5-year survival rate following curative gastrectomy in overweight patients *Ann. Surg. Oncol.*, 16 (12) (2009), pp. 3245–3251
- 115) Huang CM, Lin BJ, Lu HS et al. Prognostic impact of metastatic lymph node ratio in advanced gastric cancer from cardia and fundus. *World J Gastroenterol*. 2008;21;14:4383-8
- 116) Wang X, Wan F, Pan J et al. Tumor size: a non-neglectable independent prognostic factor for gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2008 Mar 1;97(3):236-40.
- 117) Saito H, Osaki T, Murakami D. et al. Effect of age on prognosis in patients with gastric cancer. *ANZ J Surg*. 2006;76(6):458-61
- 118) Duraker M, Sişman S, Can G. The significance of perineural invasion as a prognostic factor in patients with gastric carcinoma. *Surg Today*. 2003;33(2):95-100
- 119) Scartozzi M, Galizia E, Verdecchia L. et al. Lymphatic, blood vessel and perineural invasion identifies early-stage high-risk radically resected gastric cancer patients. *Br J Cancer*. 2006;21;95(4):445-9

- 120) Shouji shimayoma, World J. Gastroenterology oct. 2013 19(40) 6902-6910
- 121) Adachi Y, Shiraishi N, Suematsu T et al. Most important Lymph Node information in Gastric Cancer. Multivariate Prognostic Study. Ann Surg Oncol 2000;7:503-7
- 122) Li X, Cao B, Liu Y, Mei L, Che X, Zhao Z Multivariate analysis of prognostic factors in 549 patients undergoing surgical treatment of gastric cancer. Hepatogastroenterology. 2014 Mar-Apr;61(130):535-42
- 123) Zeng WJ, Hu WQ, Wang LW, Yan SG, Li JD, Zhao HL, Peng CW, Yang GF, Li Y. BMC Surg. Long term follow up and retrospective study on 533 gastric cancer cases. 2014 May 16;14(1):29. doi: 10.1186/1471-2482-14-29.
- 124) Nafteux P, Signet Ring Cells in Esophageal and Gastroesophageal Junction Carcinomas Have a More Aggressive Biological Behavior. ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24836142. 2014
- 125) Taghavi S, Jayarajan SN, Davey A, Willis AI Prognostic significance of signet ring gastric cancer. J Clin Oncol. 2012 Oct;30(28):3493-8. Epub 2012 Aug 27.
- 126) Song W, Yuan Y, Wang L, He W, Zhang X, Chen C, Zhang C, Cai S, He Y The prognostic value of lymph nodes dissection number on survival of patients with lymph node-negative gastric cancer. Gastroenterol Res Pract. 2014;2014:603194. doi: 10.1155/2014/603194. Epub 2014 Apr 24