T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. Meryem Günay Gürleyik

MİDE KANSERLİ HASTALARDA OPERASYON ÖNCESİNDE BAKILAN NÖTROFİL/LENFOSİT, TROMBOSİT/LENFOSİT ORANLARININ LENF NODU METASTAZINI GÖSTERMESİNDEKİ YERİ

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Mehmet TORUN

İSTANBUL, 2020

Tez Danışmanı: Op. Dr. Hakan Özdemir

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren ve tez çalışmamın gerçekleştirilmesinde gerekli imkanları sağlayan, planlanmasında tecrübeleri ile yol gösteren, tüm yardım ve emekleri için saygıdeğer hocam Prof. Dr. Günay GÜRLEYİK'e, tüm asistanlığım boyunca özelikle de tez dönemimde desteğini hiç esirgemeyen Op. Dr. Hakan ÖZDEMİR'e, engin bilgi ve tecrübeleri ile bize yol gösteren, ilgi ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam Op. Dr. Mehmet TALU'ya başta olmak üzere bilgi ve tecrübelerini bizlere aktaran değerli abilerim ve ablalarım olan Doç.Dr. Mehmet Ali UZUN, Op.Dr.Metin Tilki, Doç.Dr.Ali AKTEKİN, Doç.Dr.Erkan ÖZKAN, Doç.Dr. Aysun ŞİMŞEK, Doç.Dr.Cebrail AKYÜZ, Op.Dr.Ali Sürmelioğlu, Op.Dr. Gülten ÇİÇEK OKUYAN, Doç.Dr.Oğuzhan SUNAMAK, Doç.Dr.Emre GÜNAY, , Doç.Dr.Münire KAYAHAN, Op.Dr.Hakan ÖZDEMİR, Op.Dr. Zehra ÜNAL ÖZDEMİR, Op.Dr.Doğan ERDOĞAN, , Op.Dr.Sevcan ALKAN KAYAOĞLU'na ayrıca asistanlık eğitimimde bir dönem birlikte çalıştığım tecrübe ve bilgileri ile bize yol gösteren değerli hocalarım Prof. Dr. Tolga MÜFTÜOĞLU, Doç.Dr.Hasan ABUOĞLU, Op.Dr. Hakan UZUNOĞLU, Doç. Dr. Hacı Mehmet ODABAŞI, Op.Dr.İsmal Ege SUBAŞI, Op.Dr.Mehmet ASLAN, Op.Dr. Kağan GÖKÇE, Op.Dr. Ozan Andaç ERBİL ve Op. Dr. Gülden ÖZDEN'e

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum desteklerini ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma, ağabeylerime ve ablalarıma

Servis ve ameliyathanelerde beraber çalıştığımız tüm hemşire, sekreter ve personellere,

İyi günde ve kötü günde her zaman yanımda olan, sonsuz anlayışı ve desteğini esirgemeyen, hayat arkadaşım, sevgilim Nilay'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mehmet Torun

ÖZET

Mide kanserleri günümüzde hala kötü prognoza sahip ve kansere bağlı ölüm sebeplerinde hala üst sıralarda yer almaktadır. Mide kanserlerinde tedavi öncelikli olarak cerrahi olup cerrahi sonrası lokal nüks ve uzak metastazı belirleyen faktörler, adjuvan tedavi gereksinimini de belirlemektedirler.

Bu çalışmada 2013-2019 yılları arasında kliniğimizde mide kanseri nedeni ile cerrahi tedavi uygulanan 296 hasta değerlendirilmiştir. Bu hastaların ameliyat öncesi lenfosit, nötrofil ve trombosit sayıları tespit edilerek nötrofil/lenfosit ve trombosit/lenfosit oranları istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Bu hastalardan 18 tanesi operasyon öncesi kan ürünü replasmanı yapıldığı için, 31 tanesi de neoadjuvan kemoterapi aldığı için çalışmadan çıkartılmıştır.

Mide kanseri nedeni ile rezeksiyon ve lenfadenektomi yapılan bu hastalarda lenf nodu metastazlarını preoperatif dönemde göstermekteki yerini araştırmak amacıyla; cinsiyet, yaş, patolojik evre ve çıkarılan lenf nodu sayısı ile pozitif lenf nodu sayıları; nötrofil/lenfosit, trombosit/lenfosit oranları ile karşılaştırıldı.

Çalışmada mide kanseri nedeni ile opere edilen 247 hastadan % 70,4 (n: 174)'ünün erkek, % 29,6 (n: 73)'sının ise kadın olduğu gözlendi. 247 hastanın yaş ortalaması 60,68 yıl (med: 60, min-maks:24-85) bulunurken, erkek hastaların yaş ortalamalarının (ort: 60,26), kadın hastaların yaş ortalamalarından (ort: 61,67)düşük olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Çalışmada mide kanseri nedeni ile gastrektomi ve lenfadenektomi yapılan hastalarda lenf nodu metastazını belirlemede preoperatif dönemde periferik kanda bakılan Nötrofil/Lenfosit oranı(NLO) ile Platelet/Lenfosit oranı(PLO)'nın istatistiksel olarak anlamlı bir belirteç olmadığı sonucuna ulaşıldı($p>0,05$). Buna karşın NLO ve PLO değerleri lenf nodu metastaz sayısını göstermede etkin olarak görülmüştür.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR

ÖZET

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ

1. MİDE KANSERİ

1.1 İnsidans

1.2 Etyoloji

1.3 Histopatoloji

1.4 Evreleme

1.5 Tanı

2. MİDE KANSERİNDE TEDAVİ

2.1. Cerrahi

2.2. Kemoterapi

2.3. Radyoterapi

3. İNFLAMASYON

3.1 Fizyolojisi

3.2 Kanserde İmmün Yanıt

4.MATERYAL METOD

5.BULGULAR

6.TARTIŞMA

7.SONUÇ

8.KAYNAKLAR

GİRİŞ

Mide kanseri, gastrointestinal sistemde yaygın olarak görülen, her yıl 1 milyondan fazla yeni hasta saptanan, kötü prognozu nedeni ile de dünyada kanser ölümlerinde ikinci sıradadır (1). Hastalığın evresi, histolojik tipi, yaş ve cinsiyet önemli prognostik faktörlerdir (2). Mide kanseri, dünyada erkeklerde dördüncü, kadınlarda ise beşinci sırada en sık görülen kanserdir. Ülkemizde ise tüm kanserler arasında erkeklerde üçüncü ve kadınlarda beşinci en sık görülen kanserdir (3). Ülkemizdeki mide kanseri insidansı Sağlık Bakanlığı 2018 istatistiklerine göre erkeklerde 100.000' de 14.8, kadınlarda 7.6 dır. Türkiye'de mide kanserinden ölüm oranı erkeklerde 4.3/100.000, kadınlarda 2.5/100.000 dir (3). Japonya'da yürütülen toplum taramaları nedeniyle hastalık daha erken evrede teşhis edilmektedir. Batı ülkelerinde ise hastalığın daha az görülmesi, toplum taramalarının az ve yetersiz olması nedeniyle mide kanseri genellikle ileri evrede teşhis edilmekte ve dolayısıyla kür şansı azalmaktadır. Mide kanserinin prognostik faktörleri arasında lenf nodu metastazı iyi bilinmekle ve bağımsız bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir (4-5).

Mide kanserinin en etkin tedavi yöntemi cerrahidir. Ancak hala lenf bezi diseksiyon sınırları, midedeki rezeksiyon sınırları ve hatta çevre organların rezeksiyon sınırları ve bunların komplikasyon ile sağ kalım üzerine olan etkileri tartışılmaktadır (6).

Bu çalışmada 2013-2019 yılları arasında Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Servisinde mide kanseri tanısı ile opere edilen 301 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiş ve 247 hasta çalışmaya alınmıştır.

1. MİDE KANSERİ

1.1. İnsidans

Tüm dünya genelinde erkeklerde 5. sırada kadınlarda ise 6. sırada görülen kanserdir. Ülkemizde ise tespit edilen maligniteler arasında erkeklerde %7.4, kadınlarda %6 olarak sıklığı saptanmıştır. Mide kanserinden mortalite oranı kadınlarda 3.1/100.000, erkeklerde 4.2/100.000' dir (7).

Görülme sıklığının yüksek olduğu ülkeler Finlandiya, Polonya, İzlanda, Rusya, Şili, Çin ve Japonya'dır. En düşük sıklıkla görülen ülkeler ise; Uganda ve Hindistan'dır. İnsidansı; ABD'de yaklaşık 9.6/100.000, Japonya'da erkeklerde 78.8/100.000, kadınlarda ise 46.3/1000.000'dır(8). Coğrafi farklılığın yanı sıra, sosyoekonomik durum ile mide karsinomu sıklığı arasında belirgin bir ilişki vardır. Görülme sıklığı ve ölüm oranı sosyoekonomik düzeyi düşük sınıfta yer alan toplumda üst sınıftan yaklaşık 2.5 kez daha yüksektir. Gastrik kanserler sanayileşmiş ülkelerden ziyade gelişmekte olan ülkelerin sorunudur. Mide kanserleri arasında, prognozunun daha kötü olduğu ifade edilen, proksimal yerleşimli mide kanserlerinin oranının son zamanlarda arttığı, ırk ve cinsiyetinde sağ kalımı etkilediği ifade edilmektedir(9).

1.2. Etyoloji

Her yıl yaklaşık olarak 1 milyon yeni vaka tüm dünya üzerinde tespit edilmektedir ve bu rakam yeni teşhis konulan kanserlerin yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır(1).

Çevresel etkenler ve diyetin mide kanseri üzerine olan etkileri hep tartışma konusu olmuş ve araştırılmıştır. Japonya, Kore, Kolombiya, İrlanda gibi ülkelerde mide kanseri diğer ülkelere göre daha sık görülmektedir. Bununla birlikte bu bölgelerde yaşayan insanların insidansın düşük olduğu yerlere göç etmeleri sonucu yeni jenerasyonlarda görülme sıklığı belirgin şekilde azalmıştır. Bu da genç yaşlardan itibaren etiyolojik faktörlere maruz kalmanın kanser

oluşma riskini arttırdığını göstermektedir. Bu etiyolojik ajanın ne olduğu bilinmemekle birlikte diyetin önemi üzerinde durulmuştur. Çalışmalarda, karbonhidratların, turşuların, tuzlanmış et ve balıkların mide kanseri riskini arttırdığı, öte yandan süt, taze sebzeler, vitamin C'den zengin diyetin de riski azalttığı gösterilmiştir. Besinlerde yağ oranının aşırı düşük ya da aşırı yüksek olması da kanser riskini yükseltmektedir (10-11).

Helikobakter pylori kronik gastrit, peptik ülser, gastrik adenokanser ve MALT lenfoma gelişiminde etyolojide rol oynayan bir ajandır.

Tümör gelişimini tetikleyen faktörler arasında doğrudan Helikobakter pyloriye bağlı bakteriyel faktörler, konağın immün yanıtına bağlı olarak gelişen kronik gastritin tipi, fazla tuz alımı ve azalmış askorbik asit alımı gibi beslenmeye bağlı faktörler, gastrin hormonundaki değişiklikler, konağın genetik duyarlılığı ile ilişkili olarak gastrik asit sekresyonunda azalma sayılabilir.

Metal, asbest, kömür ve lastik endüstrisinde çalışanlarda gastrik kanser daha sık görülmektedir. Sosyoekonomik düzeyin düşüklüğü, kötü hijyenik koşullar ve çevre kirliliği mide kanserinin görülme sıklığını arttırmaktadır. Önceleri alkolün mide kanseri için bir risk faktörü olduğu düşünülüyorken son zamanlarda yapılan araştırmalarda, alkolün mide kanseri için bağımsız risk faktörü olmadığı ortaya konulmuştur(12).

A grubu kişilerde O kan grubu olanlara oranla mide kanseri görülme sıklığı 1.2 kat arttığı ve O kan grubuna sahip kişilerde mide kanseri daha az sıklıkta bulunduğu bildirilmiştir(13).

Aspirin kullanımı kanser mortalitesinde azalmaya yol açmakta ve bu etki prostaglandinlerin senteziyle ilişkili olan siklooksijenazların ve özellikle de COX-2 inhibisyonu aracılığıyla oluşmaktadır, COX-2'nin aşırı ekspresyonunun tümör büyümesini tetiklediği de düşünülmektedir(13).

Prekanseröz lezyonlar

1-Kronik Atrofik Gastrit;

Pariyetal ve esas (chief) hücrelerin yok olması veya azalması ile spesifik, genelde diffüz glandüler epitel kaybının görüldüğü bir patolojidir. Midede asit yapımının azalması ile yükselen pH değeri ile midede bakteriyel yerleşim olmakta ve bakteriyel nitrat redüktaz enzimi nedeni ile toksik nitrozaminler oluşturarak ileriki dönemlerde kansere sebebiyet vermektedir. Atrofi ile ilk başlarda lamina propria fibrozisi ile sonuçlanan glandüler kayıp izlenirken, ilerleyen zamanlarda bu glandüler kayıp yerini metaplastik epitele bırakır. Atrofik gastritli olguların %10'unda 10-20 yıllık süreç içersinde mide kanseri gelişmektedir (14). Otoimmün kronik gastrit daha çok proksimalde bu duruma yol açar. Otoimmün gastritte hedef pariyetal hücrelerdir. Erken dönemde asit sekresyonu ve hipergastrinemi söz konusudur. Helikobakter pylori(HP) ile alakalı kronik gastrit zemininde gelişen atrofik gastrit antrum yerleşimlidir. Antrumda lokalize atrofinin zamanla multifokal atrofik gastrit haline dönüşerek ilerleme gösterdiği kabul edilmektedir (15).

2-Metaplazi;

Kronik gastrit ile kronikleşen hasar zamanla metaplastik epitel halini almaktadır. Midede metaplazi ilk olarak oksintik hücreler ve antrum mukozasının birleşme yerinde, yani incisura angularis üzerinde ortaya çıkmaktadır. Burada ilerleme gösteren multifokal metaplastik adacıklar birleşme eğilimi gösterir ve proksimal mideye ilerler. Bu ilerleme neticesinde mide asit sekresyonu azalır ve kanda pepsinojen-1 ve gastrin-17 seviyeleri azalmaya başlar. Potansiyel olarak midede sıklıkla iki tipte metaplazi izlenir;

a) SPEM (spasmolytic-polypeptide expressing metaplasia): Derin antral gland morfolojisindeki bu metaplazi tipinde esas olarak eskiden spasmolytic-peptide olarak bilinen trefoil faktör-2 (TFF) ve MUC6 tipi musin ekspresyonu tipiktir. Patoloji raporlarında sıklıkla

“psödo pilorik metaplazi, mukus metaplazisi veya antralize oksintik mukoza” isimleri ile adlandırılan SPEM, tipik olarak antral gland kökenli olmasına karşın G-hücrelerinden yoksundur (16). En sık HP ilişkili antral gastritte izlense de oksintik mukozada otoimmün atrofik gastrittede görülebilir (15). Günümüzde rutin histopatolojik inceleme raporlarında henüz rastlanmayan bu metaplazi tipi, ileride midenin premalign lezyonları açısından önemli bir başlık olmaya adaydır.

b) İntestinal metaplazi(İM): Demir diamin-alcianblue boyanması ile elde edilen musin alt tiplerine göre tanımlanmış olan Filipe sınıflamasına göre 3 tipi mevcuttur.

i) Tip-1 İM: Komplet veya ince barsak tipi İM olarak da bilinen bu tipte Paneth hücreleri, sialomüsin salgılayan Goblet hücreleri ve fırçamsı kenar içeren enterositler izlenir. En sık görülen İM formudur ve en çok ülser-kronik gastrit gibi benign durumlara eşlik etmektedir.

ii) Tip-2 İM: İnkomplet veya kolonik tip İM olarak bilinir. Farklı diferensiyasyon dereceleri gösteren kolumnar tipte epitel varlığı ile tipiktir. Absorptif hücrelerden yoksun olan bu İM tipinde esas olarak nötral ve asit sialomüsin salgılayan Goblet hücreleri görülebilir.

iii)Tip-3 İM: İntermediate hücrelerden salgılanan asit sulfomisin ile karakterizedir ve malignite varlığında etraf mide dokusunda en sık görülen İM tipidir. Rutin olarak tiplendirilmesi genelde yapılmayan İM’de tip-1 ile tip-3 arasında bazı yayınlarda malignite riskinin farklı olduğu vurgulansa da bu durumu net olarak ortaya koyacak çalışma eksikliği mevcuttur. Bu kanıt eksikliği nedeniyle histopatolojik incelemelerde genellikle rutin olarak Filipe alt tiplendirilmesi yapılmamaktadır(17).

3-Pernisiyöz Anemi:

Perniyöz anemi patogenezinde mide mukozasındaki atrofi sebebi ile intrinsik faktör(IF) üreten pariyetal hücreler harap olur ve IF yetersizliği oluşur. Bu da vitamin B12 eksikliğine

yol açar. Bu hastalarda kanser gelişme oranı normal insanlara oranla 3-4 kat yüksek bulunmuştur(18). Yapılan çalışmalarda mide karsinomlu olguların %2'sinde perniyöz anemi olduğu saptanmıştır.

3- Postgastrektomi:

Gastrik cerrahiden 20 yıl sonra gastrik kanser riskinin arttığı bilinmektedir. Bu risk 50 yaşından önce ameliyat olanlarda daha da artmaktadır. Billroth 2 ameliyatı sonrası görülen remnant mide kaseri süreyle doğrudan ilişkilidir. Kanser, cerrahi anastomoz yakınında ve nadiren anastomoz hattının intestinal tarafında olabilir. Remnant mide kanseri oluşumunun safra ve pankreas salgıları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(19).

4-Hipertrofik Gastrit:

Mide yüzey ve foveola epitelinin hiperplazisine bağlı olarak mide pililerinin dev görünüm kazanması, aşırı mukus sekresyonuyla gelişen hipoalbunemi ve hipoklorhidri ile karekterize bir gastropatidir. Hipertrofik gastriti (Menetrier hastalığı) olan kişilerde mide kanseri riskinin yaklaşık %10-15 olduğu bildirilmektedir(20). Hastalığın prognozu ve tedavisi ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Kesinleşmiş veya küratif bir tedavi şekli yoktur.

5-Mide Polipleri:

Gastrik polipler genellikle endoskopi esnasında rastlantısal olarak tanınırlar(21) . Histolojik olarak non-neoplastik polipler, neoplastik polipler ve polipoid büyüme paterni gösteren lezyonlar şeklinde sınıflandırılabilir. Neoplastik polipler içerisinde sınıflandırılan fundik gland polipler, midede en sık görülen poliplerden biridir (% 47). Tüm endoskopilerin % 0.8 - % 23'ünde görülürler (22) . İkinci sırada ise non-neoplastik polipler içerisinde sınıflandırılan hiperplastik polipler gelmektedir(23,24). Hiperplastik poliplerin maligniteye dönüşüm riski 1,5 cm'den büyük olan poliplerde daha yüksektir. Multiple hiperplastik polipli hastalarda

endoskopik takip ve boyutu 5 mm'yi geçen her polipin komplet eksizyonu önerilmektedir. Maligniteye dönüşen polipler genellikle adenomlardır. Adenomlar mide poliplerinin %10-20'sini oluşturur. 2 cm'den büyük çaptaki adenomlarda karsinom sıklığı kolon tümörlerindeki gibi artmaktadır. Gastrik adenomların malignite riski çeşitli çalışmalarda farklı olarak bulunmakla birlikte en yüksek risk %11'dir.

6-Gastrik Displazi:

Gastrik epitelyal displaziler en önemli kanser öncüsü lezyonlardır. Displazi çoğunlukla kronik atrofik gastrit zemininde gelişir. Gastrik displazi genellikle mide antrum küçük kurvaturda lokalize olmakla beraber midenin herhangi bir yerinde de bulunabilir. Endoskopik tetkikte displazi; ülserasyonlar(%30-60), polipler(%8-30), erozyonlar(%0-9), plaklar(%0-8) ve skarlar(%0-3) gibi değişik görünümlerde olabilmektedir. Hastaların %7-60'ında endoskopik görünüm normal olabilir(25). Displazilerin takibinde genel olarak şu protokol izlenmektedir.

a) Özellikle önemli bir endoskopik lezyonla birlikte değilse hafif derecede displazilerin uzun aralıklarla kontrol edilmeleri yeterlidir.

b) Orta dereceli dispalziler de hafif displazilere benzerler. Bununla beraber daha sık biyopsi ile kontrol önerilmektedir. Takip sıklığı konusunda ortak bir görüş olmamakla beraber ilk yılda 3-12 ayda bir endoskopi yapılmalıdır.

c) Şiddetli displazilerde ise sıklıkla kanserle beraber bulunduğu için bunların kısa aralıklarla takip edilmeleri gerekir. Hatta bazı otoritelere göre, endoskopide saptanan büyük lezyonlarda bulunan şiddetli displazilerde rezeksiyon önerilmektedir. Şiddetli dispalzilere endoskopik mukozal rezeksiyon uygulayan merkezlerde vardır.

7- Helikobakter Pylori Enfeksiyonu:

Epidemiyolojik olarak basilin infeksiyonunun yüksek olduğu bölgelerde kanser prevalansının da yüksek olduğu saptanmıştır. Helikobakter pylori(HP) içerdiği üreaz enzimi ile üreden amonyak üretmektedir. Amonyak midede hücre çoğalmasını uyarmaktadır ve mutajen etki artmaktadır. HP enfeksiyonunda bir antioksidan olan askorbik asit konsantrasyonu midede düşmektedir. Askorbik asit midedeki nitritlerin karsinojenik nitroza bileşiklerine dönüşmesini azaltan bir antioksidandır. Antioksidanlar aynı zamanda DNA'da oksidatif hasar oluşmasınıda engellerler. HP'nin oluşturduğu inflamasyon neticesinde mide mukozasına gelen nötrofillerin salgıladıkları serbest oksijen radikalleri de mutasyona neden olabilmektedirler. Bu bilgiler HP eradikasyonunun mide kanserinden korunmada önemli olacağını vurgulamaktadır(26).

1.3. Histopatoloji

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

Borrmann sınıflaması 1926, (makroskopik görünümüne göre):

Tip I (polipoid), Tip II (fungiform-ülserovejetan), Tip III (ülsere), Tip IV (İnfiltratif).

Stout (Tümör Patolojisi Atlası) sınıflaması 1953, (makroskopik görünümüne

göre):

Ülsero-vejetan, Penetran yayılan, Yüzeyel yayılan, Linitis plastika, Özgü olmayan tip.

Lauren sınıflaması 1965, (Histolojik özelliklerine göre):

İntestinal ve Diffüz tip.

Ming sınıflaması 1977, (Büyüme patternine göre):

Ekspansif ve infiltratif.

Gastrik Kanser için Japon topluluğu 1981:

Papiller, Tubuler, Az diferansiye, Müsinöz, Taşlı yüzük hücreli

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflaması 2000:

Adenokarsinom (İntestinal, Diffüz), Papiller, Tübüler, Müsinöz, Taşlı yüzük hücreli, Adenoskuamözkarsinom, Skuamöz hücreli karsinom, İndiferansiye karsinom

İnvazyon derinliğine göre:

Erken gastrik karsinom, İlerlemiş (Geç) gastrik karsinom

Diferansiasyon derecesine göre:

İyi diferansiye, Orta derecede diferansiye, Az diferansiye

Tümör lokalizasyonuna göre:

Proksimal ve Distal

Erken gastrik karsinomların makroskopik klasifikasyonu;

Erken mide kanseri için Japon Gastroenterolojik Endoskopi Derneği tarafından önerilen ve tüm dünyada kabul gören makroskopik klasifikasyon kullanılmaktadır.

Tip I; Polipoid

Tip II; Mukozal yüzeyin pürüzsüz olması ile karakterize olmuş süperfisyal tip. Yüzeyden birkaç mm yükselmiş bir plak şeklinde olan tipi (Tip IIa). Mukozanın renginde sadece fokal bir değişiklik ile tanımlanmış olabilen flat tip (Tip IIb). Yüzeyden birkaç mm basılmış ve intact veya minimal erode olmuş bir yüzeye sahip olan yüzeye göre depresse olmuş tip (Tip IIc).

Tip III: Ülsere olan tip. Bu lezyonlar endoskopik olarak gözlendiği zaman, biyopsi yapıldığında yüksek bir kanser varlığı saptanmıştır.

İlerlemiş gastrik karsinomların makroskopik klasifikasyonu;

İlerlemiş gastrik karsinomların makroskopik klasifikasyonunda ilk kez tanımlanan ve günümüzde de kullanılan Borrmann sınıflaması kullanılmaktadır (27).

• Tip I: Ülserasyon içermeksizin nodüller, geniş tabanlı, polipoid bir lezyondur.

• Tip II: Bir malign ülser veya kubbesinde bir ülserasyon bulunan fungiform tümörler (ülserovejetan).

• Tip III: İnfiltratif bir tabana sahip ülsere tümör.

• Tip IV: Mukozal bir kitle veya ülserasyon olmaksızın gastrik duvarın diffüz kalınlaşmasıdır.

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

Erken evre mide kanserlerinde mikroskobik özellikler; Hastaların büyük bir çoğunluğunun cerrahi tedaviden fayda görmesi ve ileri mide kanserlerinden yaşam sürelerinin dramatik olarak farklı oluşu nedeniyle erken mide kanserlerinin ileri mide kanserlerinden ayrımı önem taşımaktadır. Bu gruba boyutları ve bölgesel lenf bezi tutulumuna bakılmaksızın laminapropria ve/veya submukozaya invazyon gösteren tümörler dahil edilmektedir. Endoskopik inceleme yönteminin gelişmesi ve mide kanseri riski yüksek olan popülasyonlarda asemptomatik hastalarda bile endoskopik tarama yönteminin uygulanması ile bazı ülkelerde erken mide kanserinin insidansı %30-50'lere yükselmektedir. Tümörlerin % 10'u multisentriktir. Sıklıkla midenin distalinde, küçük kurvatur boyunca yerleşim gösterirler.

Genellikle 2 cm veya daha küçük boyutta karşımıza çıkmakla birlikte 8 cm boyuta ulaşan olgular da mevcuttur. Histolojik incelemede tüm karsinom tipleri görülebilir. İntramukozal tümörlerin yüksek grade'li displazi ile ayırımında güçlüklerle karşılaşılabilmektedir.

İleri evre mide kanserlerinde mikroskobik özellikler; Mide mukozasının hücresel çeşitliliği ve tümörlerin önemli bir kısmının intestinal metaplazi zemininde gelişmesi, bu tümörlerin oldukça geniş morfolojik spektrum göstermesine neden olmaktadır. Müköz boyun bölgesinde bulunan proliferatif hücreler iki yönde diferansiasyon göstererek hem yüzey epiteli ve foveolar bölge hücrelerinin, hem de alt mukozadaki bez epitel hücrelerinin gelişiminde kök hücre görevi üstlenmektedir. Bu da tümörlerin heterojen karakterde olmasına yol açmaktadır. Özellikle epidemik bölgelerde intestinal metaplazinin eşlik ettiği tümörlerde morfoloji, intestinal epiteli hatırlatır niteliktedir. Mide tümörlerinin histolojik sınıflandırılmasında günümüze kadar pek çok sınıflama ortaya atılmış olmakla birlikte, hiçbiri tümörlerin fenotipik ve genotipik özelliklerini tam anlamıyla yansıtmamaktadır. Bunlardan günümüzde kullanılanları Lauren ve WHO sınıflamalarıdır. Bunların dışında Mulligan, Ming, Jass, Japon Araştırma Grubu, Carneiro ve Goseki sınıflamaları mevcuttur(Tablo 1).

Lauren	Ming	Jass	Mulligan	WHO	Japan arş. grubu
İntestinal	Ekspansiv	İntestinal	İntestinal hücreli	Papiller	Diferansiyepapiller
				Tubuler	Tubuler
				Musinöz	Müsinöz
Diffüz	İnfiltratif	Gastrik	Mukus hücreli	Taşlı yüzük hücreli	Az diferansiye
					Taşlı yüzük hücreli
					İndiferansiye

Tablo 1. İleri evre mide kanserinde mikroskoik sınıflama

Lauren Sınıflaması:

1965 yılında ortaya atılan ve kabul gören bu sınıflamaya göre temel olarak tümörler intestinal ve diffüz olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Mide tümörlerinin % 70'i intestinal tiptir. Lauren sınıflamasına göre tümörlerin yaklaşık % 25'i hem intestinal hem diffüz tümör özellikleri içermekte olup bu tümörler diffüz gruba alınmaktadır. Geniş alanda intestinal tip, fokal alanda diffüz tip morfoloji içeren tümörlerde bu sınıflamanın tam anlamıyla uygulanması problem oluşturmaktadır. Üçüncü tip ise morfolojik olarak bu iki gruba alınamayan ve sınıflandırılamayan (indeterminate) tümörlerdir. İntestinal tipte E/K oranı 2/1 olup, ortalama görülme yaşı 55'tir. Genellikle lümen içine doğru gelişen ve duvarı infiltre eden kitle oluştururlar. Tipik olarak intestinal metaplazi ve HP gastriti zemininde gelişirler. Diyet ve çevresel faktörler intestinal tip kanserin etiyolojisinde önemli rol alır. Tümör hücreleri tübüler, papiller ve solid yapılar oluşturur. Döşeyici hücreler kolumnar nitelikte olup goblet hücresi ve absorbtif hücre benzeri hücreler görülebilir. Müsin fenotipi gastrik, intestinal ve mikst tipte olabilir. Bez benzeri yapıların lümenlerinde ve stromada müsin birikimleri görülebilir. Diffüz tipte cinsiyet dağılımı eşit olmakta veya hafif kadın üstünlüğü görülmektedir. Hastalar intestinal tipe göre daha genç yaşta olup tanı aldıklarında ortalama yaş 48'dir. İntestinal tipe oranla HP gastriti ve intestinal metaplazi ile birliktelik düşüktür. Muhtemelen çevresel faktörlerle desteklenmiş genetik etiyolojik faktörler tümör oluşumundan sorumludur. Yaşam süresi intestinal tipe göre düşüktür. Lauren sınıflaması mide kanserlerinin çevresel risk faktörleri, öncü lezyonlar, yaşam süresi, cinsiyet ve yaş dağılımı açısından değerlendirilmesinde tatmin edici bir sınıflamadır.

WHO Sınıflaması

Bu sınıflamaya göre mide kanserleri dört temel gruba ayrılırlar:

Tübüler adenokarsinom; Tümör dilate, dallanan tübüler, asiniler ve solid yapılar şeklindedir. Papiller yapılar eşlik edebilir. Tümör hücreleri kolumnar, küboidal veya lümen içindeki müsine bağlı yassılaşmış olabilir. Berrak hücreler görülebilir. Tümör stromasında belirgin lenfositik infiltrasyon olan az diferansiye ve poligonal tümör hücrelerinin bulunduğu durumlarda medüller karsinom (Lenfoepitelyoma benzeri karsinom) olarak adlandırılırlar. Bazen lenfoid stroma oldukça belirgin olur ve lenfoma ile ayırıcı tanı yapılması gerekir. Bu durumda immünhistokimyasal incelemede sitokeratin (CK) immünreaktivitesi önem kazanır.

Papiller adenokarsinom; Tümör fibrovasküler bağ doku çevresinde dizilim gösteren silendirik küboidal hücrelerden oluşan parmaksı çıkıntılar şeklindedir. Bazı tümörlerde tübüler yapılar eşlik eder ve bunlar papillotubuler tümör olarak adlandırılır. Nadiren mikropapillller yapı bulunur.

Müsinöz adenokarsinom; Tümör içeren alanın yarısından fazlasında ekstra sellüler müsin gölleri bulunur. Tümör hücreleri müsin üreten kolumnar hücrelerle döşeli bez yapıları oluşturabilir ya da müsin gölleri içinde yüzer tarzda birkaç hücreli gruplar şeklinde karşımıza çıkar. Dağınık taşlı yüzük hücreleri bulunabilir fakat bunlar hiçbir zaman baskın olmazlar.

Taşlı yüzük hücreli karsinom; Tümör dokusunun yarısından fazlası intrasitoplazmik müsin içeren izole ya da gruplar oluşturan tümör hücrelerinden meydana gelir. Taşlı yüzük hücreli karsinom terminolojisine karşın intrasitoplazmik müsin içermeyen tümör hücreleri de görülebilmektedir. Stromada desmoplazi genellikle belirgindir. Tümör hücreleri lamina propriayı genişleterek yayılım gösterir. Bazı olgularda tümör hücreleri oldukça seyrektir ve tek tek dağılım gösterirler. Rutin hematoksileneozin (H&E) boyalı kesitlerde hücreler rahatlıkla gözden kaçabilir. Bu durum, endoskopik biyopsilerin ve radikal materyallerde

cerrahi sınırların sağlıklı değerlendirilmesini güçleştirir. Bu tip olgularda periyodik asit Schiff (PAS), alsian blue (AB), müsikarmen gibi konvansiyonel histokimyasal yöntemler yanı sıra CK antikoru ile immünhistokimyasal boyama gerektirebilir. Beş farklı tip tümör hücresi karşımıza çıkabilir. Bunlar arasında en tipik olanı sitoplazma içindeki müsin nedeniyle nükleusları bir kenara itilmiş olan, yuvarlak şekilli taşlı yüzük hücreleridir. Sitoplazmalarında AB ile boyanan asit müsin bulunur. Bu hücrelerin dışında nükleusları ortada, mitoz içermeyen ya da seyrek mitotik aktivite gösteren histiosit benzeri hücreler, koyu eozinofilik sitoplazmalı, bir miktar sitoplazmik granül içeren, sitoplazmalarında PAS pozitif nötral müsin bulunan ufak hücreler, çok az miktarda müsin içeren ya da müsin içermeyen ufak hücreler ya da müsin içermeyen, iri anaplastik hücreler görülebilmektedir. Taşlı yüzük hücreli lenfoma, lamina propriada müsifaj varlığı, ksantom, dökülmüş ve ölü yüzey epitel hücrelerinin eşlik ettiği gastritler taşlı yüzük hücreli karsinomun ayırıcı tanısında akılda tutulması gereken lezyonlardır.

Nadir Görülen Tipler:

Bu tümörler %1 sıklıkta görülürler. Lauren ve WHO sınıflamalarının temel parçalarını oluşturmazlar.

1- Adenoskuamözkarsinom

2- Skuamöz hücreli karsinom

3-Pariyetal hücreli karsinom

4-Medüller karsinom

5-İndifferansiye karsinom

6-Hepatoid karsinom

7-Koryokarsinom

8-Karsinosarkom

9-Nöroendokrin tümörler

10-Lenfomalar

11- Midenin Mezenkimal Tümörleri

12-Diğer nadir görülen karsinomlar; Midenin nadir görülen karsinomları arasında endodermal sinüs tümörü, embriyonel karsinom, berrak hücreli karsinom, küçük hücreli İndifferansiye karsinom, rabdoid özellikler içeren adenokarsinom, osteoklast benzeri dev hücre içeren karsinom bulunmaktadır. Oldukça nadir olarak midede matür ve immatür teratomlar da görülebilmekte ve hatta bunlardan adenokarsinom geliştiği bildirilmektedir. Midede adenokarsinom ve nöroendokrin tümörlerin yanı sıra adenokarsinom ve lenfomanın birlikte bulunduğu mikst (kompozit) tümörler de bildirilmektedir (28).

Mide Kanserlerinin Yayılım Şekilleri;

Direkt yayılım: Tümörler vertikal olarak mide duvarı boyunca, horizontal olarak ise proksimalde özofagusa, distalde duodenuma doğru yayılım gösterebilirler. Özofagusa yayılım gösteren olguların Barret özofagusundan gelişen adenokarsinomlardan ayırımı zor olabilir. Genellikle diffüz tip tümörler duodenuma invazyon gösterirler. Özofagus ve duodenuma invazyon direkt submukozal ve/veya subserozal yolla ya da submukozal lenfatikler yoluyla olduğunda yüzey mukoza normal görünümde izlenebilir. Bu nedenle cerrahi sınırların belirlenmesinde frozen section kullanımı zorunludur. Mide kanserleri direkt olarak pankreas, dalak hilusu, transvers kolon, karaciğer hilusu, omentum, diyafram ve karın duvarına yayılım gösterebilir.

Peritoneal yayılım: Tüm mide duvarı boyunca yayılıp serozaya ulaşan tümörler peritoneal yayılım gösterebilirler. Diffüz tip kanserlerde periton yayılımı, intestinal tip'e oranla daha sıktır. Genç hastalarda, hem intestinal hem diffüz tip kanserlerde peritoneal yayılım daha sıktır. Peritoneal yayılım; asit, omental implant, pelvik cul de sac ve bilateral over tutulumu (Krukenberg tümörü) şeklinde karşımıza çıkabilir. Peritona yayılım gösteren tümörlerde, asit sıvısının sitolojik incelemesinde sıklıkla malign hücreler saptanır.

Hematojen yayılım: Hematojen yolla en sık karaciğere yayılım olur. intestinal tip karsinomlar diffüz tipe oranla daha sık hematojen yolla karaciğere yayılma eğilimindedirler. Hematojen yol ile de akciğer, kemik, adrenal bez, deri, over ve uterusa metastaz yapabilirler.

Lenfatik yayılım: Diffüz ve intestinal tümörlerde lenf yoluyla metastaz oranları benzerdir. Özellikle submukozal invazyonun olduğu, 4 cm 'den büyük ve az diferansiye tümörlerde lenfatik yayılım riski daha fazladır. Lenfatik haritalama ile midenin üst 1/3'ünde yerleşimli tümörler ilk basamak olarak sağ parakardiak ve küçük kurvaturdaki lenf bezlerine metastaz yaparken, orta 1/3 yerleşim gösteren tümörler sağ parakardiak, küçük kurvaturve infrapilorik lenf bezlerine, alt 1/3 yerleşimli tümörler ise küçük kurvatur ve infrapilorik lenf bezlerine metastaz yapmaktadırlar.

Lenf nodu metastazı mide kanserlerinde önemli prognostik faktörler arasındadır. Evreyi belirlemede tümör invazyonu ile en önemli kriterdir. Hastalığın evresi ise uygulanan tedavi ile doğrudan ilişkilidir. NCCN 2020 guidelinena göre; proximal tümörlerde T ye bakılmaksızın lenf nodu pozitif hastalara kemoterapi ve radyoterapi uygulanmaktadır. Ayrıca opere edilen ve lenf nodu pozitif olan hastalara adjuvan kemoterapi önerilmektedir.

1.4. Evreleme

TNM KLASİFİKASYONU (UICC-2010)

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

X: Primer tümör değerlendirilemedi

T0: Primer tümör mevcut değildir

Tis: İnsitu karsinom. Lamina propriaya invazyon göstermeyen intraepitelyal tümör

Tl a: Lamina propria infiltre

T1 b: Submukoza infiltre

T2: Muskularis propria infiltre

T3: Subseroza infiltre

T4 a: Seroza tutulu

T4 b:Komşu yapı tutulumu

2-Nodal Tutulum: (Regional lenf nodları) Büyük ve küçük kurvatur boyunca bulunan perigastrik lenf nodları, çölyak, splenik, hepatik, sol gastrik arter boyunca uzanan lenf nodlarıdır. Diğer intraabdominal lenf nodları uzak metastaz olarak kabul edilmiştir(30).

N0: Bölgesel lenf bezi metastazı yok

N1: 1-2 lenf nodunda metastaz

N2: 3-6 lenf nodunda metastaz

N3 a:7-15 lenf nodunda metastaz

N3 b: ≥16 lenf nodunda metastaz

3-Uzak Metastaz:

MX: Uzak metastaz değerlendirilemedi

M0: Uzak metastaz mevcut değildir.

Ml: Uzak metastaz mevcuttu.

UICC'ye Göre Mide Kanserinin Evrelemesi (29)

Evre 0	Tis N0 M0
Evre 1 A	T1 N0 M0
Evre 1B	T1 N1 M0, T2 N0 M0
Evre 2A	T1 N2 M0, T2 N1 M0,T3 N0 MO
Evre 3A	T3 N2 M0,T2 N3 M0,T4a N1 M0
Evre 3B	T4b N0-1 M0, T4a N2 M0,T3 N3 M0
Evre 3C	T4a N3 M0,T4b N2-3 M0
Evre 4	TherhangiN herhangi M1

Tablo 2. Mide kanserinde evreleme

2.5. Tanı

Mide kanseri olabilecek hastalarda evreleme ve değerlendirme için Ulusal Kanser Çalışma Grubu (National Comprehensive Cancer Network) bir rehber hazırlamıştır. Önerilen ilk basamak çalışmaları iyi bir anemnez ve fizik muayenenin yapılması, laboratuar çalışmalarının

yapılması(örneğin tam kan sayımı, elektrolitler), akciğer grafisi, batın BT yapılmasıdır. Üst mide kanserleri için thorax BT yapılması da önerilir.

Özofagogastroskopi hem tümörün görülmesi hemde doku tanısı için şarttır. 4-6 doku biyopsisi ve fırça biyopsisi alınması yeterlidir. Bu ilk çalışmalarla hastalar 2 gruba ayrılır:

1) Lokorejyonel hasta grubu (Evre 1-3),

2) Sistemik hasta grubu (Evre 4).

Evre 4 hastalara palyatif rejimler uygulanır ve hastanın yakınmalarına göre tedavi şekillenir. Lokorejyonel hastalığı olanlar ise ek morbidite ve fonksyonel durumları göz önüne alınarak tedaviye tabi tutulurlar. Lokal hastalığı olanlarda ise ek olarak evreleme laparoskopisi ve endoskopik ultrason (EUS) yapılır. Solunum fonksyon testleri bazı hastalar için önemli olabilir. lokorejyonel hastalığı olanlardan cerrahi tedaviden fayda görecek olanlar laparatomi ve rezeksiyona tabi tutulur. Okkült M1 metastazı olan hastalara palyatif rejimler uygulanır.

Üst GİS Endoskopisi ve Endoskopik Ultrason: Tümörün büyüklüğü, tipi, obstrüksiyona yol açıp açmadığını belirlemek için üst GİS endoskopisi yapılır. Bazı seçilmiş hastalarda özofagogastroskopi lazer ablasyon, stentleme, dilatasyon gibi palyatif işlemlerde kullanılabilir. Tümörün invazyon derinliği evre ve prognozla direkt ilişkilidir.EUS ile tümörün invazyon derinliği net ortaya konabilir. EUS tümör ile fibrotik doku arasında ayrımı net yapamadığından bu bir dezavantajdır. EUS ile evreleme oranları %75 civarındadır. T2 lezyonlarda başarı oranı %38 iken T1 ve T3 lezyonlarda bu oran %80-90‘ dır. EUS ile nodal tutulum teknik durum ve cerrahi deneyime göre %65 civarlarında saptanabilir.

Bilgisayarlı Tomografi(BT): Yeni tanı almış tüm mide kanserlerinde abdominopelvik BT

şarttır. Gereksiz laparatomilerin engellenmesinde faydalıdır. Uzak metastaz ve asit saptanmasında rolü tartışılamaz. Üst mide kanserlerinde akciğer BT önem kazanır. BT'ninde kısıtlı olduğu durumlar vardır ve özellikle 5 mm nin altındaki metastazları saptanmada etkinliği azdır. Erken evre mide kanseri tespitinde BT nin yeri yoktur. Helikal BT ile %66-77 lere varan oranda evreleme imkanı doğmuştur. Lenf nodu tutulumunu belirlemedeki oranı %25-86 arasındadır.

Laparoskopi ve Laparoskopik Ultrason: BT'nin etkisiz kaldığı durumlarda laparoskopi evrelemede tamamlayıcı rol oynar. Laparoskopi esnasında tüm peritoneal yüzey ve karaciğer gözlemlenir. Nodal evreleme her hasta için şart olmamakla beraber yapılacaksa küçük omentumun açılması gerekliliği doğar. Periton ve karaciğerde metastazı saptanan hastaların ortalama yaşam süresi 3-9 ay arasındadır. Bu hastaların palyatif rezeksiyondan fayda görmeleri olası görülmemektedir. Laparoskopinin diğer bir kullanım alanı da irrezektabl görülen hastaları neoadjuvan tedavi sonrası operabilitesinin saptanmasıdır. M.D. Anderson Kanser Merkezi BT ile saptanamayan metastazların %23-37 ek getiri ile laparoskopik evrelemelerde saptandığını belirtmiştir. Bu hastaların %2'sinden azı laparatomiye gitmektedir. Bu veriler doğrultusunda USA Ulusal Kanser Birliği lokorejyonel mide kanserli hastalarda operasyon öncesinde laparaskopik evrelemeyi önermiştir. Laparaskopik ultrason ek teknik teçhizat ve cerrahi deneyim gerektirdiğinden ve henüz tek başına helikal BT ve laparaskopi üzerine etkinliği tespit edilmediğinden, rutin uygulanmamaktadır.

Lenfatik Haritalama: Lenfatik disseksiyonun prognoz üstüne olan etkinliği tespit edildikten sonra santinel lenf nodu çalışmaları hız kazanmıştır. Ancak melanom ve meme kanserlerinin tersine atlayıcı(skip) metastazların mide kanserinde %15'ler oranına çıkması bu çalışmaları etkisiz kılmıştır.

Diğer Çalışmalar: Florodeoksiglukoz üzerine metabolik etkinlik üzerinden çalışan PET çalışmaları mide kanserinde evreleme aracı olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu teknik ile BT'de saptanamayan özellikle abdomen dışı metastazlar ve neoadjuvan tedavinin etkinliği saptanabilir. PET'in en önemli dezavantajı pahalı bir yöntem olmasıdır. Ek olarak PET'in diğer evreleme araçlarına bir üstünlüğü tespit edilememiştir. Mide kanserli hastaların sadece %30'unda CEA yüksekliği izlenir. Erken evre mide kanserlerinde genelde CEA normal seviyelerde olduğundan bir tarama aracı olarak kullanılmamaktadır. Ancak CEA nın nüks tümörlerde ve tedaviye yanıtı değerlendirmede etkinliği ispatlanmıştır.

2.6. Prognoza Etki Eden Faktörler

Mide kanseri, yirminci yüzyılın ikinci yarısından itibaren batı toplumlarında rezektabilite oranlarının artmasına ve insidansının azalmasına rağmen, halen kansere bağlı ölümlerin önemli nedenlerindendir. Postoperatif mortalite oranlarının %14'ten %6'ya düşmesine rağmen özellikle batı ülkelerinde prognoz kötüdür. Kötü yaşam süreleri, teşhiste gecikme, lokal ve bölgesel nüksle ilişkilidir(30).

Hastalığın doğal seyrinde sağ kalım bir yılın altındadır. Cerrahi şansı bulunmayan metstatik hastalıkta sağ kalım kemoterapi ile median bir yıl civarında, 2 yıllık sağ kalım en iyi serilerde %20 civarındadır. Cerrahi tedavi görmüş hastalarda sağ kalım büyük ölçüde evre ve uygulanan cerrahinin kalitesi ile ilgilidir. Bu nedenle hastalığı erken tanımak önemlidir. Erken mide kanserinde 5 yıllık sağ kalım %90 civarında iken, ilerlemiş mide kanserinde % 20' lere kadar düşmektedir (31).

UICC Evre	5 Yıllık Sağkalım %
1a	95.1
1b	88.4
2a	84.0
2b	71.7
3a	58.4
3b	41.3
3c	26.1

Tablo 3. Mide kanserinde cerrahi sonrası sağ kalım (UICC-2010)

3. MİDE KANSERİNDE TEDAVİ

3.1 CERRAHİ

Mide kanserinde tedavi esas olarak cerrahidir. Erken mide kanserinde cerrahinin genişliği hatta endoskopik tedavi yapılıp yapılamayacağı hala tartışma konusudur. Japonyada mukozal tutulumda D1, submukozal tutulumda D2 diseksiyon ile 5 yıllık sağkalım %95 olarak bildirilmiştir.

Mukozayı aşmamış, 2 cm den küçük kabarık (tip 1,2a), 1 cm den küçük çukur tip (2c) ve iyi diferansiye intestinal tip adenokanserli, yakın takip edilecek seçilmiş hastalarda endoskopik mukozal rezeksiyon veya laparoskopik wedge rezeksiyon gibi noninvaziv işlemlerin;s ubmukozayı tutan tümörlerde ise mide rezeksiyonu ile D1 diseksiyonun yeterli olduğu belirtilmektedir. Yine %15 ' e varan senkron tümörlerin olasılığı ve tüm mide mukozasının tümöre yatkınlığının da göz ardı edilmemelidir(32).

Uzak metastazı olmayan, cerrahi riski kabul edilebilir olan hastalarda radikal rezeksiyon yapılabilir. Radikal rezeksiyon, midenin ilgili bölümü ile birlikte, küçük ve büyük omentumun, karaciğer, dalak, diyafragma, pankreas, transvers kolon gibi komşu organ invazyonu varsa bu organların tamamen veya kısmen tek parça halinde çıkarılmasını ve uygun lenf nodu diseksiyonu yapılmasını ifade eder. Rezeksiyon geride makroskopik görünümlü tümör kalırsa R2, mikroskopik tümör kalırsa R1 ne mikroskopik ne makraskopik tümör kalırsa R0 olarak değerlendirilir. Hedef R0 rezeksiyondur (33).

Tümörün lokalizasyonuna göre antrum yerleşimli tümörlerde proksimal mide korunarak distal subtotal gastrektomi, kardiya, fundus ve korpus tümörlerinde ise hemen daima total gastrektomi yapılması tercih edilir. Rezeksiyon sonrası sindirim kanalının devamlılığı subtotal gastrektomide gastrojejunostomi ile total gastrektomi de ise özefagojejunostomi yapılarak sağlanır.

Mide kanseri cerrahisinde en tartışmalı konu halen daha yapılması gereken lenf nodu diseksiyonunun genişliğidir. D2 diseksiyonun sağ kalıma üstünlüğünü gösteren tek prospektif randomize çalışma 2006 yılında Japonya' dan çıkmıştır(34).

D2 diseksiyonla birlikte daha fazla lenf nodu çıkarılmasının tümör evresinin daha isabetli saptanmasını ve evre kayması olmamasına yardımcı olur. D3-D4 gibi D2 üzeri lenf nodu diseksiyonunun sağ kalıma katkısı gösterilememiştir.

ADJUVAN-NEOADJUVAN TEDAVİ

Mide kanserinde ameliyat öncesinde (neoadjuvan) ve ameliyat sonrasında (adjuvan) teavinin yeri tartışmalıdır. FAM (5-FU, Adriamisin, MitomisinC) ve FAC (5-FU, Adriamisin, Cisplatin) en sık kullanılan kemoterapi kombinasyonudur.

Neoadjuvan kemoterapi ≥T3 ve N (+) hastalarda önerilir. 2006 yılında yayınlanan prospektif randomize MAGIC çalışmasında ameliyat öncesi ve sonrası 3 kür tedavi alan gurupta, doğrudan cerrahi uygulana gruba göre evre küçülmesi ve sağ kalım avantajı gösterilmiştir. Sadece cerrahi yapılan grupta ortalama sağ kalım 27 ay iken kemoterapi ve radyoterapi grubunda ise 36 aydır (P=0,005).Cerrahi grubunda 3 yıllık sağ kalım %41 iken kemoterapi ve radyoterapi eklenen grupta ise %50' dir (P=0,005). Bu veriler postoperatif kemoradyoterpinin rezektabl mide adenokarsinomunda tedaviye eklenebileceğini savunmaktadır(35).

PALYATİF TEDAVİ

Gastrik kanserli hastaların %20-30 'u evre 4 olup klinisyenler palyatif tedavinin farklı metotlarını bilmek durumundadır. Palyatif tedavinin amacı minimal morbidite ile semptomları azaltmaktır. Palyasyon şekli rezeksiyon veya tek başına ya da perkutan endoskopik, radyoterapik teknikler ile birlikte olan by-pass' dır. Palyatif tedavi için tam olarak evrelemek

şarttır. Nonoperatif tedavi olarak ise rekanalizasyon ve endoskopik dilatasyonla beraber stent yerleştirilmesi bulunmaktadır (36).

3.İNFLAMASYON

3.1 Fizyololoji

Bağışıklık sistemi, vücudu korumak amacı altında birleşmiş organlar, dokular, hücreler ve enzimlerden oluşan bir komplekstir. İnflamasyonun amacı, uyaranın neden olduğu hücresel yaralanmayı tamir etmek, uyaranı sınırlandırarak organizma üzerine olan zararlı etkileri engellemektir. Nötrofiller lökositlerin çoğunluğunu oluşturmakta ve inflamatuar reaksiyonların erken fazını oluşturmaktadır (37). Lenfositler farklı antijenik determinantlara klonal olarak çeşitlilik gösteren, antijen reseptörleri eksprese eden edinsel immün yanıt hücreleridir. Her bir lenfosit klonu tek bir hücreden köken almakta ve tek bir spesifiteye sahip antijen reseptörü taşımaktadır. Lenfositlerin farklı alt tipleri bulunmaktadır (38).

3.2 Kanserde İmmün Yanıt

İmmün sistem; enfeksiyon ajanları, tümörlere ve transplante edilen dokulara karşı immun yanıt oluşturmaktadır. (39)

İmmün gözetim kavramını ilk olarak Sir Mac Farlane Burnet ve daha sonraki yıllarda Thomas Lewis ortaya atmıştır (40). Bu kavram immün hücrelerin tümör oluşumunu ve kontrol altına alınmasını ifade etmektedir.

İmmün sistemin baskılandığı farelerle yapılan deneylerde, immün sistemi baskılanmış farelerde daha sık ve daha hızlı tümör oluştuğu tespit edilmiştir. IFN- γ'nın baskılanması veya IFN-γ ile ilişkili sinyal yolaklarının bloke edilmesiyle birlikte bazı tümör tiplerinin oluşumundaki artış immun sistemin tümör hücrelerine karşı savunma oluşturabildiğinin kanıtlanmasını sağlamıştır (41).

Bu deneyler; immün sistemin tümörlere karşı yalnızca koruyucu rol oynamadığı, tümör belirli bir aşamaya geldikten sonra tümör oluşumunu kolaylaştırdığı anlaşılmıştır. Böylece immün sistem ve tümör ilişkisini tanımlamak için kullanılan 'immün gözetim' terimi yerine Kanserin İmmün Şekillendirilmesi (Immunoediting) kavramı kabul edilmiştir (42).

Son zamanlarda kanser prognozunda; inflamasyonun rolünün aydınlatılması büyük ilgi çekmektedir. C-reaktif Protein, trombositoz, nötrofili ve lenfopeni gibi belirteçler ile kanser prognozunun ilişkisi araştırılmaktadır (43). C-reaktif protein ve albümin kombinasyonu kullanılarak elde edilen Değiştirilmiş Glasgow Prognostik skorunun akciğer, gastrointestinal tümör ve renal kanserlerde tümör evresinden bağımsız prognostik değere sahip olduğu gösterilmiştir (43).

Nötrofil Lenfosit Oranı (NLR)'nin prognostik rolü kolon , over , uroepitelyal, pankreas, böbrek kanserlerinde gösterilmiştir. Ayrıca renal hücreli karsinom, metastatik melanom ve ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan hastalarda tedavi öncesi yüksek Nötrofil Lenfosit Oranı (NLR)'nın kötü prognoz ile ilşkili olduğu tespit edilmiştir (44).

Son çalışmalarda; mide kanserinde tümör gelişimi ve kanser progresyonunda konakçının immun cevabının rolü kanıtlanmıştır. Mide kanserli hastalarda, artmış nötrofil sayısı kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (45). Nötrofiller ekstraselüler matriksi yeniden şekillendirerek ve immun sistemin sitolitik aktivitesini baskılayarak ve mutasyon oranını artıran reaktif oksijen radikallleri, NO ve arjinaz sekresyonu sağlayarak tümör büyümesi ve metastaza yardımcı olduğu gösterilmiştir (46).

Önceki çalışmaların sonuçları, tümör infiltre nötrofillerin tümör büyümesini, anjiyojenezis ve tümör hücresi intravazasyonu artırabileceğini göstermektedir (47). Ek olarak, dolaşımdaki nötrofillerin, tümör büyümesini sağlayan inflamatuar mediatörleri ürettiği ve kanser prognozuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (47). Aksine, tümörde lenfositlerin varlığı, meme

kanserinde kemoterapiye daha iyi yanıt ve daha iyi prognoz ile ilişkilidir (48). Tümör infiltre lenfositler; tümörün büyümesine ve migrasyonuna engel olarak organizmayı tümör hücrelerinden korumaktadır (49). Ayrıca, dolaşımdaki yüksek lenfosit oranı birçok kanser tipinde uzun yaşam süresi ile ilişkili iken dolaşımdaki düşük lenfosit sayısı kanser progresyonu ve kötü prognozla ile ilişkilendirilmiştir (50).

Tümör hücreleri veya mikroçevresindeki hücrelerden salınan IL1, IL3, IL6 gibi inflamatuar sitokinler megakaryositleri stimule ederek platelet artışına neden olmaktadır (51). Trombositler; trombosit türevli büyüme faktörü (PDGF), platelet faktörü 4 (PF4) ve VEGF gibi bazı büyüme faktörleri salgılayarak tümör hücrelerinin proliferasyonunu, adhezyonunu, anjiyogenezi artırarak tümör büyümesi ve metastazı sağlar (52).

4. MATERYAL METOD

Ocak-2013 ve Aralık-2019 tarihleri arasında Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde mide adenokarsinomu tanısıyla rezeksiyon uygulanan 296 hasta çalışmaya alınmıştır. Palyatif cerrahi uygulanan, preoperatif kan ve kan ürünü transfüzyonu yapılan hastalar çalışma dışında tutulmuştur. Geriye kalan küratif amaçla ameliyat edilen 247 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Küratif cerrahi yapılan bu olgularda preoperatif dönemde lenf nodu metastazını göstermede periferik kandaki Nötrofil/Lenfosit oranı(NLO) ve Platelet/Lenfosit oranlarını(PLO)'nın bir belirteç olup olamayacağının araştırılması planlandı.

Hastaların klinik kayıtları, histopatoloji sonuçları, laboratuar değerleri ve ameliyat raporları retrospektif olarak incelendi.

Hastaların laboratuar verileri Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Otomasyon Sisteminden alındı.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, tümör lokalizasyonu, tümör boyutu, yapılan cerrahi işlem, lenf nodu metastazı durumu, nötrofil, lenfosit ve platelet sayıları kaydedildi, NLO ve PLO değerleri belirlendi.

İstatistiksel İncelemeler

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 23.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama, sapma ve minimum -maksimum olarak özetlendi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk Testleri) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uymayan parametrelerde Kruskallwallis testi, gruplar arasındaki farklılığı belirlemede ise Post Hoc analizlerinden Bonferroni yöntemine başvuruldu.Çalışmada hastaların NLO (Nötrofil/Lenfosit), PLO (Platelet/Lenfosit) değerleri lenf nodu pozitifliği değişkeni baz alınarak sensitivite (duyarlılık) ve spesifite (özgüllük) değerleri hesaplandı, ayrıca ROC eğrisi altında kalan alan incelenerek, cutoff değeri belirlendi. Laboratuar bulguları lenf nodu metastazı ve lenf nodu sayıları arasındaki ilişki belirlemek amacıyla Pearson Spearman korelasyon testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

5. BULGULAR

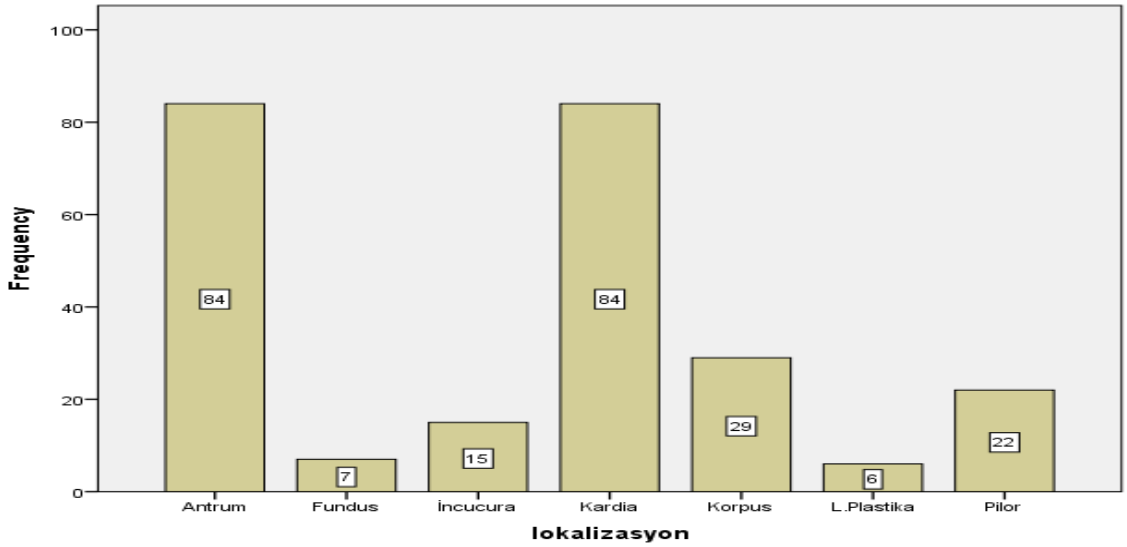
Çalışmada mide kanseri nedeni ile opere edilen 247 hastadan % 70,4 (n: 174)'ünün erkek, % 29,6 (n: 73)'sının ise kadın olduğu gözlendi. 247 hastanın yaş ortalaması 60,68 yıl (med: 60, min-maks: 24-85) bulundu. Erkek hastaların yaş ortalamasının (ort: 60,26), kadın hastaların yaş ortalamasından (ort: 61,67) daha düşük olduğu fakat bu durumun istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görüldü (p>0,05).

Tablo 1. Hastaların cinsiyet ve yaş dağılımlarının incelenmesi

		Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet	Erkek	174	70,4
	Kadın	73	29,6
		Ort±ss	Med (Min-Maks)
Cinsiyete göre yaş	Erkek	60,26±12,20	60 (28-84)
	Kadın	61,67±13,54	62 (24-85)
Yaş		60,68±12,54	60 (24-85)

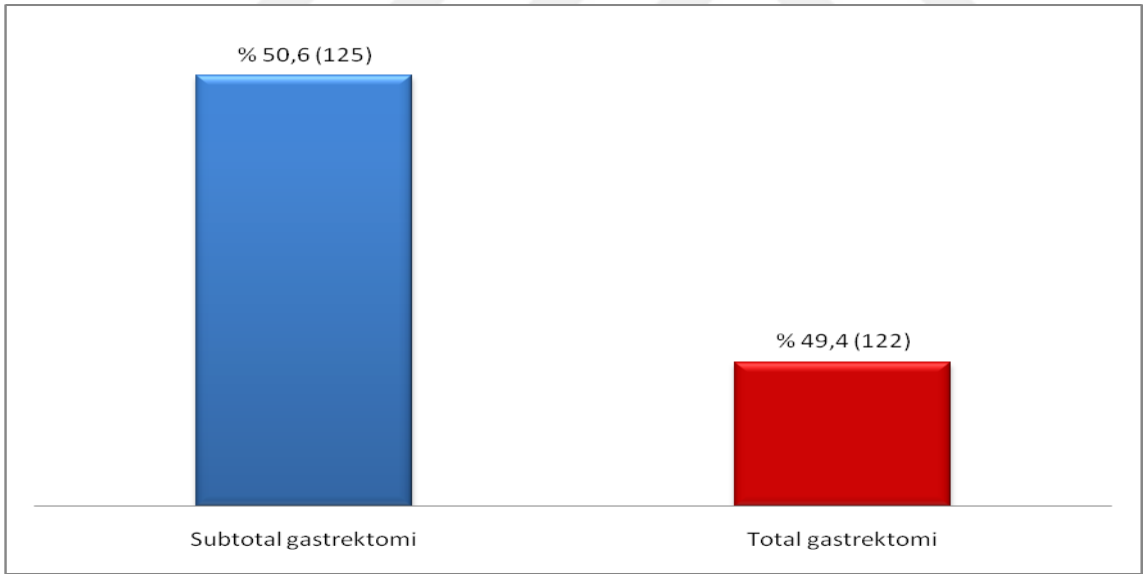
* p=0,422

Çalışmada yer alan hastaların tümör lokalizasyon dağılımları Şekil 1'de özetlendi.



Şekil 1. Hastaların tümör lokalizasyon bulguları

Çalışmaya dahil edilen hastaların % 50,6(n:125)'sına subtotal gastrektomi uygulanırken, % 49,4 (n: 122)'une total gastrektomi uygulandığı saptandı (Şekil 2).



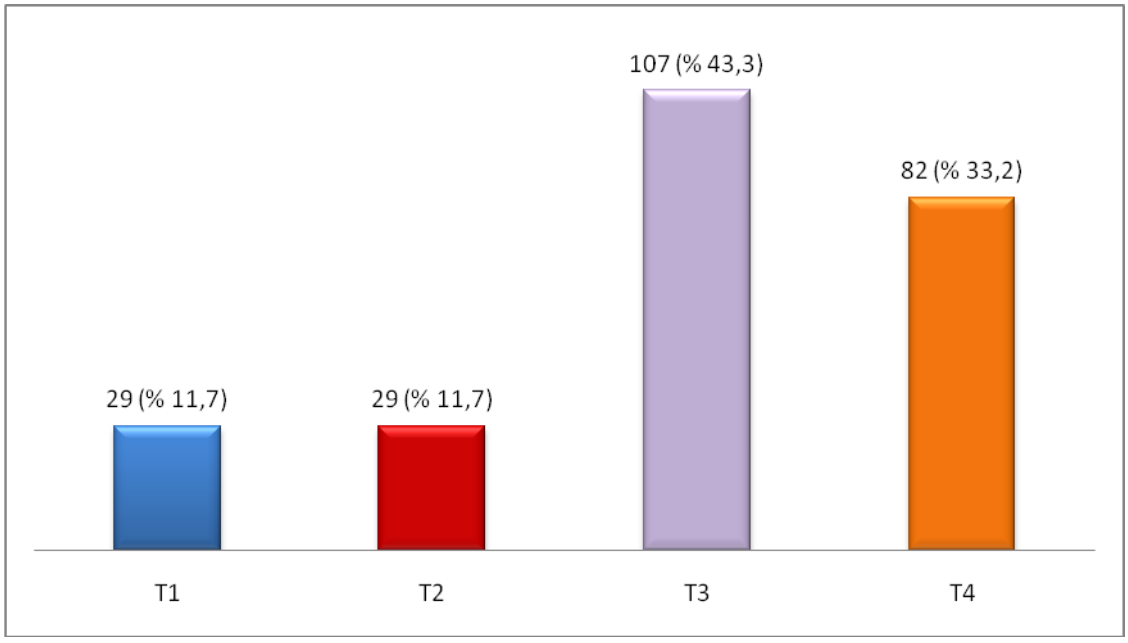
Şekil 2. Mide kanseri nedeni ile yapılan ameliyat tipleri

Çalışmaya dahil edilen hastaların lenfosit, platelet, nötrofil sayıları, NLO ve PLO oranları Tablo 2'de özetlendi.

Tablo 2. Hastaların laboratuar bulgularının incelenmesi

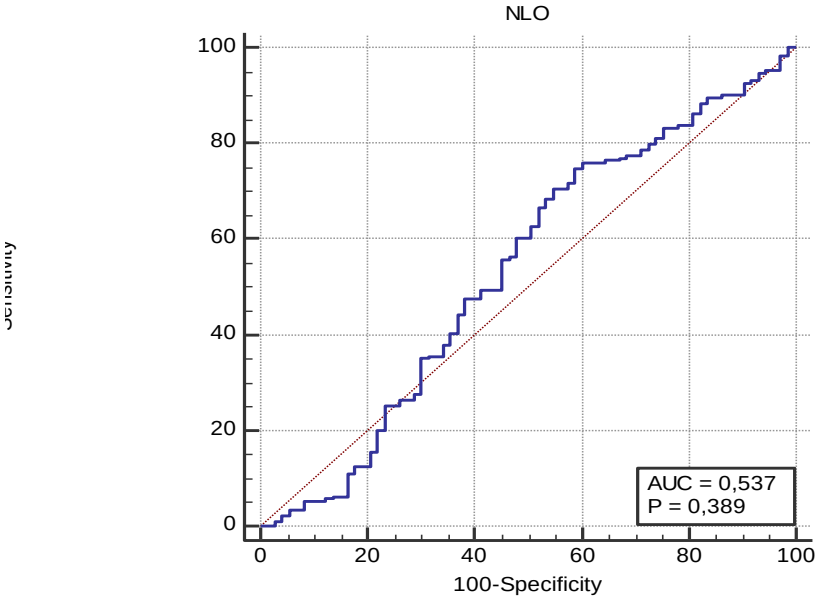
	Ort±ss	Med (Min-Maks)
Lenfosit	1927,45±628,484	1820 (190-4170)
Platelet	285331,74±99228,22	270000 (115000-682000)
Nötrofil	4801,9±1925,17	4450 (1210-17800)
NLO	2,93±3,37	2,41 (0,51-48,74)
PLO	163,60±82,36	148,33 (42,75-784,21)

Şekil 3'de hastaların histopatolojik inceleme sonrası belirtilen tümör boyutlarına göre gruplandırılması yapıldı. Buna göre hastaların % 11,7 (n: 29)'si T1, %11,7 (n: 29)'si T2, % 43,3 (n: 107)'ü T3, % 33,2 (n: 82)'si T4 olduğu belirlendi.

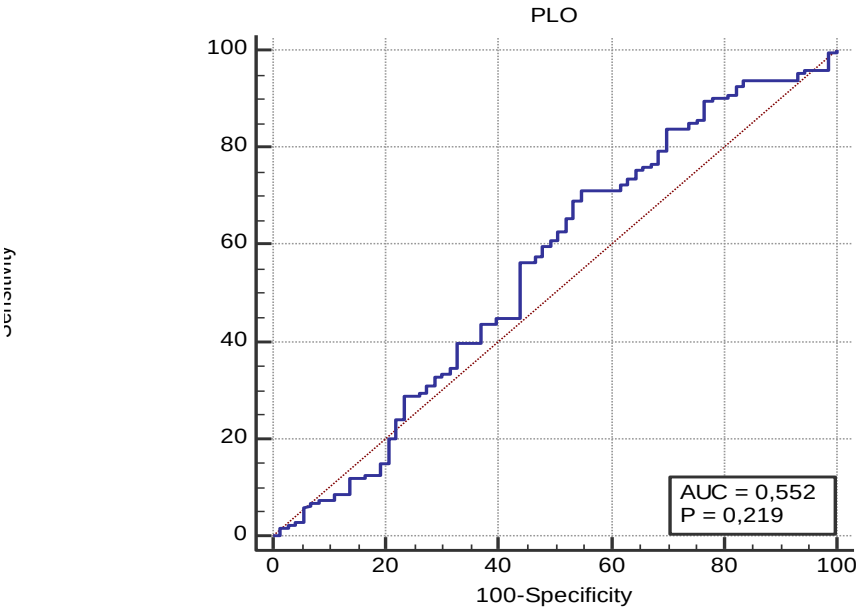


Şekil 3. Hastaların histopatolojik inceleme sonuçlarına göre tümör boyutları

Mide kanserli hastaların preoperatif dönemde periferik kan NLO ve PLO değerlerinin lenf nodu metastazını belirlemedeki etkinliğini araştırmak için ROC analizi yapıldı. İstatistiksel olarak anlamlı bir p değerine ulaşılamadı. NLO ve PLO ROC eğrileri şekil 4 ve 5'te sunulmuştur.



Şekil 4. Hastaların lenf nodu metastazı pozitifliğinin NLO bulguları açısından cutoff değerinin incelenmesi



Şekil 5. Hastaların lenf nodu metastazı pozitifliğinin PLO bulguları açısından cutoff değerinin incelenmesi

Çalışmada yer alan hastaların lenf nodu metastazı varlığı bulguları ile NLO, PLO değerleri için oluşturulmak istenen cutoff değeri istatistiksel açıdan anlamlı bulunamadı (p>0,05) (Tablo 3).

Tablo 3. Hastaların lenf nodu metastazı pozitifliğinin NLO, PLO bulguları açısından cutoff değerinin incelenmesi

	NLO	PLR
AUC	0,537	0,552
Cutoff	>1,97	>120,27
Sensitive (%)	70.69	71,26
95%-Cl (%)	63.3-77.3	63,9-77,9
Spesitive	45.21	45,21
95%-Cl (%)	33.5-57.3	33,5-57,3
PPV	75.5	75,6
NPV	39.3	39,8
+LR	1.29	1,3
-LR	0.65	0,64
p	0.389	0,219

Çalışmada yer alan Lenfosit(p=0,546), NLO(p=0,094), PLO(p=0,142) değerleri ile mide duvar invazyonu(T) bulguları arasındaki farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmazken (p>0,05), platelet(p=0,016), nötrofil(p=0,009) değerleri ile T bulguları arasındaki farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı bulundu(p<0,05) (Tablo 4).

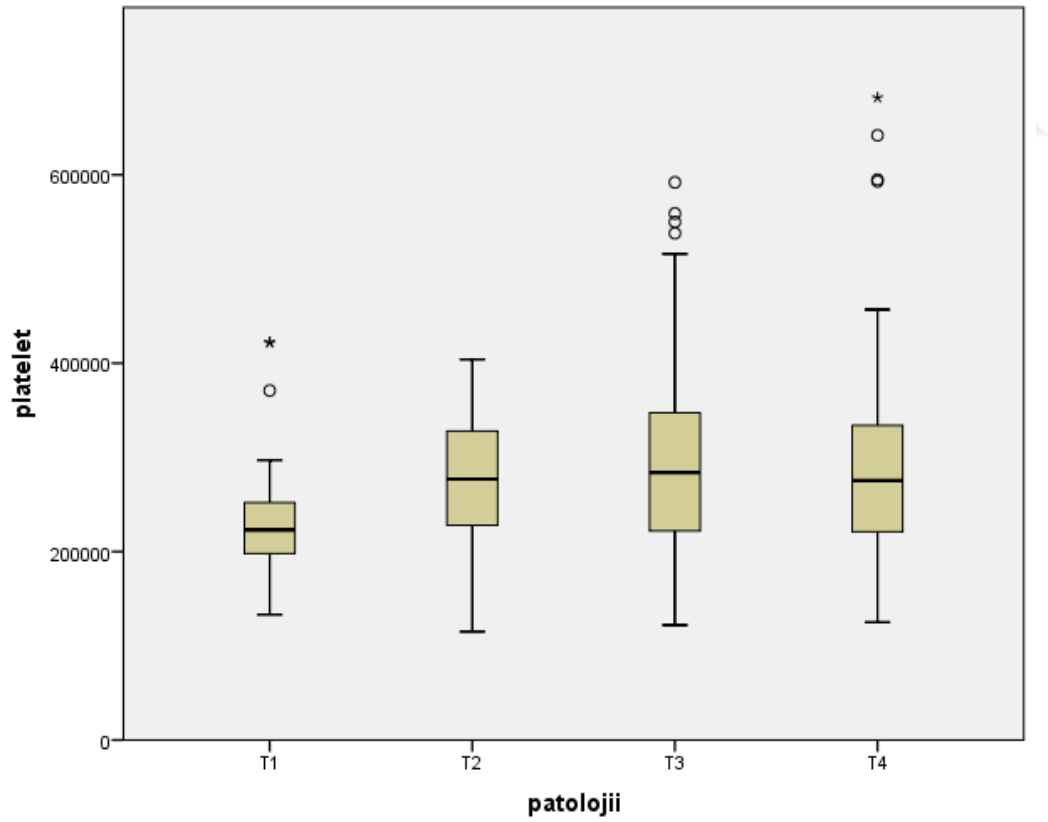
Tablo 4. Hastaların tümör invazyon derinliği(T) bulguları ile laboratuvar bulguları arasındaki farklılıkların incelenmesi

	T1 (n:29)	T2 (n: 29)	T3 (n: 107)	T4 (n:82)	p	Post Hoc p anlamlılık
	Med (Min-Maks)	Med (Min-Maks)	Med (Min-Maks)	Med (Min-Maks)		
Lenfosit	1760 (190-3430)	2180 (550-3550)	1840 (640-4170)	1800 (1140-3280)	0,546	Fark yok
Platelet	223000 (133000-422000)	277000 (115000-404000)	284000 (122000-592000)	275500 (125000-682000)	0,016	T3-T1, p:0,026 T4-T1, p:0,031
Nötrofil	3550 (1260-9260)	4590 (2270-9070)	4890 (1210-12100)	4310 (1460-17800)	0,009	T3-T1, p:0,045
NLO	1,97 (0,51-48,74)	2,21 (1,01-14)	2,62 (0,66-12,32)	2,42 (0,63-12,03)	0,094	Fark yok
PLR	118,59	140,14	161,14	146,89	0,142	Fark yok

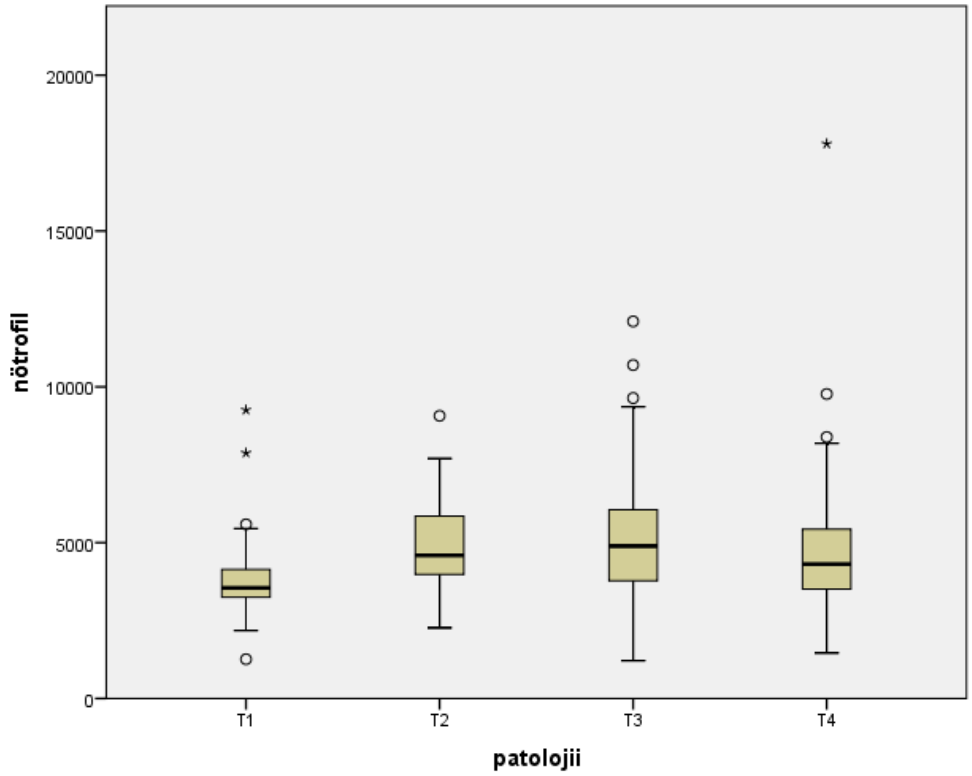
	(68,45-784,21)	(42,75-471,62)	(61,08-517,19)	(58,63-433,78)		

* p<0,05, Kruskal Wallis, Post HocBonferroni testi

Platelet ve nötrofil değerlerinde elde edilen anlamlı farklılığın kaynağını belirlemek amacıyla yapılan post hoc bonferroni analizi sonucuna göre; platelet değerinde T1 tümörü olan hastaların platelet değerleri, T3 (p=0,026) ve T4 (p=0,031) tümörü olan hastaların platelet değerlerinden düşük olmasından kaynaklandığı (Şekil 6), Nötrofil değerinde ise T3 tümörü olan hastaların, T1 tümörü olan hastaların değerlerinden yüksek olmasından (p=0,045) (Şekil 7) kaynaklandığı belirlendi.



Şekil 6. Hastaların platelet değeri ile histopatoloji bulguları arasındaki farklılığın incelenmesi



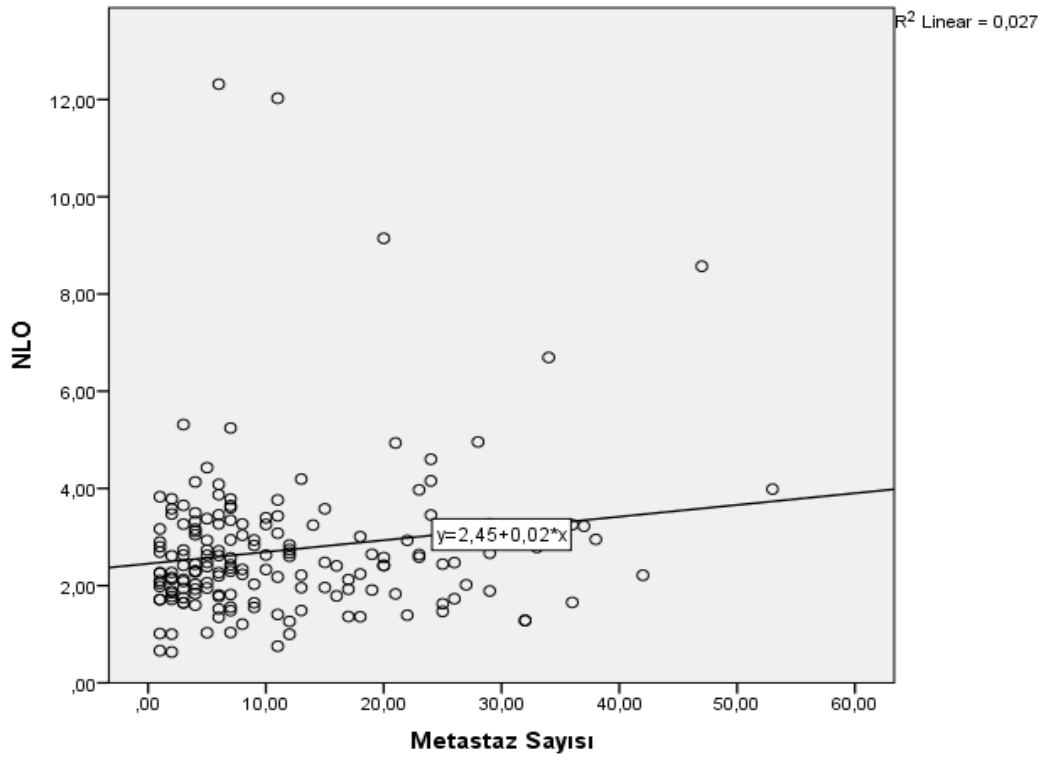
Şekil 7. Hastaların nötrofil değeri ile histopatoloji bulguları arasındaki farklılığın incelenmesi

Lenf nodu pozitif olan hastaların NLO (r=0,166) (Şekil 8) ve PLO (r=0,197) (Şekil 9) değerlerinin lenf nodu metastazı sayısı ile pozitif yönlü bir korelasyonu olduğu saptandı ($p<0,05$)(Tablo 5).

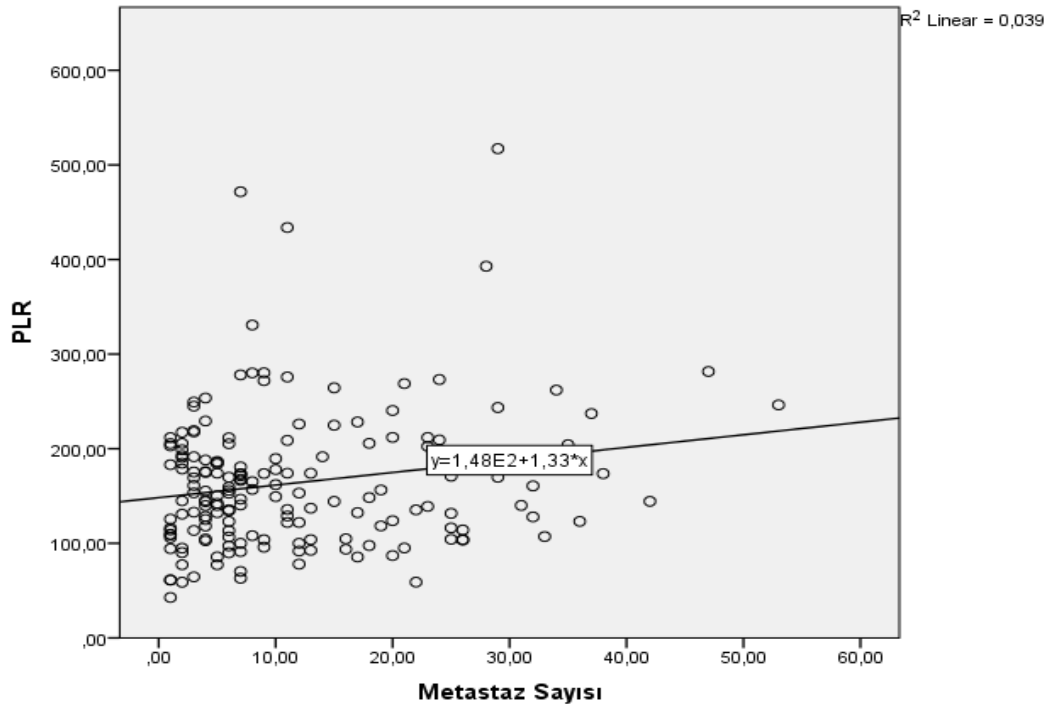
Tablo 5. Lenf nodu pozitif olan hastaların lenf nodu metastaz sayısı ve lenf nodu sayılarının laboratuvar bulguları ile aralarındaki ilişkinin incelenmesi (n: 174)

	Lenf Nodu Metastaz Sayısı		Lenf Nodu Sayısı	
	r	p	r	p
NLO	0,166	0,029*	0,077	0,315
PLR	0,197	0,009**	0,140	0,064
Lenfosit	-0,122	0,108	-0,019	0,807
Platelet	0,093	0,220	0,147	0,053
Nötrofil	0,110	0,148	0,097	0,203

* p<0,05 Pearson spearman korelasyon testi

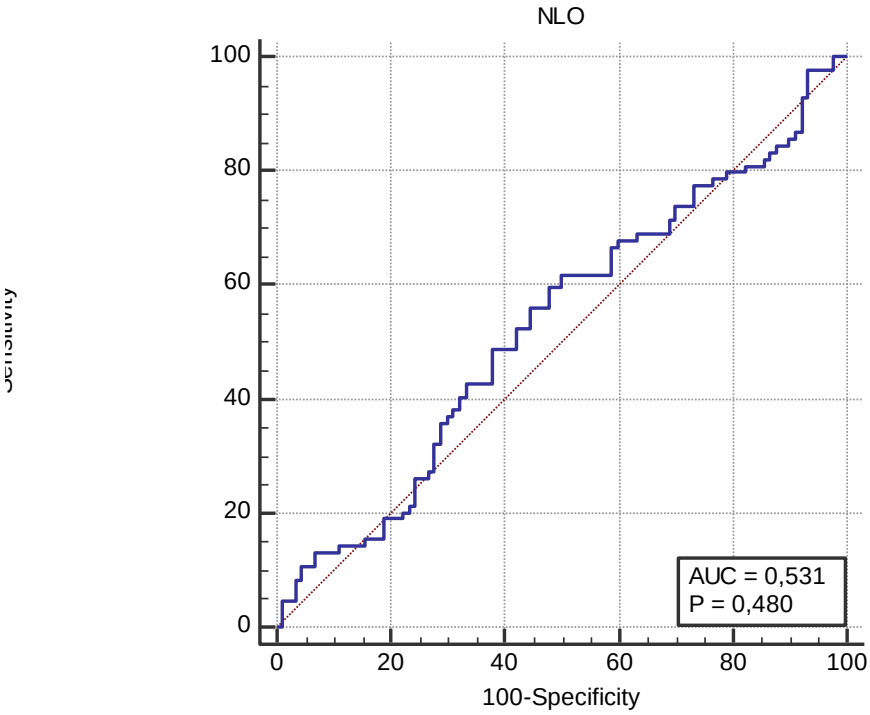


Şekil 8. Hastaların NLO değerlerinin metastaz sayısı ile arasındaki ilişkinin incelenmesi

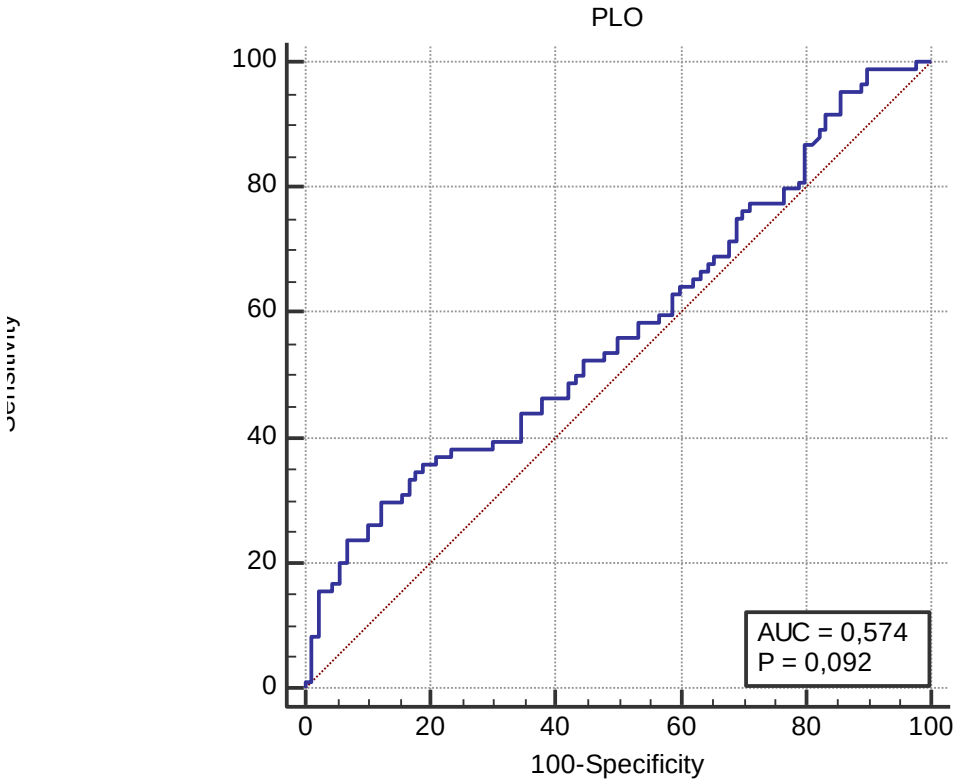


Şekil 9. Hastaların PLO değerlerinin metastaz sayısı ile arasındaki ilişkinin incelenmesi

Lenf nodu metastazı olan hastalar değerlendirildiğinde metastatik lenf nodu median değerinin 7 olduğu bulundu. Bu 7 median değerine göre 7 ve üzeri metastatik lenf nodu olan hastalara ait NLO ve PLO değerleri lenf nodu metastazı olmayan hastalardaki NLO ve PLO değerleri karşılaştırıldı. Bu karşılaştırma sonucunda da istatistiksel anlamlı bir sonuca ulaşılamadı($p>0,05$). Bu karşılaştırmaya ait ROC analiz sonuçları şekil 10 ve şekil 11 de verilmiştir.



Şekil 10: metastatik lenf nodu sayısı 7'nin üzerinde olan mide kanseri hastalarının NLO bulguları açısından cutoff değerinin incelenmesi



Şekil 11: metastatik lenf nodu sayısı 7'nin üzerinde olan mide kanseri hastalarının PLO bulguları açısından cutoff değerinin incelenmesi

6.TARTIŞMA

Sistemik inflamatuar cevabın bir çok solid tümörde kötü progroz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (53). Çoğu solid tümörün büyümesinde ve progresyonunda inflamatuar hücreler önemli rol oynamaktadır(54). Bu solid tümörlerin dokuları incelendiğinde bir çok inflamatuar hücrenin infiltrasyonu görülmektedir(55). Son yıllarda tümör mikro çevrelerinde oluşan inflamatuar değişiklikler daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır(54). Literatürde nötrofillerin dokuda aşırı görülmesinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu vurgulanmaktadır(55). Bunun sebebinin nötrofillerin kanser gelişmesi ve yayılmasında uygun mikro çevre oluşumunda önemli role sahip olduğu ifade edilmektedir(56). Tümör etrafındaki lenfosit infiltrasyonununda tümör progresyonu ve yayılımı üzerine etkili olduğu ifade edilmektedir(57).

Mide kanserinden dolayı oluşan ölümlerin büyük çoğunluğunun lokal nüks veya uzak metastaz ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bunu da ön görmekte en önemli faktör lenf nodu metastazıdır(58). Bu çalışmada lenf nodu metastazını NLO ve PLO değerleri ile preoperatif dönemde ön görebilmek amaçlanmıştır.

Jingxu Sun ve arkadaşları 19 çalışmanın dahil edildiği 5431 hastayı içeren meta analizlerinde NLO değerinin prognoz ve surveyi göstermedeki yerini anlamlı bulmuşlardır (58). Yayınlarında yükselmiş NLO değerlerinin bir inflamasyon göstergesi ve çoğu solid kanserde de kötü survey ile alakalı olduğunu söylemektedirler. Bunun mekanizması olarak da tümörden salgılanan sitokin ve lenfokinlerin nötrofil sayısını arttırması ve lenfosit sayısını azaltması gösterilmektedir (59).

Zhang LX ve arkadaşları 2010-2011 yılları arasında radikal total ve subtotal gasrektomi yapılan 904 mide kanseri hastasını retrospektif olarak değerlendirmişler ve NLO ve PLO değerlerinin lenf nodu metastazını belirlemede etkin bir yöntem olduğunu ve yüksek NLO,

PLO değerlerinin genel sağ kalım üzerine kötü etkisi olduğunu ifade etmişlerdir(60). Zhang LX ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada NLO cutoff değeri 2,0 ve PLO cutoff değeri 160 olarak belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise NLO cutoff değeri <1,97 ve PLO cutoff değeri >120,27 olarak bulundu.

Yaklaşık olarak 29 bin hastayı içeren bir meta analizde yüksek PLO değerinin lenf nodu metastazı için yüksek risk oluşturduğu, serozal invazyon ve evre 3-4 kanserleri belirlemede etkili olduğu ifade edilmiştir(61). Bu çalışmada da PLO cutoff değeri >150 olarak belirtilmiştir.

Zhang ve arkadaşları tarafından NLO ve PLO değerlerinin yüksekliğinin kötü prognoz ile ilişkili olduğunu vurgulayan 10 ayrı çalışmanın meta analizini yapılmış(62). Bu çalışmanın sonucunda prognoz ve yaşam süresi ile NLO, PLO ilişkisi ortaya koymasına karşın lenf nodu metastazını göstermede etkili olmadığı ifade edilmektedir.

Guang-shen ZHU ve arkadaşları 248 erken evre mide kanserinde preoperatif olarak NLO ve PLO değerlerinin lenf nodu metastazını göstermedeki yerine bakmışlar ve düşük ya da yüksek NLO ve PLO değerlerinin lenf nodu metastazını belirlemede faydalı olmadığını belirtmişlerdir(63). İleri evre mide kanserlerinde bu yöntemin faydalı olabileceğini vurgulasalar da bizim çalışmamızda da NLO, PLO değerlerinin lenf nodu metastazını belirlemede faydalı olmadığı tespit edilmiştir. Guang-shen ZHU ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada NLO cutoff değeri1,73 PLO cutoff değeri 117,78 olarak bulunmuştur. PLO cutoff değerinin bizim çalışmamızdaki PLO cutoff değerine yakın bir sonuç olduğu dikkati çekmektedir. Lenf nodu metastazını göstermekte etkili olan tek parametrenin tümör invazyon derinliği ile ilişkili olduğunu vurgulamışlardır.

Mide kanserinde lenf nodu metastazı olup olmadığını belirleyebilmek özellikle erken evre mide kanserlerinde daha minimal invaziv bir işlem olan submukozal rezeksiyonu veya lenf

nodu diseksiyonunun minimalize edilebileceği bir yöntemi tedavi seçeneği olarak ortaya çıkarabilecektir. Günümüzde mide kanserinde palyatif cerrahi yapılmayan olgularda lenf nodu diseksiyonu cerrahi tedavinin olmazsa olmaz bir parçasıdır fakat bu işlem morbiditeyi de arttırmaktadır. Bizim çalışmamız gibi lenf nodu metastazını belirlemeye yönelik çalışmalar lenf nodu negatif hastaları belirleyerek lenfadenektominin mortalitesinden hastaları korumaya yönelik düşünceler olarak varlığını sürdürmektedir

Biz de bu çalışmamızda daha önce yapılmış çalışmalardan yola çıkarak NLO ve PLO değerlerinin preoperatif dönemde lenf nodu metastazını göstermedekini yerini araştırmayı amaçladık. Yapılan istatistiki değerlendirme sonucunda bu çalışmada NLO ve PLO değerlerinin lenf nodu metastazını tespit etmede anlamlı olmadığını tespit ettik. Daha yüksek hasta sayısı içeren çalışmalar veya çok merkezli çalışmalar istatistiksel olarak anlamlı sonuçların çıkmasını sağlayabilir. Bu çalışma da gelecekteki lenf nodu negatif olguları belirlemeye yönelik araştırmalarda denenmiş bir yol olarak araştırmacılara katkıda bulunabilecektir.

Çalışmamız da bazı kısıtlmalar da mevcut. Bunlardan ilki ; bu şekilde, nispeten büyük ve ardışık bir veri seti içermesine rağmen retrospektif bir çalışma olmasıdır. İkinci olarak ise tek merkezde opere olan hastaları içermesidir. Son olarak da 5 yıllık sağ kalım takip edilememiş ve 5 yıllık sağ kalım analizi yapılamamıştır. Bununla birlikte çalışmamız çok merkezli ve prospektif yapılmasıyla anlamlı sonuçlar çıkabilecektir.

7. SONUÇ

Bu retrospektif çalışmada mide kanseri nedeni ile gastrektomi ve lenf nodu diseksiyonu yapılan 247 hasta değerlendirilmiş olup preoperatif dönemde lenf nodu metastazlarını belirlemede NLO ve PLO değerlerinin analizi yapılmıştır. Yapılan istatistiki değerlendirme

sonucunda mide kanserinde NLO ve PLO değerlerinin preoperatif lenf nodu metastazını belirlemede prediktif bir belirteç olmadığı sonucuna varılmıştır. Bu ve benzeri çalışmalar göz önünde bulundurularak inflamatuar süreçler üzerinden daha ileri çalışmalarla lenf nodu metastazı olmayan mide kanseri olguları belirlenebilecektir.

8. KAYNAKLAR

1-Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality and prevalence across five continets: defining priorities to reduce cancer disparities in different georgraphic regions of the World. J Clin Oncol 2006; 24:2137-2150.

2- Hundahl SA, Philips JL, Menck HR. The National Cancer Data Base Report on poor survival of U.S. gastric carcinoma patients treated with gasrectomy: Fifth Edition American Joint Committee on Cancer staging, proximal disease, and the "different disease" hypothesis. Cancer. 2000;88:921.

3- Mihmanlı M. Mide Kanseri ve Cerrahi Tedavisi. Mide Kanseri Tarihçe. İstanbul Avrupa Tıp Kitapçılık, 2004:1-4

4-Bando E, Yonemura Y, Taniguchi K, Fushida S, Fujimura T, Miwa K. Outcome of ratio of lymph node metastasis in gastric carcinoma. Ann Surg oncol 2002; 9:775-784.

5-Deng J, Zhang R, Pan Y, Wang B, Wu L, Hao X, Liang H. N stages of the seventh edition of TNM classification are the most intensive variables for predictions of the overall survival of gastric cancer patients who underwent limited lymphadenectomy. Tumour Biol 2014; 35:3269-3281.

6- Williams PL, Bannister LH, Berry MM, et al. Gray's Anatomy. In: Collins P. Embryology and Development. Thirty Eighth Edition, New York: Churcill Livingstone Inc, 1995: 181-5.

7- Fuchs K, Charles S, Mayer G, Robert J. Gastric carcinoma. New England Journal of Medicine, 1995: 333.1: 32-41.

8- Blot M, William J. et al. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. Jama, 1991: 265.10: 1287-1289.

9 John E, Stephen W. Anatomical complications in general surgery. Mc Graw-Hill Companies, 1983:206-7.

10- Beahrs O. Manual for staging of cancer, 4th edn. American Joint Committee on Cancer. 1992: 304, 8.1165-6

11- Bray F. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. European journal of cancer, 2002: 38.1: 99-166.

12- Parkın D. Cancer Incidence in Five Continents Vol VIII. IARC Scientific publication No: 155. 2002:118-21.

13- Cokkinides V. American cancer society: Cancer facts and figures. Atlanta: American Cancer Society, 2005: 28, 166-8.

14- Yakirevich E, Resnick MB. Pathology of gastric cancer and its precursor lesions. Gastroenterol Clin North Am 2013;42:261-84.

15- Ye W. Tobacco, alcohol and the risk of gastric cancer by sub-site and histologic type. International Journal of Cancer, 1999: 83.2: 223-229.

16- Goldenring JR, Nam KT, Wang TC, et al. Spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia and intestinal metaplasia: Time for reevaluation of metaplasias and the origins of gastric cancer. Gastroenterology 2010;138:2207-10.

17- Maruyama K, Okabayashı K, Taira L. Progress in gastric cancer surgery in Japan and its limits of radicality. World journal of surgery, 1987: 11.4: 418-425.

18- Filipe MI, Potet F, Bogomoletz WV, et al. Incomplete sulphomucin-secreting intestinal metaplasia for gastric cancer. Preliminary data from a prospective study from three centres. Gut 1985;26:1319-26.

19-Besisik F. Mide ve duodenum hastalıkları. Gastroenterohepatoloji 1 ed İstanbul:Nobel Tıp Kitapevleri 2001:99-102.

20. Genta R, Rugge M. Gastric precancerous lesions: Heading for an international consensus. Gut, 1999: 45.sup. 1: 15-18.

21. Silverstein FE, Tytgat GNJ. Stomach II: tumors and polyps. In: Silverstein FE, Tytgat GNJ, eds. Gastrointestinal Endoscopy. London: Mosby; 1997:147-80.

22. Rafiul Sameer Islam, Neal C. Patel, Dora Lam-Himlin, Cuong C. Nguyen. Gastric Polyps: A Review of Clinical, Endoscopic, and Histopathologic Features and Management Decisions. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2013; 9(10): 640–51.

23. Do Youn Park and Gregory Y. Lauwers. Gastric Polyps: Classification and Management. Arch Path Lab Med 2008;132(4):633-640.

24. Roni Atalay, Tevfik Solakoğlu, Sevil Özer Sarı et al. Evaluation of gastric polyps detected by endoscopy: A single-center study of a fouryear experience in Turkey. Tr J Gastroenterol 2014; 25: 370-3.

25. Whiting J, et al. The long term results of endoscopic surveillance of premalignant gastric lesions. Gut, 2002: 50.3: 378-81.

26. Sjöblom S, Sipponen P. Järvinen H. Gastroscopic follow up of pernicious anaemia patients. 1993: 34.1: 28-2.

27. Bechi T, Paolo S. et al. Short-term effects of bile diversion on postgastrectomy gastric histology. Digestive diseases and sciences, 1988: 33.10: 1288-96.

28. Moritani N, Suzuko V, et al. Different roles of p53 between Epstein-Barr virus-positive and negative gastric carcinomas of matched histology. Virchows Archiv, 2002, 440.4: 367-375.

29. Milicevic M, Saidi F, Sayek I. Mide Tümörleri. Temel cerrahi. 4th ed. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi, 2013: 1282.

30. Sánchez-Buene F, et al. Prognostic factors in a series of 297 patients with gastric adenocarcinoma undergoing surgical resection. British journal of surgery, 1998: 85.2: 255-60.

31. Pallı D, et al. Dietary and familial determinants of 10-year survival among patients with gastric carcinoma, 2000: 89.6: 1205-1213.

32. Bando Y, Etsuro O, et al. Outcome of ratio of lymph node metastasis in gastric carcinoma. Annals of surgical oncology, 2002: 9.8: 775-784.

33. Cushiere DM, Madden M, Price SK. Randomized comparison of R1 and R2 gastrectomy for gastric carcinoma. British journal of surgery, 1988: 75.2: 110-112.

34. Gaito HJ, et al. Current S3 guidelines on surgical treatment of gastric carcinoma. Der Chirurg; Zeitschrift fur alle Gebiete der operativen Medizen, 2012: 83.1: 31-37.

35. Duraker N, Sisman S, Can G. The significance of perineural invasion as a prognostic factor in patients with gastric carcinoma. Surgery today, 2003: 33.2: 95-100.

36. Milicevic M, Saidi F, Sayek İ. Mide Tümörleri. Temel cerrahi. 4th ed. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi, 2013: 1290.

37. Kuby J:.Overview of the immune system.In Eds. W. H. Freeman and Company, Immunology 3rd edition. New York. 2009, 3-24.

38. Abbas AK,Lichtman AH. Hümoral immun yanıtlar:B lenfosit aktivasyonu ve antikor üretimi (Eds).Çeviri editörleri: Camcıoğlu Y, Deniz G. Temel immünoloji: İmmun sistemin işlev ve bozuklukları. İstanbul Tıp Kitabevi 2007 ,ss 123-142

39. Guc D. Kanserde İmmün Yanıt. Turkiye Klinikleri J Hem Oncol. 2009; 2(1): 74-8.

40. Zou W. Immunosuppressive networks in the tumour environment and their therapeutic relevance. Nat Rev Cancer. 2005; 5(4): 263-74.

41. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. Immunity. 2004; 21(2): 137-48.

42. Asher V, Lee J, Innamaa A, Bali A. Preoperative platelet lymphocyte ratio as an independent prognostic marker in ovarian cancer. Clin Transl Oncol. 2011; 13: 499-503.

43. D.C. McMillan Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2009; (12)3: 223–226.

44. Négrier S, Escudier B, Gomez F, et al. Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the Groupe Français d'Immunothérapie. Ann Oncol. 2002; 13: 1460-8.

45. E. Jablonska, W. Puzewska, Z. Grabowska, J. Jablonski, and L. Talarek, "VEGF, IL-18 and NO production by neutrophils and their serum levels in patients with oral cavity cancer," Cytokine, vol. 30, no. 3, pp. 93–99, 2005.

46. Müller I, Munder M, Kropf P, Hänsch GM. Polymorphonuclear neutrophils and T lymphocytes: strange bedfellows or brothers in arms? Trends in immunology. 2009; 30(11): 522-30.

47. Jensen HK, Donskov F, Marcussen N, Nordsmark M, Lundbeck F, von der Maase H. Presence of intratumoral neutrophils is an independent prognostic factor in localized renal cell carcinoma. Journal of clinical oncology. 2009; 27(28): 4709-17.

48. Denkert C, Loibl S, Noske A, et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. J Clin Oncol. 2010; 28(1): 105–113.

49. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal ACA. Cancer. J Clin. 2015; 65: 87-108

50. Ray-Coquard I, Cropet C, Van Glabbeke M, Sebban C, Le Cesne A, Judson I, et al. Lymphopenia as a prognostic factor for overall survival in advanced carcinomas, sarcomas, and lymphomas. Cancer research. 2009; 69(13): 5383-91.

51. Alexandrakis M, Passam F, Perisinakis K, Ganotakis E, Margantinis G, Kyriakou D, et al. Serum proinflammatory cytokines and its relationship to clinical parameters in lung cancer patients with reactive thrombocytosis. Respiratory medicine. 2002; 96(8): 553-8.

52. Peterson JE, Zurakowski D, Italiano JE, Michel LV, Connors S, Oenick M, et al. VEGF, PF4 and PDGF are elevated in platelets of colorectal cancer patients. Angiogenesis. 2012; 15(2): 265-73.

53. Meral Gunaldi, Sema Göksu et al. , “Prognostic impact of platelet/lymphocyte and neutrophil/lymphoctye ratios in patients with gastric cancer: a mullticenter study.” Int J Clin Exp Med 2015; 8:5937-5942.

54. Hussein MR, Ahmed RA. “Analysis of the mononuclear inflammatory cel infiltrates in the non-tumorigenic, pre-tumoregenic and tumoregenic keratinocytic hyperproliferative lesions of the skin.” Cancer Biol Ther. 2005; 4: 819-821.

55. Yıldırım M, Süren D, Göktaş S, Utku Dilli UD, Kaya Ç, Çopuroğlu R, Yıldız M, Sezer C. The predictive role Of Bcl-2 expression in metastatic gastric carcinoma. J BUON. 2012; 17:106–9.

56. Y. H. Kusumanto, W. A. Dam, G. A. P. Hospers, C. Meijer, and N. H. Mulder, “Platelets and granulocytes, in particular the neutrophils, form important compartments for circulating vascular endothelial growth factor,” Angiogenesis, vol. 6, no. 4, pp. 283–287, 2003.

57. L. Martinet, I. Garrido, T. Filleron et al., “Human solid tumors contain high endothelial venules: association with T- and B-lymphocyte infiltration and favorable prognosis in breast cancer,” Cancer Research, vol. 71, no. 17, pp. 5678–5687, 2011.

58. Jingxu Sun, Xiaowan et al. ,”Can the Neutrophil to Lymphocyte Ratio Be Used to Determine Gastric Cancer Treatment Outcomes? A Systematic Review and Meta-Analysis.” Hindawi publishing corporatin disase markers vol 2016:10

59. V. C. Ardi, T. A. Kupriyanova, E. I. Deryugina, and J. P. Quigley, “Human neutrophils uniquely release TIMP-free MMP-9 to provide a potent catalytic stimulator of angiogenesis,” Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, vol. 104, no. 51, pp. 20262–20267, 2007

60. Zhang X, Zhang W, feng Li, at al. “Prognostic significance of neutrofil lympocyte ratio in patients with gastric cancer: a meta-analysis. PLOS One 2014, 9(11): e111906.

61. Jingxu Sun, Xiaowan et al. ,”Can the Neutrophil to Lymphocyte Ratio Be Used to Determine Gastric Cancer Treatment Outcomes? A Systematic Review and Meta-Analysis.” Hindawi publishing corporatin disase markers vol 2016:10

62. Zhang X, Zhang W, feng Li, at al. “Prognostic significance of neutrofil lympocyte ratio in patients with gastric cancer: a meta-analysis. PLOS One 2014, 9(11): e111906.

63. Guang-Sheng Zhu , Shao-Bo Tian et al. “Preoperative Neutrophil Lymphocyte Ratio and Platelet Lymphocyte Ratio Cannot Predict Lymph Node Metastasis and Prognosis in Patients with Early Gastric Cancer: a Single Institution Investigation in China” Curr Med Sci2018 Feb;38(1):78-84