

Mide Kanseri Prognozunda Metastatik Lenf Nodu Oranı (Nratio) TNM Sınıflamasından Bağımsız Bir Parametredir

Metastatic Lymph Node Ratio (Nratio) is an Independent Parameter of TNM Classification in Gastric Cancer Prognosis

İD Süleyman Bademler¹, İD Muhammed Üçüncü², İD Türker Bulut¹, İD Oktar Asoğlu³

¹İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Gelişim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Yüksekokulu, Odyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Boğaziçi Klinik Bilimler Akademisi, Genel Cerrahi Birimi, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Lenf nodu metastazının mide kanseri olgularında en önemli prognostik faktörlerden olduğu bilinmektedir. Farklı evrelendirme sınıflamalarında nodal tutulum, metastatik lenf nodlarının lokalizasyonu ve/veya sayısına göre değerlendirilmektedir. Ancak batılı ülkelerde mide kanseri olgularında uygulanan radikal rezeksiyonların sadece %30 kadarında değerlendirme için gereken en az 15 lenf nodu sayısına ulaşılabilmesi, aynı evrede yer alan hastalarda heterojen sürvilerin görülmesi ve evre kayması gibi sorunlar nedeni ile son yıllarda nodal değerlendirmede total pozitif nodu sayısı yerine metastatik lenf nodu oranının (N-Ratio) kullanılması önerilmektedir. Bu çalışmadaki temel amacımız mide kanseri olgularında prognostik parametrelerin retrospektif analizini yaparak 5 yıllık sağkalıma etkilerini incelemek ve özellikle N-Ratio'nun prognostik değerini araştırmaktır.

Yöntemler: Ocak-2002 ve Aralık-2009 tarihleri arasında kliniğimizde mide kanseri tanısıyla küratif amaçlı cerrahi uygulanan 511 hastanın klinik kayıtları, patoloji ve ameliyat raporları retrospektif olarak incelendi. Sağkalım hesapları Kaplan-Meier yöntemi ile yapıldı. Mevcut prognostik faktörlerin 5 yıllık sağ kalım üzerine etkileri tek (Log Rank test) ve çok değişkenli (Cox regression) analizle araştırıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında ve p<0,05 anlamlılık düzeyinde değerlendirildi. N-Ratio sınıflamasında, N0 (%0), N1 (%1-10), N2 (%11-25), N3 (%25-100) kesme değerleri olarak kullanıldı.

Bulgular: Beş yıllık genel sağkalım oranları N0=%74,3, N1=% 66,3, N2=%59,8 N3=%30 olarak saptandı. N-Ratio oranlarına göre sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde 5 yıllık sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,001). Bütün prognostik faktörlerin dahil edildiği çok değişkenli analiz (Cox regresyon modeli) sonucunda N-Ratio'nun radikal rezeksiyon uygulanmış mide kanseri hastalarının 5 yıllık genel sağkalımında pT ve N evresi ile birlikte etkili bağımsız bir prognostik faktör olduğu saptanmıştır (p<0,01). Tek değişkenli analizlerde 5 yıllık genel sağkalıma etki eden faktörler olan AJCC/UICC 6 ve 7. patolojik evre sınıflaması ve N-Ratio'nun dahil edildiği çok değişkenli istatistiksel analizlerde N-Ratio'nun sağkalıma etkili tek bağımsız prognostik faktör olduğu saptanmıştır (p=0,008).

Sonuç: N-Ratio, lenf nodu metastazı olan mide kanseri olgularında basit, kullanışlı, efektif ve rasyonel bir prognostik göstergedir.

Anahtar Kelimeler: Mide kanseri, lenf nodu metastazı, metastatik lenf nodu oranı, prognostik faktör

ABSTRACT

Objective: Lymph node metastasis is known to be an important prognostic factor in the gastric cancers. In different staging classifications, the nodal involvement is evaluated in terms of the location and/or number of the metastatic lymph nodes. However, in the Western countries the minimum number of 15 lymph nodes required for an evaluation has been obtained in only 30% of the radical resections performed in the gastric cancer cases; and due to the heterogeneous survival responses in the same stage patients and the phase shifts, use of the metastatic lymph node ratio (N-ratio) rather than of the total number of positive nodes has recently been recommended for the nodal evaluation. In this study, our main objective is to retrospectively analyze the effect of the prognostic parameters to the five-year survival in the gastric cancers, and to particularly investigate the prognostic value of the N-ratio.

Methods: The clinical records and the pathology and operation reports of the 511 patients who underwent curative surgery with a diagnosis of gastric cancer between January 2002 and December 2009 were analyzed retrospectively. The Kaplan-Meier estimator was used in the calculation of survival. The effects of the existing prognostic factors to the five-year survival were studied in univariate analyses (log-rank test) and in multivariate analyses (Cox regression model). The results were examined in a 95% confidence interval and at a p<0.05 significance level. In the N-ratio classification, the cut-off values of N0 (0%), N1 (1-10%), N2 (11-25%), and N3 (25-100%) were used.

Results: The general rates of five-year survival were calculated as N0=74.3%, N1=66.3%, N2=59.8%, and N3=30%. When the N-ratio survival rates were compared by log-rank test, a statistically significant difference was observed among the five-year survival rates (p<0.001). The multivariate analysis (Cox regression model) involving all the prognostic factors showed that, in addition to the pT and N stages, the N-ratio was an effective independent prognostic factor in the five-year survival of the gastric cancer patients who underwent a radical resection (p<0.01). In multivariate statistical analyses in which the 6th and 7th AJCC/UICC pathological staging classifications effective to the five-year survival in the univariate analyses, and the N-ratio were involved, the N-ratio was found to be the only independent prognostic factor effecting the survival (p=0.008).

Conclusion: The N-ratio is an easy, practical, effective and rational prognostic indicator in the gastric cancers with a lymph-node metastasis.

Keywords: Gastric cancer, lymph node metastasis, metastatic lymph node ratio, prognostic factor

Geliş tarihi/Received: 13.12.2018 | Kabul tarihi/Accepted: 23.12.2018

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Süleyman Bademler, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta/E-mail: sbademler@gmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0002-0221-7153

Atıf/Citation: Bademler S, Üçüncü M, Bulut T, Asoğlu O. Mide Kanseri Prognozunda Metastatik Lenf Nodu Oranı (Nratio) TNM Sınıflamasından Bağımsız Bir Parametredir. Bakırköy Tıp Dergisi 2019;15:76-86. <https://doi.org/10.4274/BTDMJB.galenos.2018.20181213074140>



GİRİŞ

Mide kanseri görülme sıklığı ve prognozu açısından değerlendirildiğinde tüm dünya için önemli bir sağlık problemidir. Yirminci yüzyılın ikinci yarısından itibaren sıklığının azalmasına rağmen hala dünya çapında kansere bağlı ölümlerin ikinci nedeni olma özelliğini sürdürmekte (1), en sık rastlanan malign tümörler arasında dördüncü sıradaki yerini korumaktadır (2).

Lenf nodu metastazının küratif (radikal) gastrektomi uygulanmış mide kanseri olgularında en önemli prognostik faktörlerden olduğu bilinmektedir (3-6). Ayrıca, lenf nodu metastazının doğru sınıflandırılması, dolayısıyla doğru evrelendirme, cerrahi rezeksiyon sonrası yapılacak tedavinin planlanması açısından da önemlidir (3,7).

Japon Mide Kanseri Birliği (JGCA) ve Uluslararası Kanser Savaş Örgütü (UICC) ile Amerikan Birleşik Kanser Komitesi'nin (AJCC) tarafından hazırlanmış olan ve halen mide kanserlerinin evrelendirilmesinde kullanılan iki farklı sınıflandırma arasındaki en önemli farklılık lenf nodu metastazlarının değerlendirilmesinde yatar (8).

JGCA tarafından kabul edilen mide kanseri evrelendirme sisteminde metastatik lenf nodlarının yayılımı değerlendirilir. (9) Ancak bölgesel lenf nodlarının numaralandırılması (No=1-16) ve gruplandırılması (Grup 1-3) primer tümörün lokalizasyonu ile ilişkilidir ve bu sistem pratikte uygulanabilirliği açısından karmaşık ve sofistike bulunduğu için batılı ülkelerde rağbet görmemiştir (7).

UICC/AJCC tarafından kabul edilen TNM sınıflaması, batılı ülkelerde mide kanserli hastaların sağkalım değerlendirmesi hususunda en iyi prognostik sistem olarak varlığını sürdürmektedir. 1997'de nodal sınıflandırmada, metastatik lenf nodüllerinin lokasyonu yerine sayısı kullanılmaya başlanmıştır (10). Daha kullanışlı ve pratik olmasının ötesinde, yapılan birçok çalışma sonucuna göre metastatik lenf nodu sayısına dayanan sınıflama, metastatik lenf nodlarının lokalizasyonuna dayanan sınıflamadan prognostik değer açısından daha üstün ve duyarlıdır (3,11,12). Ancak TNM sınıflamasına göre, doğru bir evreleme için en az 15 adet lenf nodunun çıkarılmış olması gerekmektedir (8). Yapılan çalışmalar ise batılı ülkelerde mide kanseri olgularında uygulanan radikal rezeksiyon sonrası değerlendirilen ortalama lenf nodu sayısının 10 olduğunu göstermekte, olguların sadece %30 kadarında en az 15 lenf nodu çıkarıldığı bildirilmektedir. Bu durum, doğru evrelemeyi olumsuz yönde etkileyebilecek bir faktör olarak değerlendirilmektedir (13). Ayrıca her

iki sınıflama için %15'in üzerinde bir sıklıkta evre kayması fenomeniden söz edilmektedir (7,8,14).

Bu sorunlardan hareket eden bazı otoriteler, nodal değerlendirmede total pozitif nodül sayısı yerine metastatik lenf nodülü oranının (N-Ratio: metastatik lenf nodu sayısı/ değerlendirilen toplam lenf nodu sayısı) kullanılmasını çözüm olarak önermektedirler. Nitekim son 20 yıl içerisinde yapılmış çok sayıda çalışma N-Ratio'nun radikal rezeksiyon yapılmış mide kanseri olgularında bağımsız prognostik faktör olduğunu ortaya koymuştur (7-10,14-17). Sadece UICC/AJCC değil, JGCA sınıflamasına da kıyasla daha iyi bir prognostik gösterge olduğu gösterilmiştir (8). N-Ratio lenfadenektominin etkinliğini değerlendirmek için en basit yöntem olarak görülmekte; evre kaymasını önlemeye yardımcı olduğu, 15'ten az lenf nodu çıkarıldığı ya da nonküratif rezeksiyon yapıldığında dahi uygulanabilir olduğu belirtilmektedir (10,18).

Bu çalışmadaki temel amacımız küratif amaçlı rezeksiyon yapılan 511 olguda cinsiyet, yaş, tümör lokalizasyonu, tümör boyutu, tümör evresi (6. ve 7. TNM sınıflaması), histolojik tip (WHO sınıflaması), lenf nodu tutulumu ve N-Ratio gibi prognostik parametrelerin retrospektif analizini yaparak 5 yıllık sağkalıma etkilerini incelemek ve özellikle N-Ratio'nun prognostik değerini araştırmaktır.

YÖNTEM

Ocak-2002 ve Aralık-2009 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda mide kanseri tanısıyla opere edilen 511 hastanın klinik kayıtları, patoloji ve ameliyat raporları retrospektif olarak incelendi. Ameliyat olan bu hastalarda sağkalıma etki eden prognostik faktörleri araştırmak amacıyla; cinsiyet, yaş, tümör lokalizasyonu, tümör boyutu, tümörün evresi (AJCC 6.ve 7.TNM sınıflaması), histolojik tip (WHO sınıflaması), lenf nodu tutulumu ve N ratio oranı (metastatik lenf nodu sayısı/toplam çıkartılan lenf nodu sayısı) prognostik parametre olarak belirlenip değerlendirildi.

Mevcut prognostik faktörlerin 5 yıllık sağkalım üzerine etkileri tek (Log Rank test) ve çok değişkenli (Cox regression) analizle araştırıldı. Mortalite görülen 16 (%3,1) olgunun verileri sağkalım analizlerine dahil edilmedi. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kuruldan onay alınmıştır. (Sayı: 2047)

N-Ratio Oranı

Klasik cerrahi yöntemleri ve deneyimlerimize göre küratif amaçlı cerrahi tedavi uygulanan 511 olgunun %96'sına

(n=491) N1 ve N2 grubu lenf bezlerinin tamamının diseke edildiği D2 diseksiyonu, %4'üne (n=20) ise N1, N2 ve N3 grubu lenf bezlerinin tamamının diseke edildiği, D3 diseksiyonu uygulanmıştı. Metastatik lenf nodu sayısının toplam çıkartılan lenf nodu sayısına oranının kesme değerlerinin belirlenmesinde literatürdeki çalışmalar doğrultusunda çeşitli kesme değerleri istatistiksel olarak değerlendirilmeye alındı fakat en uygun anlamlı sağkalım farklılığına Asoğlu ve ark.'nın (10) daha önce yaptıkları çalışmada bildirdikleri N-Ratio sınıflaması [N0 (%0), N1 (%1-10), N2 (%11-25), N3 (%26-100)] ile ulaşıldığından bu sınıflama bizim çalışmada uygun sınıflama olarak değerlendirilip kullanıldı.

TNM sınıflaması

Çalışma verilerinin evlendirme sınıflamasının değerlendirilmesinde AJCC'nin belirlediği 6. ve 7. TNM sınıflamaları hesaplanarak her iki sınıflama arasındaki sağkalım farklılıkları incelendi.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 16.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlardan (sayı, yüzde, ortalama ve ortanca değer) yararlanıldı. Sağkalım analizlerinde tümörün ilk patolojik tanısı ile ölüm tarihine kadar geçen süre genel sağkalım (GSK) süresi olarak hesaplandı. Takip süresi; ameliyat tarihi ile son kontrol veya ölüm tarihi arasındaki süreler dikkate alınarak belirlendi. Sağkalım hesapları Kaplan-Meier yöntemi ile yapıldı. Log-rank tek değişkenli analiz testi ile tümör ve hasta özellikleri ile ilgili çeşitli prognostik faktörlerin genel sağkalıma etkileri araştırıldı. Ayrıca birden çok prognostik faktörün aynı anda genel sağkalıma etkileri çok değişkenli analizlerde Cox regresyon testi ile araştırıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında ve anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen olguların ortanca yaşı 61 olup (en küçüğü 26, en büyüğü 88) %54,8'i (n=280) 50-69 yaş aralığındadır. Olguların 343'ünün (%67,1) cinsiyeti erkek, 168'inin (%32,9) ise kadınıdır. Tümör yerleşim yerine göre olguların 158'i (%30,9) proksimal, 144'ü (%28,2) orta, 200'ü (%39,1) distal, 9'u (%1,8) diffüz idi. Olguların 149'una (%29,2)

subtotal, 362'sine (%70,8) total gastrektomi ameliyatı uygulanmıştı. AJCC'nin belirlediği 6.TNM sınıflamasına göre 2 olgu (%0,4) evre 0, 34'ü (%6,7) evre IA, 52'si (%10,2) evre IB, 90'ı (%17,6) evre II, 151'i (%29,5) evre IIIA, 74'ü (%14,5) evre IIIB, 108'i (%21,1) evre IV olarak saptanırken; AJCC 7. TNM sınıflamasına göre 2 olgu (%0,4) evre 0, 34'ü (%6,7) evre IA, 54'ü (%10,6) evre IB, 238'i (%46,6) evre II, 91'i (%17,8) evre IIIA, 70'i (%13,7) evre IIIB, 22'si (%4,3) evre IV olarak saptandı. Olguların %72,8'inin (n=372) histolojik tümör tipinin adenokarsinom, %25,4'ünün (n=130) taşlı yüzük hücreli ve %1,8'inin (n=9) diğer histolojik tipler olduğu mevcut verilerden saptandı. Tüm bulgular Tablo 1'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 511 olguda ortanca çıkartılan lenf bezi sayısı 31 (1-94) olup; diseke edilen lenf bezi sayısının metastatik lenf bezine oranı %0 olan 118 olgu (%23,1), %1-10 arasında olan 103 olgu (%20,2), %11-25 arasında olan 99 olgu (%19,4) ve %26-100 arasında olan 191 olgu (%37,4) olduğu mevcut verilerden saptandı. Tüm bulgular Tablo 2'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Sağkalım Analizleri

Çalışmaya dahil edilen 511 olgunun ortalama ortanca takip süresi 37 aydır (1-116). Bu takip süresi içinde 214 (%41,9) olguda hastalığa bağlı ölüm görülmüştür. Kaplan-Meier sürvi analizinde olguların 2 yıllık ve 5 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %70 ve %53,5'dir. (Şekil 1) Ayrıca 16 olguda (%3,1) mortalite görülmüş olup bu olgular sağkalım analizlerine dahil edilmemiştir.

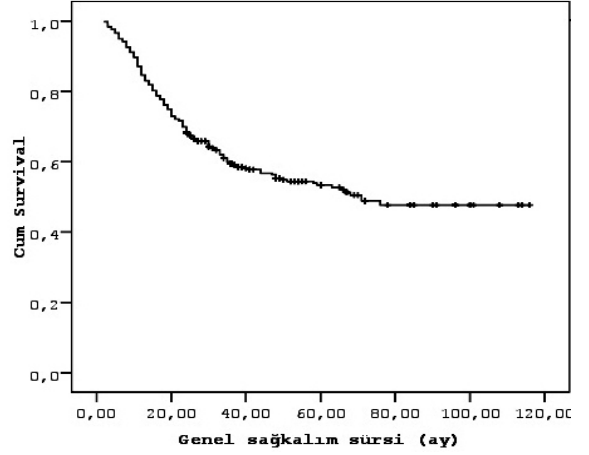
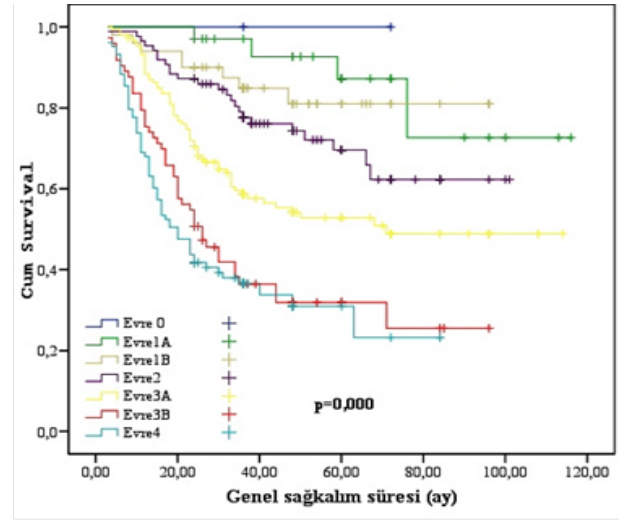
Cinsiyete, lokalizasyona, histolojik tipe ve ameliyat tipine göre sağ kalım oranları Log Rank testi ile değerlendirildiğinde 5 yıllık sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 3). pT evrelemesine, 6. ve 7. AJCC pN evrelemesine ve 6. ve 7. AJCC Evre sınıflamasına göre olguların 5 yıllık genel sağkalım oranları Log Rank testi ile değerlendirildiğinde 5 yıllık sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,000$; $p<0,001$) (Tablo 4) (Şekil 2-3).

Diseke edilen lenf bezi sayısının metastatik lenf bezine oranlarına (%0, %1-10, %11-25 ve %25-100) göre olguların 5 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %74,3, %66,3, %59,8 ve %30'dur. Diseke edilen lenf bezi sayısının metastatik lenf bezine oranlarına göre sağkalım oranları Log Rank testi ile değerlendirildiğinde 5 yıllık sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,000$; $p<0,001$) (Tablo 5) (Şekil 4).

Tablo 1: Demografik ve hastalık özellikleri (n=511)

Özellikler			Ortanca	Aralık
Yaş	n	%	61	26-88
≤50	96	18,8	-	-
50-69	280	54,8	-	-
≥70	135	26,4	-	-
Cinsiyet	n	%	-	-
Kadın	168	32,9	-	-
Erkek	343	67,1	-	-
Lokalizasyon	n	%	-	-
Distal	200	39,1	-	-
Proksimal	158	30,9	-	-
Orta	144	28,2	-	-
Diffüz	9	1,8	-	-
Ameliyat Tipi	n	%	-	-
Subtotal gastrektomi	149	29,2	-	-
Total gastrektomi	362	70,8	-	-
Histolojik tip	n	%	-	-
Adenocarcinom	372	72,8	-	-
Taşlı yüzük hücreli	130	25,4	-	-
Diğer	9	1,8	-	-
pT evresi	n	%	-	-
Tis	2	0,4	-	-
I	51	10,0	-	-
II	134	26,2	-	-
III	300	58,7	-	-
IV	24	4,7	-	-
pN evresi(AJCC 6.sınıflama)	n	%	-	-
0	117	22,9	-	-
I	182	35,6	-	-
II	112	21,9	-	-
III	100	19,6	-	-
pN evre (AJCC 7. sınıflama)	n	%	-	-
0	117	22,9	-	-
I	68	13,3	-	-
II	117	22,9	-	-
II	209	40,9	-	-
P evre (AJCC 6.sınıflama)	n	%	-	-
0	2	0,4	-	-
IA	34	6,7	-	-
IB	52	10,2	-	-
II	90	17,6	-	-
IIIA	151	29,5	-	-
IIIB	74	14,5	-	-
IV	108	21,1	-	-
P evre (AJCC 7.sınıflama)	n	%	-	-
0	2	0,4	-	-
IA	34	6,7	-	-
IB	54	10,6	-	-
II	238	46,6	-	-
IIIA	91	17,8	-	-
IIIB	70	13,7	-	-
IV	22	4,3	-	-

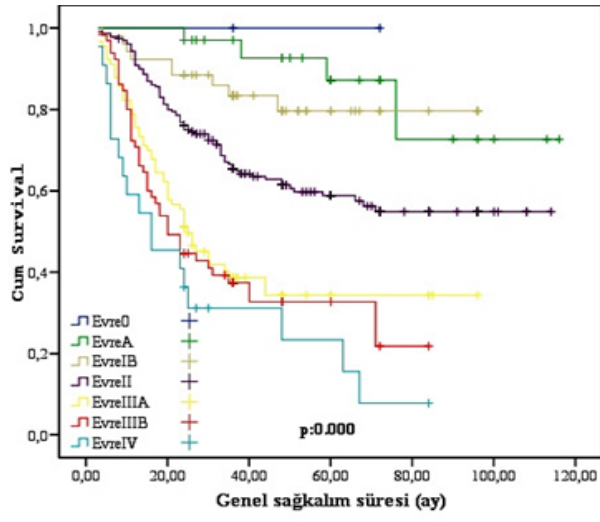
AJCC: Amerikan Kanser Komitesi

**Şekil 1:** Genel sağkalım eğrisi**Şekil 2:** Amerikan kanser komitesinin 6. sınıflamaya göre p evre sağkalım eğrisi**Tablo 2:** Çıkarılan lenf nodu ve ratio oranları (n=511)

	n	%	Ortanca	Aralık
Çıkarılan lenf nodu	-	-	31	1-94
<15	35	6,8	-	-
15-25	120	23,5	-	-
>25	356	69,7	-	-
N ratio	-	-	%15	0-100
NR0 (%0)	118	23,1	-	-
NR1 (%1-10)	103	20,2	-	-
NR2 (%11-25)	99	19,4	-	-
NR3 (%26-100)	191	37,4	-	-

Tablo 3: Tümör tipi, lokalizasyonu ve cerrahi işlem şekline göre olguların genel sağkalım oran ve sürelerinin dağılımı

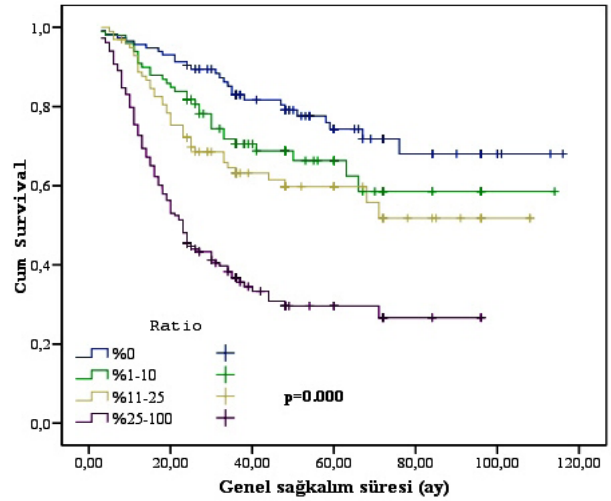
Faktörler	Ortalama Sağkalım Süresi ve Genel Sağkalım Oranı						
	n	Ort	SE	%95 GA	5 yıllık (%)	p*	
Cinsiyet	-	-	-	-	-	-	0,273
Kadın	164	35,05	1,95	31,19	38,90	49,3	
Erkek	331	38,16	1,34	35,53	40,80	55,5	-
Lokalizasyon	-	-	-	-	-	-	0,860
Distal	192	37,42	1,72	34,04	40,80	52,4	-
Proksimal	154	37,02	1,95	33,18	40,86	52,3	-
Orta	140	37,46	2,24	33,04	41,89	55,8	-
Diffüz	9	27,67	6,91	11,73	43,61	66,7	-
Histolojik tip	-	-	-	-	-	-	0,322
Adenocarcinom	360	37,80	1,29	35,27	40,32	54,7	-
Taşlı yüzük hücreli	126	34,79	2,16	30,50	39,07	49,4	-
Diğer	9	43,33	11,85	16,00	70,67	66,7	-
Ameliyat tipi	-	-	-	-	-	-	0,497
Subtotal gastrektomi	145	38,41	2,13	34,19	42,62	52,2	-
Total gastrektomi	350	36,60	1,29	34,07	39,14	53,9	-

*= $p>0,05$; Log Rank test kullanıldı**Şekil 3:** Amerikan kanser komitesinin 7. sınıflamaya göre p evre sağkalım eğrisi

Çok değişkenli analiz sonuçlarına göre (Cox regresyon testi) genel sağkalımı etkileyen bağımsız değişkenler olarak; Patolojik T evresi (referans: T1) ve ratio (referans: ratio I) olarak tespit edildi ($p<0,05$). Verilerin ayrıntılı çözümlemesi Tablo 6'da ayrıntılı verilmiştir.

Tablo 7'de oluşturulan model sonucuna göre genel sağkalımı etkileyen bağımsız değişkenin ratio sınıflaması olduğu mevcut verilerden saptandı ($p=0,008$; $p<0,001$).

Evre sınıflamasına göre olguların 5 yıllık genel sağkalım

**Şekil 4:** N-ratio oranlarına göre sağkalım eğrisi

oranları incelendiğinde; eski evreleme sınıflaması ile hesaplanan p evre IIIA olguların 5 yıllık sağkalım oranı (%52,8) ile yeni evreleme sınıflaması ile hesaplanan p evre IIIA olguların 5 yıllık sağkalım oranı (%34,4) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$). Diğer patolojik evrelerin evre sınıflamasına göre 5 yıllık genel sağkalım oran karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). (Tablo8) (Şekil 5)

Tablo 4: (T), lenf nodu (N) ve metastaz (M) sınıflamasına göre olguların genel sağkalım oran ve sürelerinin dağılımı

Ortalama Sağkalım Süresi ve Genel Sağkalım Oranı							
Faktörler	n	Ort	SE	%95 GA		5 yıllık (%)	P
pT evresi	-	-	-	-	-	-	<0,001*
I	51	50,08	3,71	42,62	57,53	85,0 ^a	
II	128	35,31	1,65	32,04	38,58	65,3	0,015
III	290	36,77	1,52	33,78	39,75	46,0	<0,001
IV	24	22,33	4,48	13,07	31,60	21,4	<0,001
pN evresi (AJCC 6.sınıflama)	-	-	-	-	-	-	<0,001*
0	114	50,78	2,36	46,10	55,46	75,2 ^a	
I	176	41,23	1,88	37,52	44,95	62,7	0,006
II	110	29,08	1,90	25,32	32,84	34,7	<0,001
III	95	22,47	1,59	19,31	25,64	31,8	<0,001
pN evresi (AJCC 7.sınıflama)	-	-	-	-	-	-	<0,001*
0	114	50,78	2,36	46,10	55,46	75,2 ^a	
I	65	40,85	3,17	34,52	47,17	61,0	0,009
II	114	41,04	2,30	36,49	45,60	62,4	0,014
III	202	26,02	1,29	23,47	28,58	33,2	<0,001
pEvre (AJCC 6.sınıflama)	-	-	-	-	-	-	<0,001*
IA	34	53,76	4,63	44,34	63,19	87,2 ^a	
IB	50	43,60	3,09	37,39	49,81	81,0	0,496
II	86	46,43	2,50	41,47	51,39	69,6	0,082
IIIA	147	39,35	2,13	35,13	43,56	52,8	0,003
IIIB	73	28,67	2,49	23,71	33,63	31,9	<0,001
IV	103	23,24	1,68	19,91	26,58	23,2	<0,001
pEvre (AJCC 7.sınıflama)	-	-	-	-	-	-	<0,001*
IA	34	53,76	4,63	44,34	63,19	87,2 ^a	-
IB	52	42,58	3,06	36,43	48,72	79,6	0,392
II	230	41,97	1,66	38,70	45,24	58,8	0,009
IIIA	90	27,13	2,08	23,01	31,26	34,4	<0,001
IIIB	65	24,89	2,13	20,64	29,15	32,7	<0,001
IV	22	23,50	4,81	13,50	33,50	23,4	<0,001

*= $p < 0,001$; Log Rank test kullanıldı.; ^a=Referans değer**Tablo 5:** Diseke edilen lenf bezi sayısının metastatik lenf bezine oranına göre olguların genel sağkalım oran ve sürelerinin dağılımı

Ortalama Sağkalım Süresi ve Genel Sağkalım Oranı							
Faktörler	N	Ort	SE	%95 GA		5 yıllık (%)	p
N Ratio	-	-	-	-	-	-	<0,001*
NR0(%0)	115	49,98	2,40	45,24	54,73	74,3 ^a	
NR1(%1-10)	99	41,16	2,35	36,50	45,83	66,3	0,089
NR2(%11-25)	98	39,18	2,53	34,16	44,21	59,8	0,004
NR3(%25-100)	183	25,78	1,39	23,04	28,52	30,0	<0,001

*= $p < 0,001$; Log Rank test kullanıldı.; ^a=Referans değer

Tablo 6: Genel sağkalıma etkili faktörler (Çok değişkenli analiz sonuçları)

Faktörler	p	HR	%95 GA	
Cinsiyet	-	-	-	-
Erkek (Referans değer)	-	1	-	-
Kadın	0,169	1,242	0,912	1,690
Lokalizasyon	0,751	-	-	-
Distal (Referans değer)	-	1	-	-
Proksimal	0,494	1,185	0,728	1,931
Orta	0,806	1,064	0,646	1,753
Ameliyat tipi	-	-	-	-
Subtotal gastrektomi (Referans değer)	-	1	-	-
Total gastrektomi	0,823	1,058	0,645	1,736
Histolojik tip	-	-	-	-
Adenocarsinom (Referans değer)	-	1	-	-
Taşlı yüzük hücreli	0,505	1,122	0,801	1,571
pT evresi	0,001*	-	-	-
I (Referans değer)	-	1	-	-
II	0,312	1,871	0,556	6,303
III	0,071	2,940	0,911	9,489
IV	0,004*	6,382	1,797	22,661
pN Evresi	0,574	-	-	-
I (Referans değer)	-	1	-	-
II	0,343	1,255	0,785	2,007
III	0,322	1,307	0,769	2,221
Ratio	0,002*	-	-	-
Ratio1(Referans değer)	-	1	-	-
Ratio2	0,406	1,245	0,743	2,086
Ratio3	0,002*	2,496	1,405	4,432

*=p<0,01; Cox regression

Tablo 7: Evre ve ratio sınıflamasına göre oransal Cox regression modeli (Multivariyet analiz) sonuçları

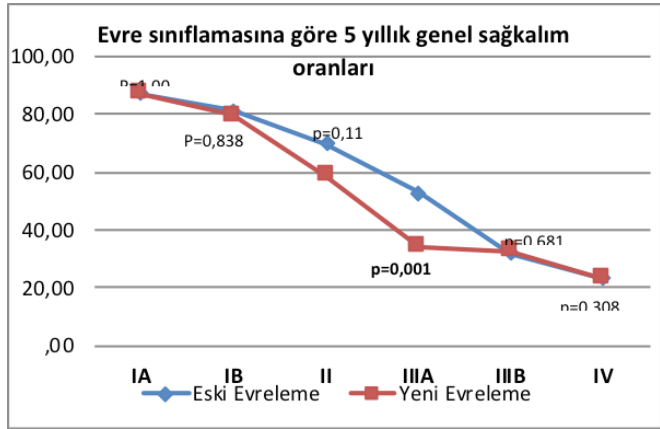
Faktörler	P	HR	%95GA	
Evre AJCC 6	0,245	1,183	0,891	1,572
Evre AJCC 7	0,158	1,224	0,924	1,622
Ratio	0,008	1,306	1,073	1,589

AJCC: Amerikan Kanser Komitesi

Tablo 8: Evre sınıflamasına göre olguların 5 yıllık genel sağkalım oranları

Evre	Eski Evreleme		Yeni Evreleme	
	5 yıllık sağkalım oranı(%)	5 yıllık sağkalım oranı(%)	p	
IA	87,2	87,2	1,000	
IB	81,0	79,6	0,838	
II	69,6	58,8	0,119	
IIIA	52,8	34,4	0,001*	
IIIB	31,9	32,7	0,681	
IV	23,2	23,4	0,308	

*=p<0,01; Log Rank test kullanıldı

**Şekil 5:** Evre sınıflamasına göre olguların 5 yıllık genel sağkalım oranları

TARTIŞMA

Mide kanseri, yirminci yüzyılın ikinci yarısından itibaren sıklığının azalmasına rağmen hala dünya çapında kansere bağlı ölümlerin ikinci nedeni olma özelliğini sürdürmekte (2), en sık rastlanan malign tümörler arasında dördüncü sıradaki yerini korumaktadır ve her yıl yaklaşık bir milyon yeni vakayla karşılaşıldığı bildirilmektedir (2).

Mide kanserinin yegane tedavisi küratif cerrahi rezeksiyondur. Cerrahi rezeksiyon sonrası kemoterapi ve radyoterapi uygulanabilmektedir (19). Son 20-25 yılda tanılabilir girişimlerdeki ilerlemeler ve yeni teknolojik gelişmeler sayesinde mide kanserinin evresine göre değişen pek çok tedavi olanağı sağlanmıştır. Hastaların sadece sağkalımları değil aynı zamanda hayat kalitesinin artırılması ortak amaç olarak kabul edilmektedir (20, 21). Ancak, zaman içerisinde rezektabilite oranlarının

artmasına ve postoperatif mortalite oranlarının %14'ten %6'ya düşmesine rağmen (22) Batılı ülkelerde 5 yıllık genel sağkalım oranlarının % 20-30'ların üzerine çıkamadığı belirtilmektedir (7,13,23). Buna mukabil Japonya'da mide kanseri tanısı alan hastaların 5 yıllık genel sağkalım oranı %50'nin üzerine çıkabilmiştir (24,25). Bu sağkalım oranına ulaşılmasında, yapılan endoskopik tarama ile mide kanseri tansısının erken konmasının yanı sıra geniş bölgesel lenf bezi diseksiyonunu içeren radikal cerrahi girişimin önemli rol oynadığı öne sürülmektedir (23). Genişletilmiş lenf bezi diseksiyonu uygulayan uzakdoğulu cerrahlar randomize olmayan çalışmalarda %50-70 gibi yüksek bir sağkalım oranı elde etmişlerdir. Bu yüksek sağkalım oranları batıda ilgiyle izlenmiş, ancak yapılan bazı çalışmalarda yüksek mortalite ve morbidite karşılaşılmaması genişletilmiş lenf bezi diseksiyonuna kuşkuyla yaklaşılmamasına neden olmuştur. Genişletilmiş diseksiyondan elde edilen deneyimler ve sözü edilen çalışmaların eksik yönlerine getirilen eleştiriler sonucunda, çeşitli merkezlerde mide kanserinde genişletilmiş lenf bezi diseksiyonu uygulamasına devam edilmiştir. Randomize olmayan retrospektif çalışmalarda cerrahi mortalite ve morbiditede azalma sağlanırken, beş yıllık sağkalımda da %50'nin üzerinde bir orana ulaşılmıştır (23). Bizim yaptığımız çalışmaya dahil edilen 511 olguda da genişletilmiş lenf bezi diseksiyonu uygulanmıştır. Klasik cerrahi yöntemleri ve deneyimlerimize göre küratif amaçlı cerrahi tedavi uygulanan olguların %96'sında (n=491) N1 ve N2 grubu lenf bezlerinin tamamının diseke edildiği D2 diseksiyonu, %4'ünde (n=20) ise N1, N2 ve N3 grubu lenf bezlerinin tamamının diseke edildiği D3 diseksiyonu gerçekleştirilmiştir. Ortalama takip süresi 37 ay (1-116) olup, beş yıllık genel sağkalım oranı %53,5; mortalite oranı ise %3,1'dir. Bu sonuçlar, mide kanserinin cerrahi tedavisinde D2 diseksiyonunun D1 diseksiyonuna kıyasla sağkalım yararı sağladığı ve tercih edilmesi gerektiğini bildiren çalışmaları desteklemektedir.

Mide kanseri erkeklerde kadınlara oranla yaklaşık olarak 2 kat fazla görülmektedir (13). Çalışma grubumuzda da Erkek/Kadın oranı 2,04 olarak bulunmuştur. Yaş arttıkça mide kanserinin görülme sıklığının da arttığı bilinmektedir. Batılı ülkelerde ağırlıklı olarak 7. on yılda görülmektedir (26). Çalışma grubumuzdaki olguların ortanca yaşı 61 (26-88) olarak bulunmuştur.

Son yıllarda batılı toplumlarda yapılan çalışmalarda mide kanserlerinin sıklığında azalma görülmesine karşın, kardiya ve proksimal mide kanserlerinde artış olduğu bildirilmektedir (19,27,28). Çalışmamızda da tümör

lokalisasyonuna göre olguların 158'inin (%30,9) proksimal, 144'ünün (%28,2) orta, 200'ünün (%39,1) distal yerleşimli; 9'unun da (%1,8) diffüz olduğu saptandı. Çalışma grubumuzdaki olguların tümör lokalizasyonlarına göre sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde 5 yıllık sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Mide kanseri cerrahisinde önemli noktalardan biri de midenin ne kadarının çıkarılacağıdır. Rutin olarak total gastrektomi yapılmasını önerenler olmakla birlikte, total gastrektominin morbiditeyi artırdığını, fakat sağkalıma etki etmediğini belirten çalışmalar da vardır. Ancak, olguya göre uygun cerrahi girişimin seçilmesi halinde gastrektomi tipinin sağkalım üzerinde belirleyici olmadığı da belirtilmektedir (20,29). Yaptığımız çalışmaya dahil edilen 511 olgunun %70,8'ine total gastrektomi %29,2'sine ise subtotal gastrektomi ameliyatı uygulanmıştır. Yapılan ameliyata göre sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde 5 yıllık sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Lenf nodu metastazı ve primer tümörün invazyon derinliğinin küratif (radikal) gastrektomi uygulanmış mide kanseri olgularında en önemli prognostik faktörlerden olduğu bilinmektedir (3-6). Ancak, mide kanserli hastalarda lenf nodu metastazının sınıflandırılması tartışmalıdır. Metastatik lenf nodlarının lokalizasyonu ve sayısı hastaların sağkalımını kestirme açısından önem arz eder (10,30). Ayrıca, lenf nodu metastazının doğru sınıflandırılması, dolayısıyla doğru evrelendirme, cerrahi rezeksiyon sonrası yapılacak tedavinin planlanması açısından hayati öneme sahiptir (3,7).

Birçok çalışma mide kanserindeki en önemli prognostik faktörün lenf nodu metastazı olduğunu ortaya koymuştur (8,14,15,17). Çalışmamızda da pN evresinin belirlenmesinde AJCC/UICC 6 ve 7. sınıflaması kullanılmıştır. Her iki pN sınıflamasına göre 5 yıllık genel sağkalım oranları incelendiğinde AJCC/UICC 6 sınıflamasına pN0, pN1, pN2 ve pN3 olan olguların 5 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %75,2, %62,7, %34,7 ve % 31,8; AJCC/UICC 7. sınıflamasına göre ise pN0, pN1, pN2 ve pN3 sırasıyla % 75,2, % 60,8, % 56,0 ve % 33,2 olduğu çalışmaya dahil edilen verilerden saptandı. Patolojik N evresine göre her iki sınıflama gruplarında da sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde 5 yıllık sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı

($p<0,001$). Alt grup sağkalım incelemelerde AJCC/ UICC 6 ve 7. sınıflamada pN0 olguların sağkalım düzeyi (%75,2) referans değer kabul edildiğinde; AJCC/UICC 6 sınıflamsında pN0 olguların sağkalım düzeylerine göre pN1 olguların 1,9, pN2 olguların 4,2 ve pN3 olguların 5,7 kat ; AJCC/UICC 7. sınıflamsında ise pN1 olguların 2,1, pN2 olguların 1,9 ve pN3 olguların 4,8 kat daha kötü sağkalım düzeyine sahip olduğu mevcut verilerden saptandı.

Yaptığımız çalışmada evrelere göre 5 yıllık genel sağkalım oranlarına baktığımızda AJCC 6. Evre sınıflamasına göre: evre IA, evre IB, evre II, evre IIIA, evre IIIB ve evre IV olan olguların sırasıyla 5 yıllık genel sağkalım oranları %87,2, %81, %69,6, %52,8, %31,9 ve %23,2 olarak bulunurken ; AJCC 7. Evre sınıflamasına göre ise: evre IA, evre IB, evre II, evre IIIA, evre IIIB ve evre IV olan olguların sırasıyla 5 yıllık genel sağkalım oranları %87,2, %79,6, %58,8, %34,4, %32,7 ve %23,4 olarak bulunmuştur. Her iki sınıflamada da evrelere göre sağ kalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde 5 yıllık sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). Mevcut bu istatistiksel farklılığın hangi evre düzeyleri arasında olduğu incelendiğinde, AJCC 6. Evre sınıflamasında patolojik evre IA olguların sağkalım oranları referans değer kabul edildiğinde (%87,2) evre IA olguların sağkalım düzeyi ile evre IB ve evre II olguların sağkalım düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmazken ($p>0,05$); patolojik evre IA olguların sağkalım düzeylerine göre evre IIIA olan olguların 4,7, evre IIIB olguların 8,9 ve evre IV olguların ise 10,7 kat daha kötü sağkalım düzeyine sahip olduğu mevcut verilerden saptandı. Benzer şekilde AJCC 7. Evre sınıflamasında da patolojik evre IA olguların sağkalım oranları referans değer kabul edildiğinde (%87,2) evre IA olguların sağkalım düzeyi ile evre IB olguların sağkalım düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmazken ($p>0,05$); patolojik evre IA olguların sağkalım düzeylerine göre evre II olguların 3,8, evre IIIA olguların 8,6, evre IIIB olguların 9,8 ve evre IV olguların ise 14,5 kat daha kötü sağkalım düzeyine sahip olduğu mevcut verilerden saptanmıştır.

AJCC/UICC 6. ve 7. N sınıflamalarının karşılaştırıldığı bir çalışmada yaş, pT evresi, 6. ve 7. pN evresinin dahil edildiği çok değişkenli analiz sonucunda 7.N sınıflamasının 6. N sınıflamsına göre genel sağkalımı belirlemede ve etkilemede daha gerçekçi ve güvenilir sonuç verdiği saptanmıştır (31). Bizim yaptığımız çalışmada da AJCC/ UICC 6. ve 7. patolojik evre sınıflamasının her evre düzeyinin sağkalım oranlarının karşılaştırılmasında

sadece 6.evre sınıflamasına göre hesaplanan patolojik olarak evre IIIA olan olguların 5 yıllık sağkalım oranı (%52,8) ile 7. sınıflamaya göre hesaplanan patolojik olarak evre IIIA olguların 5 yıllık sağkalım oranı (%34,4) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı ($p<0,01$).

Bazı otoriteler tarafından, metastatik lenf nodlarının sayısı yerine metastatik nodların çıkartılan nodlara oranına dayanan N-ratio'nun (NR) nodal değerlendirme için kullanılması önerilmektedir (13). NR'nin JGCA'nın nodal kategorizasyonuna dahil edilebileceği Japon araştırmacılar tarafından belirtilmektedir (32). Son yirmi yıl içerisinde yapılmış çok sayıda çalışma NR'nin radikal rezeksiyon yapılmış mide kanseri hastalarında bağımsız prognostik faktör olduğunu ortaya koymuştur (7-10, 14-17). NR lenfadenektominin etkinliğini değerlendirmek için en basit yöntem olarak görülmekte; evre kaymasını önlemeye yardımcı olduğu, 15'ten az lenf nodu çıkarıldığı ya da nonküratif rezeksiyon yapıldığında dahi uygulanabilir olduğu belirtilmektedir (10,18). Sadece UICC/AJCC değil, JGCA klasifikasyonuna da kıyasla daha iyi, bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (8).

Bazı araştırmacılar UICC/AJCC 7. TNM (Tumor-Node-Metastasis) sınıflamasına alternatif olarak nodal değerlendirmede NR'nin dikkate alındığı TRM (Tumor-Ratio-Metastasis) sınıflamasını önermektedirler (2).

Yapılan çalışmalarda, NR değerleri için hangi kesme noktalarının kullanılacağı hususunda ortak bir yaklaşım yoktur. Bizim yaptığımız çalışmada metastatik lenf nodu sayısının toplam çıkartılan lenf nodu sayısına oranının kesme değerlerinin belirlenmesinde literatürdeki çalışmalar doğrultusunda çeşitli kesme değerleri istatistiksel olarak değerlendirilmeye alındı, fakat en uygun anlamlı sağkalım farklılığına Asoğlu ve ark.'nın (10) yaptıkları çalışmada bildirdikleri NR sınıflaması [N0 (%0), N1 (%1-10), N2 (%11-25), N3 (%25-100)] ile ulaşıldığından bu sınıflama çalışmamızda uygun sınıflama olarak kullanıldı.

Çalışmamızda metastatik lenf nodu sayısının çıkartılan lenf nodu sayısına oranlarına (NR) göre olguların 5 yıllık genel sağkalım oranları: NR %0 olan olguların %74,3, %1-10 olan olguların %66,3, %11-25 olan olguların 59,8 ve % 25-100 olan olguların ise % 30 olduğu saptanırken NR oranlarına göre sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde 5 yıllık sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). Mevcut bu istatistiksel farklılığın hangi NR

düzeyleri arasında olduğu incelendiğinde; NR oranı % 0 olan olguların sağkalım oranları referans değer kabul edildiğinde (%74,3), NRO olguların sağkalım düzeyi ile NR1 (%1-10) olguların sağkalım düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmazken ($p=0,089$); NR oranı %0 olan olguların sağkalım düzeylerine göre NR2 (%11-25) olguların 2,01, ve NR3 (%25-100) olguların 4,9 kat daha kötü sağkalım düzeyine sahip olduğu mevcut verilerden saptandı. NR oranı arttıkça sağkalımın kötüleştiği görülmektedir. Bütün prognostik faktörlerin dahil edildiği çok değişkenli analiz (Cox regresyon modeli) sonucunda NR'nin radikal rezeksiyon uygulanmış mide kanseri hastalarının 5 yıllık genel sağkalımında pT ve N evresi ile birlikte etkili bağımsız bir prognostik faktör olduğu saptanmıştır ($p<0,01$). Ayrıca yaptığımız çalışmada tek değişkenli analizlerde 5 yıllık genel sağkalıma etki eden faktörler olan AJCC/UICC 6 ve 7. patolojik evre sınıflaması ve NR'nin dahil edildiği çok değişkenli istatistiksel analizlerde NR'nin sağkalıma etkili tek bağımsız prognostik faktör olduğu saptandı ($p=0,008$). Bu sonuçlar göstermektedir ki, NR lenf nodu metastazı olan mide kanseri olgularında basit, kullanışlı, efektif ve rasyonel bir prognostik göstergedir.

NR'nin neden bağımsız bir prognostik faktör olduğu kesin değildir. Kimilerine göre NR, konağın immün savunma mekanizması (çıkartılan toplam nod sayısı = payda) ile tümörün agresifliği (metastatik lenf nodu sayısı = pay) arasındaki etkileşimi yansıtmaktadır (8,14).

Genişletilmiş cerrahi diseksiyonun daha fazla lenf nodunun çıkarılması anlamına geldiği varsayımından hareketle bazı otoriteler çıkarılmış lenf nodu sayısının artırılması yani daha düşük NR değerlerinin elde edilmesi ile daha iyi bir hastalık kontrolü sağlandığı düşüncesindedir (8,11,12). Bu bağlamda, bir hayli spekülatif bir yorum olmakla beraber, NR tedavinin yeterliliği hususunda bir ölçü olarak da değerlendirilmektedir (8,33).

SONUÇ

Mide kanserinin cerrahi tedavisinde genişletilmiş lenf bezi diseksiyonu (D2 ve üzeri) belirgin sağkalım yararı sağlamaktadır.

Mide kanseri erkeklerde kadınlara oranla yaklaşık 2 kat fazla ve ağırlıkla 7. on yılda görülmektedir.

Tümörün yerleşiminin prognoz üzerinde belirgin etkisi saptanmamıştır.

Cerrahi tedavi seçeneğinin (total / subtotal gastrektomi) prognoz üzerine bir etkisi saptanmamıştır. Cerrahi tedavi

seçeneği tümörün lokalizasyonuna göre belirlenmelidir.

NR (metastatik lenf nodu sayısının çıkarılan lenf nodu sayısına oranı) arttıkça sağkalımın kötüleşmektedir.

Bütün prognostik faktörlerin dahil edildiği çok değişkenli analiz (Cox regresyon modeli) sonucunda NR'nin radikal rezeksiyon uygulanmış mide kanseri hastalarının 5 yıllık genel sağkalımında pT ve N evresi ile birlikte etkili bağımsız bir prognostik faktör olduğu saptanmıştır ($p<0,01$).

Tek değişkenli analizlerde 5 yıllık genel sağkalıma etki eden faktörler olan AJCC/UICC 5/6 ve 7. patolojik evre sınıflaması ve NR'nin dahil edildiği çok değişkenli istatistiksel analizlerde NR'nin sağkalıma etkili tek bağımsız prognostik faktör olduğu saptanmıştır ($p=0,008$).

NR lenf nodu metastazı olan mide kanseri olgularında basit, kullanışlı, efektif ve rasyonel bir prognostik göstergedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kuruldan onay alınmıştır. (Sayı: 2047)

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: S.B., T.B., O.A., Konsept: S.B., O.A., Dizayn: S.B., Veri Toplama veya İşleme: S.B., M.Ü., Analiz veya Yorumlama: S.B., M.Ü., Literatür Arama: S.B., Yazan: S.B., T.B., O.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Wang, W., et al., Tumor-ratio-metastasis staging system as an alternative to the 7th edition UICC TNM system in gastric cancer after D2 resection—results of a single-institution study of 1343 Chinese patients. *Annals of oncology*, 2011. 22(9): p. 2049-2056.
2. Marchet, A., et al., The prognostic value of N-ratio in patients with gastric cancer: validation in a large, multicenter series. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 2008. 34(2): p. 159-165.
3. Inoue, K., et al., The superiority of ratio-based lymph node staging in gastric carcinoma. *Annals of surgical oncology*, 2002. 9(1): p. 27-34.
4. Hyung, W.J., et al., Prognostic Significance of Metastatic Lymph Node Ratio in T3Gastric Cancer. *World journal of surgery*, 2002. 26(3): p. 323-329.

5. Mihmanlı M, İ.E., Alemdar A, Mihmanlı'nın Mide Kanseri ve Cerrahi Tedavisi. 2 ed. 2006, İstanbul Avrupa Tıp Kitapçılık.
6. Asoglu, O., et al., Metastatic lymph node ratio is an independent prognostic factor in gastric cancer. *Hepatogastroenterology*, 2009. 56(91-92): p. 908-13.
7. Toker, B., Beş Mide Gastrektomi ve Serisi Şifa 1930: Türk Cerrahi Mecmuası. 165-73.
8. Persiani, R., et al., Ratio of metastatic lymph nodes: impact on staging and survival of gastric cancer. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 2008. 34(5): p. 519-524.
9. Edge, S.B. and A.J.C.o. Cancer, AJCC cancer staging handbook: from the AJCC cancer staging manual. Vol. 2010. 2010: Springer New York.
10. Ding, Y.B., et al., Correlation of tumor-positive ratio and number of perigastric lymph nodes with prognosis of patients with surgically-removed gastric carcinoma. *World J Gastroenterol*, 2004. 10(2): p. 182-5.
11. Crew, K.D. and A.I. Neugut. Epidemiology of upper gastrointestinal malignancies. in *Seminars in oncology*. 2004. Elsevier.
12. Crew, K.D. and A.I. Neugut, Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol*, 2006. 12(3): p. 354-62.
13. Sano, T., et al., Gastric lymphography and detection of sentinel nodes, in *Lymphatic Metastasis and Sentinel Lymphonodectomy*. 2000, Springer. p. 253-258.
14. Larsen, W.J., *Essentials of human embryology*. 1998: Churchill livingstone.
15. Deng, J., et al., The prognostic analysis of lymph node-positive gastric cancer patients following curative resection. *J Surg Res*, 2010. 161(1): p. 47-53.
16. Takagane, A., et al., Evaluation of the ratio of lymph node metastasis as a prognostic factor in patients with gastric cancer. *Gastric cancer*, 1999. 2(2): p. 122-128.
17. Yokota, T., et al., Significant prognostic factors in patients with early gastric cancer. *International surgery*, 2000. 85(4): p. 286-290.
18. Marchet, A., et al., The ratio between metastatic and examined lymph nodes (N ratio) is an independent prognostic factor in gastric cancer regardless of the type of lymphadenectomy: results from an Italian multicentric study in 1853 patients. *Annals of surgery*, 2007. 245(4): p. 543.
19. Nitti, D., et al., Ratio between metastatic and examined lymph nodes is an independent prognostic factor after D2 resection for gastric cancer: analysis of a large European monoinstitutional experience. *Annals of surgical oncology*, 2003. 10(9): p. 1077-1085.
20. Patel, S.H. and D.A. Kooby, Gastric adenocarcinoma surgery and adjuvant therapy. *Surg Clin North Am*, 2011. 91(5): p. 1039-77.
21. Wu, C.W., et al., Comparison of the UICC/AJCC 1992 and 1997 pN categories for gastric cancer patients after surgery. *Hepatogastroenterology*, 2001. 48(37): p. 279-84.
22. Katai, H., et al., Evaluation of the New International Union Against Cancer TNM staging for gastric carcinoma. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 2000. 88(8): p. 1796-1800.
23. Bando, E., et al., Outcome of ratio of lymph node metastasis in gastric carcinoma. *Annals of surgical oncology*, 2002. 9(8): p. 775-784.
24. Rodriguez Santiago, J.M., et al., Metastatic lymph node ratio as a prognostic factor in gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*, 2005. 31(1): p. 59-66.
25. Dinçtürk, C., *Tarihçe: Cerrahi Onkoloji Mide Kanseri*. Türk Tarih Kurumu Basımevi, Ankara, 1989: p. 9-10.
26. Kelley, J.R. and J.M. Duggan, Gastric cancer epidemiology and risk factors. *J Clin Epidemiol*, 2003. 56(1): p. 1-9.
27. Kaminishi, *Mide Kanserinin Farklılığı- Patogenez, Tanı ve Tedavi*. 1 ed. Mide Kanserinin Endoskopik Tanısı. 2009, İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri. 185-202.