T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

LOKAL İLERİ EVRE MİDE KANSERİNDE NEOADJUVAN TEDAVİNİN REZEKTABİLİTEYE ETKİSİ

Dr. Enes AĞIRMAN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Yavuz ALBAYRAK

Erzurum-2022

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **i**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **iv**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **v**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **vi**
TEŞEKKÜR ..... **vii**
ÖZET ..... **i**
ABSTRACT ..... **iii**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Mide Embriyolojisi 3
2.2. Mide Histolojisi 3
2.3. Mide Anatomisi 4
2.4. Epidemiyoloji 8
2.5. Etyoloji 8
2.5.1. Risk faktörleri 9
2.5.1.1.Genetik 9
2.5.1.2. Helikobakter pylori 10
2.5.1.3. Mide Ülseri 11
2.5.1.4. Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) 11
2.5.1.5. Sigara 11
2.5.1.6. Alkol 12
2.5.1.7. Kimyasal maruziyet 12
2.5.1.8. Diyet 12
2.5.1.9. Obezite 13
2.5.1.10. Pernisiyöz anemi 13
2.5.1.11. Geçirilmiş Mide Ameliyatı 14
2.5.1.12. Radyasyon 14
2.5.1.13. Epstein-Barr virüsü (EBV) 14
2.5.1.14. Sosyoekonomik durum (SED) 15
2.5.1.15. Kan grubu 15
2.5.1.16. Cinsiyet 15

2.5.1.17. Irk/etnik köken ... 16
2.6. Klinik Bulgular ... 16
2.6.1. Semptomlar ... 16
2.6.2. Bulgular ... 16
2.7. Tanı Yöntemleri ... 17
2.7.1. Baryumlu Radyografi ... 17
2.7.2. Endoskopi ... 17
2.7.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT) ... 17
2.7.4. Pozitron Emisyon Tomografi (PET-BT) ... 18
2.7.5. Diagnostik Laparoskopi ... 18
2.8. Evreleme ... 18
2.9. Tedavi Seçenekleri ... 22
2.9.1. Cerrahi tedavi ... 22
2.9.1.1. Erken Evre Mide Kanserinde Cerrahi Tedavi ... 23
2.9.1.2. Metastatik Mide Kanserinde Tedavi ... 24
2.9.1.3. Perioperatif Kemoterapi ... 24
3. MATERYAL VE METOD ... 27
3.1. Hasta Grupları ... 27
3.2. Çalışma Planı ... 27
3.3. Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri ... 28
3.4. Çalışmaya Dâhil Edilmeme Kriterleri ... 28
3.5. İstatistiksel Analiz ... 28
4. BULGULAR ... 29
4.1. Demografik Veriler ve Rezektabilitenin Değerlendirmesi ... 29
4.2. Hastaların Genel Değerlendirilmesi ... 30
4.3. Rezektable Hastalara Ait Değerlendirmeler ... 31
4.3.1. Rezektable Hastalarda Ameliyat Şeklinin Değerlendirilmesi ... 31
4.3.2. Rezektable Hastalarda T ve N evresinin Değerlendirilmesi ... 32
4.3.3. Rezektable Hastalarda Diferansiyasyonun Değerlendirilmesi ... 33
4.3.4. Lenfovasküler ve Perinöral İnvazyonun Değerlendirilmesi ... 33
4.3.5. Metastaz ve Nüksün Değerlendirilmesi ... 34
4.3.6. Komplikasyonların değerlendirilmesi ... 34

4.3.8. Lenf Nodlarının Değerlendirilmesi 35
4.3.9. Rezektable hastalarda Sağkalımın değerlendirilmesi 35
5. TARTIŞMA 40
6. SONUÇ 45
KAYNAKLAR 46

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Demografik veriler ve neoadjuvan tedavinin rezektabiliteye etkisinin değerlendirilmesi 29
Tablo 2. NAT alan ve almayan hastaların rezektabiliteye göre dağılımı 31
Tablo 3. Ameliyat şeklinin değerlendirilmesi 32
Tablo 4. NAT alıp almama durumuna göre histopatolojik T ve N evrelerinin değerlendirilmesi 32
Tablo 5. NAT alıp almama durumuna göre diferansiyasyonun değerlendirilmesi 33
Tablo 6. NAT alıp almama durumuna göre lenfovasküler ve perinöral invazyonun değerlendirilmesi 33
Tablo 7. NAT alıp almama durumuna göre metastaz ve nüksün değerlendirilmesi 34
Tablo 8. Komplikasyonların değerlendirilmesi 35
Tablo 9. Rezektable hastalara ait lenf nodu sayısının NAT alıp almama durumuna göre değerlendirilmesi 35
Tablo 10. NAT alıp almama durumuna göre sağkalımın değerlendirilmesi 36
Tablo 11. NAT alan ve almayan grup arasında hastalıksız sağkalımın Log Rank analizi ile değerlendirilmesi 37
Tablo 12. NAT alan ve almayan grup arasında genel sağkalımın Log-Rank analizi ile değerlendirilmesi 38
Tablo 13. Genel ve hastalıksız sağkalımı etkileyen parametreler cox-regresyon analizi sonuçları 39

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Midenin anatomisi (Netter anatomi atlası, şekil 258).....5
Şekil 2. Midenin arter (A) ve venleri (B) (Netter anatomi atlası, şekil 282 ve 290).....6
Şekil 3. Midenin lenfatik drenajı (Netter anatomi atlası, şekil 295).....6
Şekil 4. Midenin inervasyonu (Netter anatomi atlası, şekil 301**)**.....7
Şekil 5. TNM sınıflaması 8. Versiyon, AJCC-2018.....21
Şekil 6. Mide drenajını sağlayan lenf nodu istasyonları.....23
Şekil 7. Kaplan Meier analizine göre iki grup arasındaki hastalıksız sağkalım grafiğinin aylara göre değişimi. 37
Şekil 8. Kaplan Meier analizine göre iki grup arasındaki genel sağkalımın aylara göre değişimi. 38

KISALTMALAR DİZİNİ

TEŞEKKÜR

En kutsal mesleklerden birisi olan, öğrenme ve tecrübe edinme süreci ömür boyu devam eden hekimlik mesleğinin öğrenilmesindeki önemli kademelerden birisi olan zor ve büyük emek gerektiren genel cerrahi asistanlık eğitimim süresince ilminden ve tecrübelerinden faydalandığım, insanı, ahlaki ve etik değerleri ile örnek edindiğim ayrıca sabır ve hoşgörü ile cerrahi eğitimimdeki ufkumu geliştirmeme yardımcı olan ve yeni ufuklara yelken açmamda yol gösterici olan değerli hocalarım; başta tez danışman hocam Prof.Dr.Yavuz ALBAYRAK olmak üzere, Prof.Dr.Durkaya ÖREN, Prof.Dr.S.Selçuk ATAMANALP, Prof.Dr.M.İlhan YILDIRGAN, Prof.Dr.M.Nuran AKÇAY, Prof.Dr.Gürkan ÖZTÜRK , Doç.Dr.Erdem KARADENİZ, Doç.Dr.Esra DİŞÇİ, Dr.Öğr.Ü.Ercan KORKUT, Dr.Öğr.Ü.Nurhak AKSUNGUR, Dr.Öğr.Ü.Necip ALTUNDAŞ, Dr.Öğr.Ü.Salih KARA ve tez çalışmam sırasında benden desteğini esirgemeyen Dr.Öğr.Ü.Rıfat PEKSÖZ' e sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım. Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım dostluk ve arkadaşlıklarını hiçbir zaman unutmayacağım kıymetli asistan arkadaşlarıma da teşekkürlerimi sunarım. Doğduğum andan itibaren tek dertleri ne olursa olsun vatana ve millete hayırlı bir evlat yetiştirmek kaygısında olan, maddi ve manevi hiçbir desteği esirgemeyen varlıklarıyla gurur duyduğum annem ve babama; bu zor süreçte hiçbir zaman güler yüz ve desteklerini esirgemeyen en değerli varlıklarım olan eşim Kübra AĞIRMAN ve kızım Ahsen AĞIRMAN'a sonsuz sevgi ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Enes AĞIRMAN

ÖZET

Lokal İleri Evre Mide Kanserinde Neoadjuvan Tedavinin Rezektabiliteye Etkisi

Amaç: Bu tez çalışmasında; lokal ileri evre mide kanserli hastalarda neoadjuvan tedavi (NAT) sonrası cerrahi tedavi ile standart cerrahi tedavinin rezektabiliteye etkisinin retrospektif olarak karşılaştırılması amaçlandı.

Materyal ve Metod: Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniğinde Ocak 2015 ile Ocak 2022 tarihleri arasında lokal ileri evrede mide adenokarsinomu nedeniyle opere edilen hastalardan retrospektif randomize kontrollu çalışma tasarlandı. Hastaların dahil etme ve hariç tutma kriterleri dikkate alınmasından sonra toplam 200 hasta seçildi. Standart cerrahi (100 hasta) ve NAT+cerrahi (100 hasta) olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

Bulgular: Her iki gruptaki hastaların yaş ortalaması sırasıyla 60 ± 10.71 ve 64.06 ± 10.47 idi. Hastaların 74 (%37)'ü kadın, 126 (%63)'sı erkek idi. NAT alan gruptaki 100 hastanın 16'sı nonrezektable (%16), 84'ü rezektable (%84) iken; almayan 100 hastanın 40'ı nonrezektable (%40), 60'ı rezektable (%60) idi. NAT alan ve almayan gruptaki hastaların rezektabiliteleri ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Aralarında istatiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p< 0.05$). Metastatik lenf nodu sayısı ve lenfovasküler invazyon genel sağkalım üzerine etkili bulunurken; metastatik lenf nodu sayısı, lenfovasküler invazyon ve çıkarılan toplam lenf nodu sayısı ise hastalıksız sağkalım üzerine etkili bulundu. ($p<0,05$)

Tartışma: Çalışmamızda NAT, lokal ileri evre mide kanserinde rezektabiliteyi artırmakta, radikal gastrektomiye imkan sağlamaktadır. Rezektable hastalarda NAT ile; lenfovasküler ve perinöral invazyon, metastaz, nüks, yatış süresi, çıkarılan ve matastatik lenf nodu sayısı, postoperatif komplikasyonlar azalmakta, genel ve hastalıksız sağkalım ise artmaktadır. Hasta nonrezektable dahi olsa NAT'ın yatış süresini azalttığı görülmüştür.

Sonuç: NAT, lokal ileri evre mide kanserinde rezektabiliteyi, genel ve hastalıksız sağkalımı artırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: mide kanseri, neoadjuvan tedavi, rezektabilite

ABSTRACT

Lokal İleri Evre Mide Kanserinde Neoadjuvan Tedavinin Rezektabiliteye Etkisi

Purpose: In this thesis study; The aim of this study was to retrospectively compare the effects of surgical treatment and standard surgical treatment on resectability after neoadjuvant therapy (NAT) in patients with locally advanced gastric cancer.

Materials and Methods: A retrospective randomized controlled study was designed from patients who were operated for locally advanced gastric adenocarcinoma in Erzurum Atatürk University Faculty of Medicine, General Surgery Clinic between January 2015 and January 2022. After considering the patients' inclusion and exclusion criteria, a total of 200 patients were selected. They were divided into 2 groups as standard surgery (100 patients) and NAT+surgery (100 patients).

Results: The mean age of the patients in both groups was 60 ± 10.71 and 64.06 ± 10.47, respectively. Of the patients, 74 (37%) were female and 126 (63%) were male. While 16 of 100 patients in the NAT group were nonresectable (16%), 84 were resectable (84%); Of the 100 patients who did not receive any medication, 40 (40%) were nonresectable and 60 (60%) were resectable. The resectability of the patients in the NAT and non-NAT group was compared with the chi-square test. A statistically significant difference was found between them ($p< 0.05$). While the number of metastatic lymph nodes and lymphovascular invasion were found to be effective on overall survival; The number of metastatic lymph nodes, lymphovascular invasion and total number of lymph nodes removed were found to be effective on disease-free survival. ($p<0.05$)

Discussion: In our study, NAT increases resectability in locally advanced gastric cancer and enables radical gastrectomy. With NAT in resectable patients; lymphovascular and perineural invasion, metastasis, recurrence, length of stay, number of removed and metastatic lymph nodes, postoperative complications

decrease, and overall and disease-free survival increases. Even if the patient is nonresectable, NAT has been shown to reduce the length of stay.

Conclusion: NAT increases resectability, overall and disease-free survival in locally advanced gastric cancer.

Keywords: gastric cancer, neoadjuvant therapy, resectability

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mide kanseri dünyada sık görülen ve agresif karakterli malignitelerden biridir.[1] Mide kanserinin insidansı ve mortalite oranları son yıllarda azalmasına rağmen dünya genelinde en sık 5. kanser ve kansere bağlı ölümlerde 3. sırada yer almaktadır.[2] Erken evrede genellikle semptomsuz olması nedeniyle erken teşhis oranı düşüktür ve hastalar genellikle ileri evrede başvurmaktadırlar. Erkeklerde kadınlara oranla 2 kat daha fazla görülmektedir.[3]

Günümüzde kardiyaözefageal bileşke tümörleri kardiya tümörleri, midenin geri kalan kısmındaki tümörler ise kardiya dışı tümörler olarak sınıflandırılmaktadır. Kardiya dışı mide kanseri insidansı dünya çapında giderek azalmakla birlikte özellikle Batı ülkeleri başta olmak üzere bazı bölgelerde kardiya yerleşimli mide kanseri insidansı artmaktadır.[4,5,6]

Tanıda altın standart üst gastrointestinal sistem endoskopisi ve endoskopik biyopsidir.[7] Tanı sonrası evreleme için kontrastlı abdominal bilgisayarlı tomografi (BT) ve endoskopik ultrason (EUS), uzak metastaz değerlendirmesi için pozitron emisyon tomografisi (PET-BT) kullanılmaktadır.[8]

Yüksek morbidite gösteren bu kanserin bilinen tek küratif tedavi yöntemi ise radikal gastrektomidir. Radikal gastrektomide mide piyesi ve D2 lenf nodları temiz cerrahi sınırlarla çıkarılmalıdır. Radikal gastrektomi ve adjuvan tedaviye rağmen mide kanserinde temel mortalite nedeni lokal nüks ve uzak metastazlardır. Bunların önlenmesi için yeni tedavi yöntemleri arayışına girilmiş ve neoadjuvan tedavi (NAT) modaliteleri geliştirilmiştir.[9]

İlk olarak Wilke ve ark.[10] tarafından tanımlanan lokal ileri evre mide kanserlerinde NAT uygulamasında amaç kanser evresinde gerileme sağlamak, rezektabiliteyi artırmak, mikrometastazları önlemek ve prognozu iyileştirerek sağkalımı uzatmaktır. Günümüzde uygulanan protokoller değişse de NAT uygulaması özellikle lokal ileri evre mide kanserleri için standart hale gelmiştir.

Bu tez çalışmasında; lokal ileri evre mide kanserli hastalarda NAT sonrası cerrahi tedavi ile standart cerrahi tedavinin rezektabiliteye etkisinin retrospektif olarak karşılaştırılması amaçlandı. Bununla birlikte demografik veriler, tümör yerleşim yeri ve histopatolojik alt tipleri, çıkarılan toplam lenf nodu sayısı, çıkarılan, metastatik ve reaktif lenf nodu sayısı, perinöral ve lenfovasküler invazyon, evre, postoperatif komplikasyon, genel ve hastalıksız sağkalım üzerindeki etkilerinin istatistiksel olarak karşılaştırmalı incelenmesi hedeflendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mide Embriyolojisi

Midenin gelişimi, genişleme, kalınlaşma ve histolojik değişikliklerin yanı sıra konum ve yön değişiklikleri ile karakterizedir. Mide, gelişimin 4. haftasında ön bağırsağın fusiform şeklinde dilatasyonu olarak ortaya çıkar. Büyüyen mide uzunlamasına eksen etrafında saat yönünde 90° döner. Döndürme, sol tarafının öne ve sağ tarafının arkaya bakmasına neden olur. Ek olarak, bu rotasyon sırasında, midenin orijinal arka duvarı, ön kısımdan daha hızlı büyür ve major ve minör kurvatürler oluşturur. Rotasyondan önce, midenin sefalik ve kaudal uçları başlangıçta ortada bulunur, ancak daha fazla büyüme sırasında mide ön-arka eksen etrafında döner. Böylece kaudal pilorik kısım sağa ve yukarıya, sefalik veya kardiyak kısım ise sola ve hafifçe aşağıya doğru hareket eder.[11,12,13,14,15,16] Gelişimin 14. haftasında insan fetüslerinde major ve minör kurvatürler, fundus, korpus ve pilor gibi anatomik özellikler oluşur.[17] Fetus amniyotik sıvıyı yuttukça midenin çapı artar. Gelişimin 20. haftasında insan fetüslerinin makroskobik ve mikroskobik özellikleri yenidoğanlarınkine benzerdir.[18] Aslında gelişimin 32.-34. haftasında mukoza, submukoza, muskularis ve seroza dahil tüm katmanlar giderek yetişkin midesine benzer hale gelir. [19] Mide içinde hücre farklılaşması erken fetal dönemden geç fetal döneme kadar devam eder.[20] Yutulan amniyotik sıvının hücre proliferasyonu ve farklılaşmasını etkilediği öne sürülmüştür.[21]

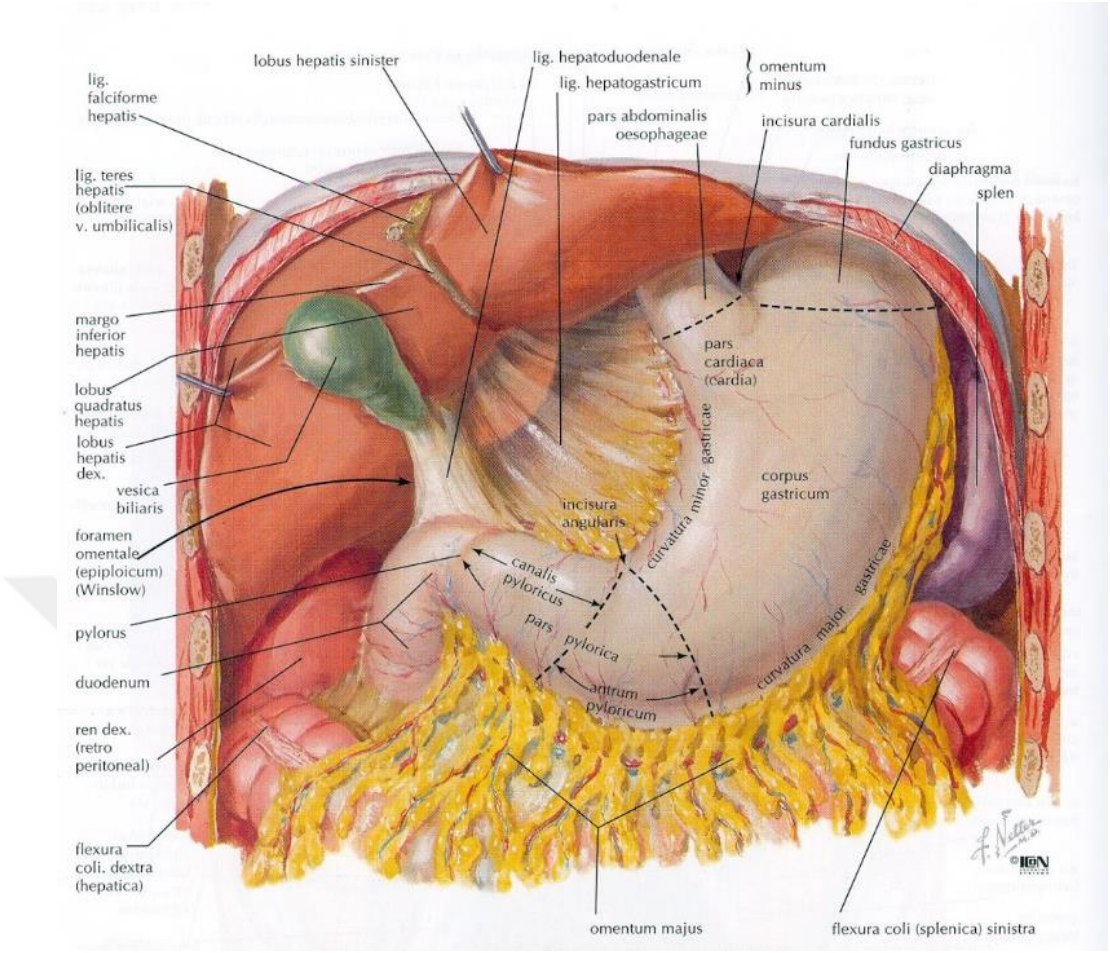
2.2. Mide Histolojisi

Mide mukoza, submukoza muskularis (muscularis eksterna) ve serozadan oluşur. Mukoza epitel, lamina propria ve muskularis mukozadan oluşur. Basit kolumnar epitel olan epitel, hem astar hem de salgı epiteli olarak işlev görür. Örtücü epitel aynı zamanda mukus üreterek mukozayı midenin asidik içeriğine karşı korur. Mukoza ve submukoza birlikte "rugae" adı verilen uzunlamasına kıvrımlar ve çıkıntılar oluşturur. Işık mikroskobu altında, mide yüzeyi, yüzey epitelinin oluşturduğu gastrik çukurlar (veya foveola) olarak adlandırılan çok sayıda ve nispeten derin çöküntüler içerir. Altta yatan gevşek bağ dokusu, lamina propria, büyük ölçüde

mide çukurlarının dibine açılan mide bezleri tarafından işgal edilir. Mide bezleri, şef hücreler, parietal hücreler, müköz boyun hücreleri, enteroendokrin hücreler ve farklılaşmamış yetişkin kök hücreler dahil olmak üzere beş hücre tipinden oluşur. Muskularis mukoza, genellikle içte sirküler ve dışta longitudinal tabaka olarak düzenlenmiş iki tabakadan oluşur. Submukoza, Meissner sinir pleksusunu içeren yoğun bağ dokusundan oluşur. Tunika mukoza geleneksel olarak bir iç eğik, bir orta dairesel ve bir dış uzunlamasına tabakadan oluşan bir yapı olarak tanımlanır. Kas tabakaları arasında myenterik sinir pleksus bulunur. En dıştaki katman, mezotelyum ve altındaki ince, gevşek bağ dokusundan oluşan serozadır.[22,23,24]

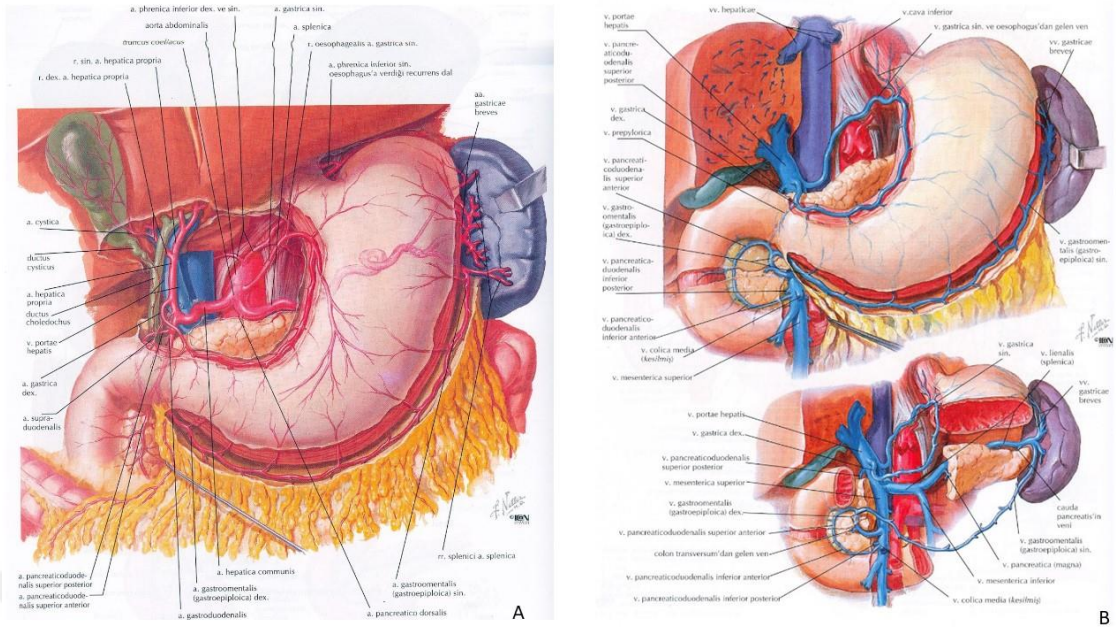
2.3. Mide Anatomisi

Mide; kardia, korpus, fundus, antrum ve pilor olmak üzere beş bölümden oluşan, karın boşluğunun sol üst kadranına yerleşmiş, özefagus ve doudenum arasında sindirim sistemindeki en geniş organdır. Major ve minör olmak üzere iki kurvatura sahiptir. Mideyi askıda tutan en önemli bağ özefagus olmakla birlikte mide hepatogastrik, hepatoduodenal, gastrofrenik, gastrosplenik, gastrokolik bağlar ile stabilize edilir. Komşulukları klinik açıdan önem taşıyan mide, visseral peritonun ön ve arka yaprağı ile örtülü olup ön yüzde diyafragma, karaciğer sol lobu ve karın ön duvan ile; arka yüzde ise yatar pozisyonda sol diyafragma krusu, dalak, sol böbrek ve böbreküstü bezi, pankreas ve transvers kolon ile komşudur.[25] (Şekil 1)



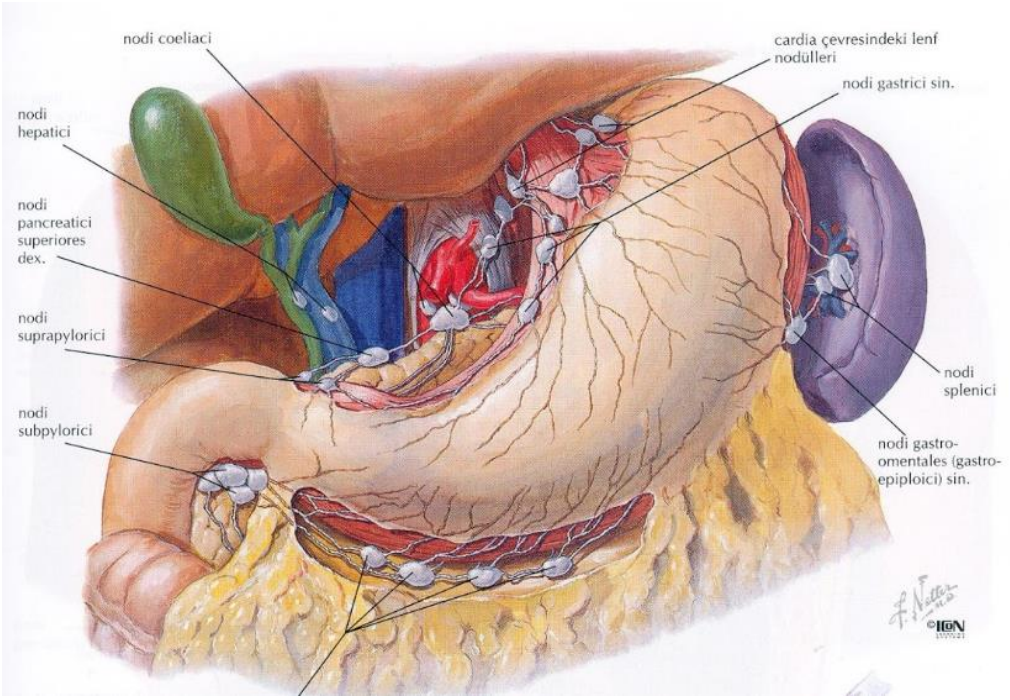
Şekil 1. Midenin anatomisi (Netter anatomi atlası, şekil 258)

Mideyi besleyen arterlerin tümü çölyak trunkustan köken almaktadır. Büyük kurvaturu arteria gastroepiploika dekstra ve sinistra, küçük kurvaturu arteria gastrika dekstra ve sinistra ve proksimal mide arka yan bölümlerini ise arteria gastrika posterior ve breves kanlandırır. Midenin venöz dolaşımı da arterlere paralel seyrederek portal sisteme dökülür.[8] (Şekil 2)



Şekil 2. Midenin arter (A) ve venleri (B) (Netter anatomi atlası, şekil 282 ve 290)

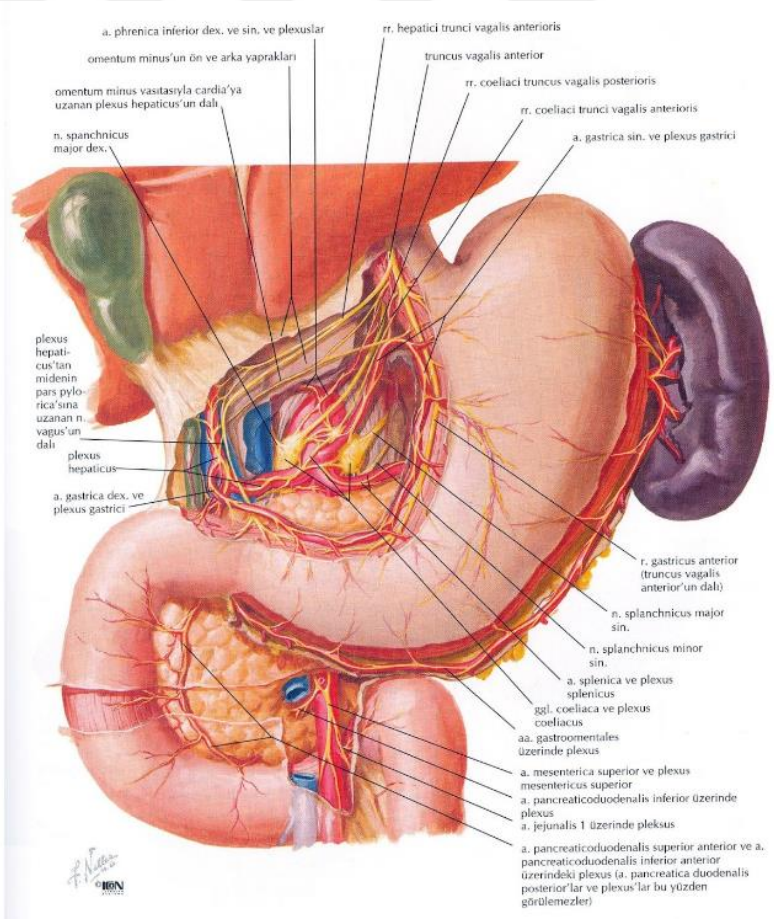
Midenin lenfatik drenajı mukozadan başladıktan sonra submukoza ve subserozada ağ yapar ve midedeki arterial dolaşımı takip ederek çölyak aks lenf nodu havuzuna, ordan da sisterna şili ve duktus torasikusa drene olur.[26] (Şekil 3)



Şekil 3. Midenin lenfatik drenajı (Netter anatomi atlası, şekil 295)

Midenin parasempatik innervasyonu N. Vagus tarafından sağlanır. N. vagusun sol dalları özofagus ön yüzde, sağ dalları ise özofagus arka yüzde dağılarak ön ve arka özofagiyal pleksusları oluştururlar. Bu pleksustan ön ve arka vaguslar doğarak özofagus komşuluğunda seyreder ve özofagiyal hiyatustan batına girerler.[25]

Midenin sempatik inervasyonu ise çölyak pleksus ile sağlanır. Çölyak pleksus otonom sinir sisteminin en büyük pleksusu olup diyafragma kruslarının ve abdominal aortun başladığı yerin önünde, mide ve bursa omentalisin arkasında ve adrenal bezlerin arasında bulunur. Çölyak pleksusdan ayrılan mideye gidecek lifler mide arterlerini takip ederler. Mideye ulaşan sinir lifleri serozayı arterlerle birlikte delerek önce midenin adalesi içinde miyenterik (Auerbach) sinir ağını ve bu pleksusdan çıkan sinir lifleri ise midenin submukoza tabakasında submukoz (Meissner) sinir ağını yaparlar.[27] (Şekil 4)



Şekil 4. Midenin inervasyonu (Netter anatomi atlası, şekil 301**)**

2.4. Epidemiyoloji

Birkaç on yıl içinde insidans ve mortalitede büyük bir düşüşe rağmen, mide kanseri hala dünyadaki en yaygın dördüncü kanser ve kanser ölümlerinin en yaygın ikinci nedenidir. En yüksek ve en düşük risk altındaki popülasyonlar arasında insidansta 10 kat farklılık vardır. İnsidans özellikle Doğu Asya, Doğu Avrupa ve Orta ve Güney Amerika'nın bazı bölgelerinde yüksektir ve erkeklerde kadınlara göre yaklaşık iki kat daha fazladır. Prognoz genellikle oldukça kötüdür ve çoğu ülkede 5 yıllık sağkalım %30'un altındadır. Mide kanseri için en iyi belirlenmiş risk faktörleri, distal mide kanseri için açık ara en güçlü risk faktörü olan Helicobacter pylori enfeksiyonu ve erkek cinsiyet, ailede mide kanseri öyküsü ve sigaradır. Tuzla korunmuş gıdaların yüksek alımı ve diyetle nitrit veya düşük meyve ve sebze alımı gibi diyet ve gıda muhafazası ile ilgili bazı faktörlerin mide kanseri riskini artırma olasılığı olsa da, kısmen maruz kalma değerlendirmesi ve kafa karıştırıcı faktörlerin kontrolünün sınırlamaları nedeniyle birçok diyet faktörünün nicel etkisi belirsizliğini korumaktadır.[28]

Türkiye'de en sık görülen ikinci kanser olup (1/10.000) kansere bağlı ölümlerde de akciğer kanseri sonrası ikinci sıradadır. Kadınlarda ise görülme sıklığı 5.7/100.000 olup kansere bağlı ölümlerde 3. sıradadır.[8]

2.5. Etyoloji

Mide kanserlerinin yüzde doksan beşi adenokarsinomdur ve bunu primer mide lenfoması izler. Bu adenokarsinomlar, anatomik bölgelerine göre kardiya ve kardiya dışı kanser olarak ikiye ayrılır. Kardiya dışı kanserler, çeşitli çevresel faktörlerin neden olabileceği mide zarının enflamasyonu olan kronik gastrit tarafından ortaya çıkar. Kardiya kanserinin patogenezi belirsizliğini korumaktadır, ancak iki farklı etiyoloji öne sürülmektedir:

-Biri gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) ile ilişkilidir ve özofagus adenokarsinomuna benzer.

-Diğeri ise H. pylori atrofik gastrit ile ilişkilidir ve kardiya dışı kansere benzer.[29] Bu kanserler ayrıca histolojik olarak intestinal (iyi farklılaşmış) veya diffüz (farklılaşmamış) olmak üzere iki kategoriye ayrılır. İntestinal tipi, yaşlı erkekler arasında en yüksek insidans ile daha sık görülür, ancak aynı zamanda daha iyi bir prognoz taşır.[30] Diffüz tip ise genç insanları ve sıklıkla kadınları etkiler.[31] Yalnızca kardia kanseri ile ilişkili risk faktörleri obezite ve GÖRH olarak bildirilirken, H. pylori enfeksiyonu, düşük sosyoekonomik durum ve diyet faktörleri, kardiya dışı mide kanserine özel risk faktörleridir.[32]

2.5.1. Risk faktörleri

2.5.1.1.Genetik

GSTM1-null fenotipi veya CDH1 geni gibi belirli genlerin kalıtsal mutasyonlarının mide kanseri riskini arttırdığı bulunmuştur. Otozomal dominant olarak kalıtılan ve CDH1 geninin kopyalarından birinin kaybı ile seyreden kalıtsal yaygın mide kanseri (HDGC), malign hücrelerin mide zarının altında çoğaldığı ve sonuç olarak metastaz yapan bir hastalıktır. HDGC ve CDH1 kaybı ayrıca lobüler meme kanseri, prostat kanseri ve kolorektal kanser ile ilişkilidir.[33] IL-17 ve IL-10, özellikle Asya popülasyonlarında yaygın olan interlökin genlerinin polimorfizmleri de yüksek neoplazm riski ile ilişkilidir. Lynch sendromu, mide kanseri riskini artıran başka bir yaygın kalıtsal bozukluktur.[30,33] Mide adenokarsinomu ve midenin proksimal polipozisi (GAPPS), otozomal dominant modelde kalıtılan kansere yatkınlık yaratan bir sendromdur. Bu sendromda 5q22 genindeki WT alelinin kaybı mevcuttur.[33,34] APC promotöründeki nokta mutasyonları, bozukluğun itici güçleri gibi görünmektedir. Benzer şekilde, ailesel bağırsak mide kanserinin en yaygın şekli olan ailesel adenomatöz polipozis (FAP), APC genindeki germ hattı mutasyonlarının neden olduğu adenomatöz poliplere otozomal dominant kalıtsal bir yatkınlıktır. Bununla birlikte, FAP hastaları arasında yaşam boyu mide kanseri geliştirme riski %1'den azdır, bu da polipleri adenokarsinomlara dönüştürmek için çevresel bir bileşen gerektirdiğini gösterir.[33] Tüm bu genetik varyantların vakaların %1-3'üne katkıda bulunduğu bulunmuştur.[30] Güçlü bir çevresel bileşenin, mide kanseri insidansının bölgesel değişkenliğinde en büyük faktör olduğuna inanılmaktadır.[35]

2.5.1.2. Helikobakter pylori

Mide kanseri için ana risk faktörü Helikobkter pylori (H. Pylori) bakterisidir. 2005 yılında, Avustralyalı araştırmacılar Barry Marshall ve Robin Warren, H. pylori bakterisini keşfettikleri için Nobel Tıp Ödülü'ne layık görüldüler. Bulgularından önce, peptik ülser hastalığında yaşam tarzı ve stresin başlıca risk faktörleri olduğu varsayılmıştı. 1985'te Marshall, akut gastrite neden olduğunu göstermek için kasıtlı olarak bakteriyi kendisine bulaştırdı. Çalışmaları sayesinde mide ülserlerinin %80'e kadarının H. pylori'den kaynaklandığı artık biliniyor.[36] Bakterinin neden olduğu gastrit de mide kanserlerinin çoğunu ortaya çıkarır. Kardiya dışı alt tip vakaların %90'ı bakteri ile ilişkilidir.[29] Aslında, H. pylori'nin enfeksiyondan sonraki on yıl içinde mide kanseri olasılık oranını 5,9 kat arttırdığı bulunmuştur. Mide kanseri ile ilişkili polimorfizmler olan IL-10 ve IL-17'nin H. pylori enfeksiyonu ile etkileşime girdiği gösterilmiştir.[30]

H. pylori bakterisinin genomik dizilimi ve post-genomik analizleri, insan konakçıyla uzun bir birlikte evrim tarihini ortaya çıkarmıştır. Birçoğu, insanların bir zamanlar bakteriyle simbiyotik bir ilişkisi olduğunu ve patojeni yok etmeye yönelik son kampanyanın yanlış anlaşılmış olabileceğini düşündürüyor. Hindistan gibi sürekli olarak yüksek H. pylori enfeksiyon oranlarına sahip birçok ülke, yüksek mide kanseri insidansından muzdarip değildir. H. pylori ile genetik ve diyet arasındaki etkileşim bu tutarsızlıkları açıklayabilir.[36] H. pylori enfeksiyonu mide kanseri riskini artırırken, gastroözofageal reflü ve özofagus adenokarsinomuna karşı da koruma sağladığı gösterilmiştir. Bakteri korpus (non-kardiya) gastriti teşvik ederken, midenin proksimal (kardiya) kısmındaki asit salgısını azalttığı, böylece yemek borusu ve kardiyadaki gastriti azalttığı bilinmektedir. Özofagus iltihabı riskini azalttığı için H. pylori'nin kardia mide kanserine karşı da koruma sağladığı gösterilmiştir.[29,37] Ayrıca, H. pylori enfeksiyonu, daha düşük astım ve obezite riskleri ile ilişkilendirilmiştir.[37] Bu nedenle, gelişmiş dünyada kardiya dışı mide kanseri insidansını azaltan H. pylori'nin eradike edilmesindeki başarı, aslında kardia alt tipi insidansını artırmış olabilir. Amerika Birleşik Devletleri ve Birleşik Krallık, muhtemelen H. pylori bakterisinin tamamen yokluğundan dolayı, kardiya dışı mide kanserine göre en yüksek kardiya mide kanseri oranına sahiptir.[38] Hong Kong'da 63.397 denekle yapılan yakın tarihli bir çalışma, proton pompa inhibitörlerinin (PPI) uzun süreli kullanımının, eradikasyon tedavisi

görmüş H. pylori ile enfekte kişilerde mide kanseri riskinde 2,4 kat artışla ilişkili olduğunu göstermiştir. Mide kanseri riski, PPI'lerin kullanımıyla doza ve süreye bağlı bir şekilde artar.[39]

2.5.1.3. Mide Ülseri

H. pylori, mide ülseri ile mide kanseri arasındaki ilişkide ana risk faktörüdür.[40,41] 57.936 İsveçli hastadan oluşan büyük bir kohort çalışmasında, mide ülseri olan hastalarda mide kanseri riskinin beklenen oranın neredeyse iki katı olduğu ve duodenum ülseri olan hastalarda mide kanseri riskinde %40'lık bir azalma olduğu bulunmuştur.[40] Mide ülseri hastalarında H. pylori eradikasyonu mide kanseri gelişme riskini azaltabilir.[42]

2.5.1.4. Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH)

Birkaç çalışmada, GÖRH ile kardiya mide kanseri arasında önemli ilişki olduğu bildirilmiştir.[43,44] Kardiya mide kanseri, hem şiddetli mide atrofisi hem de sık GÖRH semptomları ile pozitif ilişkili bulunmuştur.[45] H. pylori ile ilişkili kardiya kanseri ile karşılaştırıldığında, reflü ile ilişkili kardiya kanseri insidansı istikrarlı bir şekilde artmıştır. Reflü ile ilişkili kardiya kanseri ve özofagus adenokarsinomunda insidans oranı eğilimleri çok benzerdir, bu da bu iki kanserin benzer bir etiyoloji ve patofizyolojik süreci paylaştığını düşündürür.[46]

2.5.1.5. Sigara

Tütün kullanımının kardiya mide kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir. Gelişmiş ülkelerde kardiya mide kanserinin son zamanlardaki artışında tütünün rolü vardır. Küresel mide kanserlerinin %11'inin ve Avrupa'daki vakaların %17'sinin sigaraya bağlı olduğu tahmin edilmektedir.[30] Kırkiki çalışmanın meta-analizi, sigara içenlerde mide kanseri riskinin yaklaşık 1,53 kat arttığını ve erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olduğunu tahmin etmiştir.[47] Yakın zamanda yapılan bir çalışma, nargile ve afyon kullanımının mide kanseri ve kanser öncesi lezyonlar için risk faktörleri olduğunu göstermiştir.[48]

2.5.1.6. Alkol

Alkol kullanımının mide kanseri riskini artırdığı gösterilmiş ancak tüketilen alkol miktarı ve mide kanseri riskine etkisi tartışmalı olmuştur. 10 çalışmanın meta analizine göre, orta düzeyde alkol tüketiminin mide kanseri riskini %39 artırdığı, ağır tüketimin ise olasılığı daha da kötüleştirdiği gösterilmiştir. Kırk dört vaka kontrol ve 15 kohort çalışmasının bir başka meta analizi, orta düzeyde alkol tüketimi ile mide kanseri riski arasında bir ilişki olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte, mide kanseri ile aşırı alkol tüketimi arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur.[49] Alkolün mide mukozasını tahriş edip aşındırdığı ve bunun da mide kanserinin öncüsü olan gastrite yol açtığı bilinmektedir.[50,51]

2.5.1.7. Kimyasal maruziyet

Toza, yüksek sıcaklıktaki partiküllere ve krom VI gibi metallere mesleki maruziyet de kardiya dışı mide kanseri ile ilişkilendirilmiştir. Ahşap işleme, gıda makinesi işletmeciliği, kauçuk üretimi, kömür madenciliği ve metal işleme gibi çeşitli mesleklerin daha büyük bir neoplazma riski taşıdığı bulunmuştur.[30] Kırk ölüm kohort çalışmasının yakın tarihli bir meta-analizi, asbestin orta derecede artmış mide kanseri riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir.[52] On üç gözlemsel çalışmanın yakın tarihli bir meta-analizi, mesleki talk maruziyetinin artan mide kanseri riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir.[53] Mesleki kristal silika maruziyeti ile mide kanseri arasında önemli bir ilişki bulunmuştur.[54]

2.5.1.8. Diyet

Tuz alımının gastriti ve N-metil-N-nitro-N-nitrosoguanidin (MNNG) gibi bilinen mide kanserojenlerinin kanser riskini arttırdığı gösterilmiştir. Tuzun midenin mukozal bariyerini aşındırdığı ve böylece iltihaba yol açtığı bilinmektedir. Japonlar gibi diyetleri tuz ve salamura gıdalardan zengin olan kültürlerde mide kanseri oranları daha yüksektir. Batılı yiyecekleri özümseyen ve benimseyen Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Japon göçmenler, diyetlerini özümsemeyenlere göre önemli ölçüde daha düşük mide kanseri oranı sergilemiştir.[50] Uzun süre saklanmış etler, vücutta

benzer bir etki yaratabilen N-nitroso bileşikleri açısından zengindir. Kırmızı et, özellikle doymuş yağlar açısından zengindir ve mide kanseri riskini azaltan omega-3 gibi koruyucu yağlar bakımından düşüktür.[50] Dokuz prospektif çalışmanın meta analizi, kahve tüketiminin genel mide kanseri riski ile ilişkili olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte, alt grup analizi, kahve tüketiminin mide kardiya kanseri için bir risk faktörü olabileceğini göstermiştir.[55] Bu arada, meyve ve sebzeler, sindirim sırasında ksenobiyotik metabolize edici enzimleri modüle etmeye yardımcı olan karotenoidler, folat, fitokimyasallar ve C vitamini bakımından zengindir. Meyve ve sebzeler ayrıca metabolik hasarı önleyen çok sayıda antioksidan içerir. Askorbik asit olarak da bilinen C vitamini, turunçgillerde yüksek konsantrasyonlarda bulunan güçlü bir antioksidandır. Vaka kontrol çalışmaları, daha yüksek meyve ve sebze alımının %37 daha düşük mide kanseri riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Yeşil çay, vitamin A, C ve E takviyeleri ve selenyum gibi diyet dışı antioksidan kaynaklar, mide kanserini önlemede karışık sonuçlar ortaya koymuştur.[50]

2.5.1.9. Obezite

Dünyanın dört bir yanından yapılan bir istatistiksel meta-analiz, aşırı vücut kitle indeksi (VKİ) (25 kg/m2'nin üzerinde) olanların kansere yakalanma olasılığının 1,13 olduğunu ortaya koymuştur. İlişkinin gücü, artan VKİ ile paralel artış göstermiştir. Obezitenin, erkekler ve özellikle Asyalı olmayanlar için güçlü bir predispozan faktör olduğu ileri sürülmüştür. Obezite, tümör nekroz faktörü-α (TNF-α), interlökin-6 (IL-6) ve monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) yoluyla mide zarının iltihaplanmasına neden olabilmektedir. Et açısından zengin, meyve ve sebzeler açısından düşük diyet uygulayanların da obez olma riski, dolaylı olarak da mide kanseri riski yüksektir.[50,56]

2.5.1.10. Pernisiyöz anemi

Araştırmalar, pernisiyöz anemisi olanların mide kanserine, özellikle de kardiya dışı kansere yakalanma riskinin %6,9 olduğunu, bunun da genel popülasyonun riskinin beş katından fazla olduğunu bildirmiştir. Bozukluklar arasındaki bağlantı bilinmemektedir. H. pylori enfeksiyonunun neden olduğu kronik gastrit, B12

emilimini azaltan proton pompa inhibitörlerinin uzun süreli kullanımı pernisiyöz anemiye yol açabilmektedir.[57]

2.5.1.11. Geçirilmiş Mide Ameliyatı

Mide ameliyatından sonra mide kanseri riskinde artış vardır.[58,59,60] Risk, ilk ameliyatın nedenine ve ameliyatın türüne bağlıdır. Billroth II prosedürü (gastrojejunostomi), Billroth I prosedürüne (gastroduodenostomi) kıyasla daha yüksek bir risk taşır. [60,61] Benign hastalık için yapılan mide ameliyatı ile mide karsinomunun gelişmesi arasındaki aralık yaklaşık 30 yıl veya daha fazla iken, mide kanseri için önceden yapılan ameliyatla mide karsinomu gelişmesi arasındaki süre yaklaşık 12 yıldır.[60,62]

2.5.1.12. Radyasyon

Hiroşima ve Nagazaki atom bombalarından kurtulanların takibi, radyasyonun mide kanseri için bir risk faktörü olduğunu ortaya koydu.[63] Çocukluk çağı kanserinden kurtulanlar, genel popülasyona kıyasla gastrointestinal kanserler için 4,6 kat daha fazla risk altındadır.[64] Subdiyafragmatik radyoterapi alan Hodgkin lenfoma hastaları üzerinde yapılan bir çalışma, doza bağlı olarak mide kanseri riskinde artış olduğunu göstermiştir. Hem radyasyon hem de yüksek doz prokarbazin alan hastalarda risk 77 kat daha yüksekti. [65] Yakın zamanda yapılan bir çalışma, testis kanseri (TK) hastalarının 30 yıllık TK teşhisi sonrasında mide kanseri için %1,45 risk altında olduğunu göstermiştir. Radyoterapi almış TK'dan kurtulanlarda risk 5,9 katına çıkmaktadır.[66]

2.5.1.13. Epstein-Barr virüsü (EBV)

Mide karsinomlarının yaklaşık %5-10'u EBV ile ilişkilidir.[67] Yetmiş çalışmanın meta-analizi, EBV ile ilişkili mide kanserinin erkeklerde kadınlara göre iki kat daha yaygın olduğunu göstermiştir. Ayrıca EBV ile ilişkili mide kanserinin mide kardiyasında veya ameliyat sonrası mide güdük bölgesinde daha yaygın olduğu bulunmuştur.[68] Son çalışmalar, EBV ve H. pylori ile koenfeksiyonun mide karsinomu

oluşumunu arttırdığını ileri sürmüştür.[69] EBV'nin gastrik karsinomdaki kesin rolü hala belirsizdir.[70]

2.5.1.14. Sosyoekonomik durum (SED)

Mide kanseri riskinde artış, düşük SED ile ilişkilidir.[71] Daha yüksek SED'in mide kanseri oluşma riskinin daha düşük olmasıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Düşük SED, daha düşük sağkalım oranları ile ilişkilendirilmiştir.[72] Yüksek eğitim, mide kanseri riskinin azalmasıyla yakından ilişkiliydi ve bu etki, kardiya dışı mide kanserine kıyasla kardiya kanseri için daha belirgindir.[73] Daha yüksek H. pylori enfeksiyonu oranları veya taze gıda, meyve ve sebzelere daha düşük erişim, düşük SED ve daha yüksek mide kanseri riskinden sorumlu olabilir.[32]

2.5.1.15. Kan grubu

Mide kanseri ile A kan grubu arasındaki ilişki ilk olarak 1953'te Aird ve ark.[74] tarafından ortaya konmuştur. Çok sayıda çalışma, A kan grubunun daha yüksek mide kanseri riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu grupta pernisiyöz anemide de artış olduğu bildirilmiştir.[75,76] İskandinavya'da yapılan geniş bir prospektif popülasyon temelli çalışma, A kan grubunun daha yüksek mide kanseri riski ile ilişkili olduğunu ve O kan grubunun daha yüksek peptik ülser riski ile ilişkili olduğunu doğrulamıştır.[76]

2.5.1.16. Cinsiyet

Mide kanseri oranları kadınlarda erkeklerden önemli ölçüde daha düşüktür.[77,78]Bunun sebebi kadınlardaki östrojenin koruyucu etkisi olabilir. Diyetteki farklılıklar ve mesleki maruziyet gibi diğer nedenler, erkeklerde mide kanseri insidansının artmasına katkıda bulunabilir.[79] Gecikmiş menopoz ve artan doğurganlık ile mide kanseri riski azalır. Tamoksifen gibi anti-östrojen ilaçlarla artan risk görülebilir. [58, 59]. Menopozdan sonra, kadınlarda mide kanseri insidansı, erkeklerdekine benzer bir patern gösterir, ancak 10-15 yıllık bir gecikme süresi vardır.[79]

2.5.1.17. Irk/etnik köken

ABD'deki Gözetim, Epidemiyoloji ve Nihai Sonuçlar merkezinden elde edilen 2000'den 2015'e kadarki verilere göre, beyazlar arasında mide kanseri insidansının diğer ırklara göre önemli ölçüde daha düşük olduğu gösterilmiştir.[80] Yetmiş dört çalışmanın sistematik bir incelemesi, mide kanserine bağlı insidans ve ölüm oranlarının son kırk yılda dünyanın çoğu yerinde düştüğünü, ancak oranların bazı yerli nüfus grupları için arttığını göstermiştir. Yerli Sibirya'da, Güney Amerika'da Mapuche, Grönland, Kanada ve Alaska'nın Arktik bölgelerinde Inuit ve Yeni Zelanda'da Maorilerde yüksek mide kanseri oranları gözlenmiştir.[81]

2.6. Klinik Bulgular

Mide kanserinde belirtiler genellikle non-spesifik olduğundan dolayı erken evrede tanı koymak zordur. Semptomlar genellikle neoplastik olmayan mide hastalıklarına benzer şekilde olup en sık kilo kaybı ve yemekle ilişkisiz epigastrik ağrı görülür. Bununla birlikte bazı hastalar (% 4-17) da asemptomatiktir. Tümörün yerleşim yerine göre (sıklıkla distal mide tümörlerinde) erken dönemde kusma görülebilir. Daha spesifik belirtiler hastalığın ilerleyen evrelerine ortaya çıkar. [8]

2.6.1. Semptomlar

Epigastrik ağrı, iştahsızlık, kilo kaybı, bulantı, kusma, disfaji, anemi ve melenadır.[8]

2.6.2. Bulgular

Epigastriumda palpabl kitle, gaitada gizli kan, kaşeksi, abdominal hassasiyet, hepatomegali, assit, Virchow modülü (sol supraklavikular bölgede), Blummer şelfi (retrovezikal çukurda), Sister Mary Joseph nodülü (göbekte), Irish nodülü (aksillada) görülebilir.[8]

2.7. Tanı Yöntemleri

2.7.1. Baryumlu Radyografi

Skirröz mide kanserinin desmoplastik reaksiyon ile tüm mideyi infiltre ettiği 'Linitis Plastica' adı verilen vakalarda tanıda etkinliği dışında günümüzde pek tercih edilen bir görüntüleme yöntemi değildir. [25,8]

2.7.2. Endoskopi

Malignite şüphesinde histopatolojik tanı için gerekli olan biyopsi materyali endoskopi ile alındığından endokopik değerlendirme tanıda kilit rol oynamaktadır. Fırçalama metodunda doğruluk %95, biyopsinin doğruluk oranı ise %80-85 iken biyopsi sayısı arttıkça bu oran %98'lere yükselmektedir. Ayrıca diffüz tip mide kanserlerinde aynı noktadan hem yüzeyel hem derin biyopsi almak tanıda doğruluk oranını artırmaktadır. Adenömatöz poliplerin 2 cm'den büyük olanlarında %60 oranında malignleşme tespit edildiğinden bu tip polipler 2-4 yıl ara ile takip edilmelidir. Bazı ülkelerde tarama amaçlı kullanılan endoskopi mide kanserinin erken evrede tanı almasını sağlamaktadır.[25]

Endoskopik ultrasonografi (EUS), mide duvarı katmanlarının ve komşu yapıların görüntülenmesine olanak sağlayan eş zamanlı görüntüleme yöntemi olarak primer tercih edilen bir yöntemdir. Tümörün invazyon derinliğini göstermede oldukça başarılı olmakla birlikte fibrotik doku-tümör ayrımını tam olarak yapamaması, uzak metastazları değerlendirememesi ve lenf tutulumunu göstermede başarısının düşük olması dezavantajlarıdır. Ayrıca başarısı uygulayıcıya bağlı invaziv bir yöntem olup stenozan gastrik tümörlerde çok etkili değildir. [25,8]

2.7.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Mide kanserinin tanı, yayılım ve evrelemesinde kulanılmaktadır. Özellikle mideye oral kontrast madde (efervesan granüller veya su- 800 ml) verildiğinde ülser, infiltrasyon ve uzak metastazların gösterilmesi mümkündür. Ancak intravenöz

kontrast madde verilmediğinde komşu organ tutulumu ve lenf nodu metastazını göstermede başarısı düşüktür.

BT, rezektable gastrik kanserli hastalarda neoadjuvan kemoterapi sonrası tedavi yanıtının değerlendirilmesinde oldukça etkili bir görüntüleme yöntemidir.[25,8]

2.7.4. Pozitron Emisyon Tomografi (PET-BT)

Radyoaktif olarak işaretlenmiş glikozun tümör hücreleri tarafından daha fazla kullanılması nedeniyle son yıllarda her tip kanserde de sıklıkla başvurulan bu görüntüleme metodu mide kanserinde de evreleme amaçlı olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Özellikle tomografideki şüpheli lenf nodlarında metastaz veya malignite tespitinde tercih edilmektedir. Yine de diğer evreleme yötemlerine üstünlüğü ispatlanmamıştır.[25,8]

2.7.5. Diagnostik Laparoskopi

Diğer tanı yöntemlerine göre pahalı ve invaziv olsa da karaciğeri, peritonu ve lenf nodlarını direkt incelemede oldukça başarılı bir inceleme metodudur. Operasyonun başında peritoneal sitoloji numunelerinin gönderilmesine olanak sağlayan laparoskopi, ileri evre mide kanserlerinde operasyon esnasında da rezektabilite kontrolü sağlar.[25,8]

2.8. Evreleme

Mide kanserinin toplamdaki sıklığı ve sebep olduğu mortalite-morbidite nedeniyle tedavisi büyük önem arz etmektedir. Doğru tedavi için çeşitli evreleme yöntemleri geliştirilmiştir. AJCC (The American Joint Comite On Cancer)'nin TNM evreleme sistemi en sık kullanılan sistemdir. Ayrıca Lauren, Siewert, Ming, Hermanek ve Beormann klasifikasyonları gibi evreleme sistemleri mevcuttur. Endoskopi, EUS, kontrastlı BT, MR, PET-CT ve tanısal laparoskopi gibi görüntüleme yöntemleri mide kanserinde evreleme yapmak için kullanılmaktadır.[82,83]

-Endoskopik görüntüsüne göre;

Tip 1: Protrude
Tip 2a: Eleve
Tip 2b: Düz
Tip 2c: Basık
Tip 3: Çökük

-Patolojik olarak;

Borrmann sınıflaması
Tip 1: Polipoid
Tip 2: Ülseratif
Tip 3: Ülsere-infiltratif
Tip 4: İnfiltratif

-Morfolojik, histolojik ve anatomik alt tiplere göre;

a) WHO (Dünya Sağlık Örgütü) sınıflaması

Adenokarsinomlar (Papiller, Tübüler, Müsinöz, Taşlı yüzük hücreli, Mikst)

Adenoskuamöz karsinom
Skuamöz hücreli karsinom
Küçük hücreli karsinom
Andiferansiye karsinom
Sınıflanamayan karinomlar

b) Lauren sınıflaması

İntestinal tip (iyi diferansiye)

Diffüz tip (kötü diferansiye)

c) Siewert sınıflaması: Gastroözefagiyal bileşkeye yerleşmiş adenokarsinomlarda kullanılmaktadır. Tip 1 ve 2 özefagus tümörleri gibi tedavi edilirken Tip 3 olanlar mide tümörleri gibi tedavi edilmektedir.

Tip 1: Gastroözefagiyal bileşkenin 1-5 cm üzerinde olan özefagus distalindeki tümörler

Tip 2: Gastroözefagiyal bileşkenin 1 cm üzeri ve 2 cm altındaki tümörler

Tip 3: Gastroözefagiyal bileşkenin 2-5 cm altında olan tümörler

d) Hermanek sınıflaması: TNM sınıflamasında olmayan rezeksiyon sonrası durumu gösteren bir sınıflamadır.

R0: Cerrahi sonrası geride mikroskobik ve makroskobik tümör kalmaması

R1: Makroskobik olarak tümör kalmamış ancak mikroskobik olarak cerrahi sınırlarda tümör olması

R2: Cerrahi sonrası makroskopik olarak da geride tümör kalması

e) Ming sınıflaması: Tümörün büyüme şekli ve invazyon özelliğine göre yapılmaktadır.

Ekspansif (%67)

İnfiltratif (%33)

f) TNM sınıflaması 8. Versiyon (AJCC-2018)

Tümör invazyon derinliğinin (T), lenf nodu metastazının (N) ve uzak metastazın (M) beraberce değerlendirildiği en yaygın kullanılan evreleme yöntemidir.[84] (Şekil 5)

Primer tümör: (T)
Tx : Primer tümör değerlendirilemiyor
T0 : Primer tümör yok
Tis : İnsitu karsinom (lamina propriyaya invazyon göstermeyen epitelyum içi tümör)
T1 : Tümör lamina propriya ya da submukozayı invaze etmiş
T2 : Tümör muskularis propriyayı ya da subserozayı invaze etmiş
T3 : Tümör visseral peritonu (seroza) invaze etmiş, ancak komşu yapılar salimdir
T4 : Tümör çevre yapılara invazedir.
Bölgesel lenf gangliyonları (N)
N0 : Lenf gangliyonlarında metastaz yok
N1 : 1-6 bölgesel lenf gangliyonlarında metastaz
N2 : 7-15 bölgesel lenf gangliyonlarında metastaz
N3 : 15'den fazla bölgesel lenf gangliyonlarında metastaz (M1 olarak değerlendiriliyor)
Uzak metastaz (M)
Mx : Uzak metastaz değerlendirilemiyor
M0 : Uzak metastaz yok
M1 : Uzak metastaz var (Hepatoduedonal, retropankreatik, süperior mezenterik, orta kolik arter ve paraaortik lenf nodlarındaki metastazlar uzak metastaz olarak değerlendiriliyor)
Evre
Evre 0 : Tis N0 M0
Evre IA : T1 N0 M0
Evre IB : T1 N1 M0, T2 N0 M0
Evre II : T1 N2 M0, T2 N1 M0, T3 N0 M0
Evre IIIA : T2 N2 M0, T3 N1 M0, T4 N0 M0
Evre IIIB : T3 N2 M0, T4 N0 M0
Evre IV : T3 N3 M0, T4 N2 M0 herhangi T herhangi N M1

Şekil 5. TNM sınıflaması 8. Versiyon, AJCC-2018

2.9. Tedavi Seçenekleri

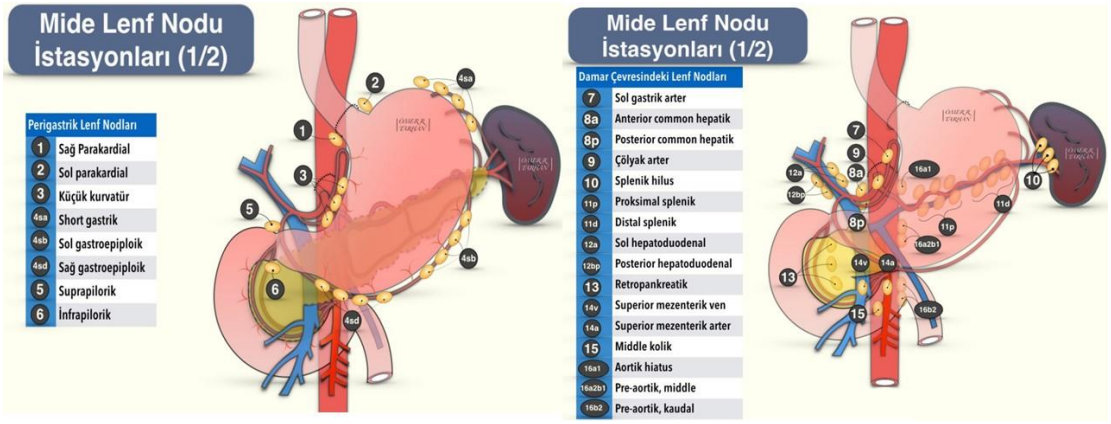
2.9.1. Cerrahi tedavi

Yüksek mortalite ve morbiditeye sebep olan mide kanserinin bilinen en önemli küratif tedavisi radikal gastrektomidir. R0 rezeksiyon küratif tedavinin en önemli bileşenidir. Erken evre mide kanserinde (Evre IA) endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR) veya endoskopik submukozal rezeksiyon (ESD) yapılabilir. Radikal cerrahi Evre IB-II-IIIA tümörler için yapılabilir. Radikal cerrahi+D2 diseksiyon, Evre IIIB-IV tümörlerde en uygun tedavi yöntemi olarak kabul görmüştür.[85]

Radikal gastrektomi diyebilmek için proksimal ve distal uçlarda 5 cm olacak şekilde makroskobik olarak negatif cerrahi sınır sağlanmalı ve en az 15 lenf nodu çıkarılmalıdır. [86,87]

Total veya subtotal gastrektomi tümörün lokalizasyonu ile ilişkilidir. Midenin üst üçte birini kapsayan tümörler için total gastrektomi, alt üçte ikisini kapsayan tümörler için subtotal gastrektomi yapılmalıdır.[83]

Lenf nodu diseksiyon genişliğinin mide kanseri tedavisindeki yeri hala belirsizliğini korumaktadır. AJCC çıkarılan lenf nodu sayısının lokalizasyondan daha önemli olduğunu savunmaktadır. En az 15 lenf nodunun rezeksiyonu yeterli bir lenf nodu diseksiyonunun göstergesidir. Metastatik lenf nodu sayısının prognozu belirlemede daha önemli olduğu vurgulanmaktadır.[87] Lenf nodu istasyonları anatomik olarak sınıflandırılmıştır. 14A-16 arasındaki lenf nodları uzak metastaz olarak, diğerleri ise lokal metastaz olarak değerlendirilmektedir.[88] (Şekil 6)



Şekil 6. Mide drenajını sağlayan lenf nodu istasyonları

Total veya subtotal gastrektomide çıkarılacak lenf nodları farklılık göstermektedir. Total gastrektomide D1 diseksiyon 1'den 7'ye kadar olan istasyonları kapsarken, D2 diseksiyon ise 8a'dan 12a'ye kadar olan istasyonları kapsar. Subtotal gastrektomide D1 diseksiyon 1, 3, 4sb, 4d, 5, 6, 7. istasyonu kapsarken, D2 ise D1'e ilave olarak 8a,9,11p ve12a istasyonlarını kapsar.[88]

2.9.1.1. Erken Evre Mide Kanserinde Cerrahi Tedavi

Lenf nodu metastazı olup olmaksızın mukoza veya submukoza ile sınırlı tümörler erken evre mide kanseri olarak tanımlanır. TNM sınıflamasına göre Evre 0,IA,IB,II erken evre mide kanseri olarak kabul edilir.[89]

Bu evredeki hastalara uzmanlar tarafından EMR veya ESD yapılabilir. Endoskopik girişim için bazı kriterler mevcuttur;

1- Tümör mukoza veya submukoza ile sınırlı olmalıdır.
2- Lenfovasküler invazyon olmamalıdır.
3- Tümörde ülserasyon olmamalıdır.
4- Diferansiye tip tümör olmalıdır.[90]

Hastalarda endoskopik tedavi sonrasında vertikal sınır pozitifliği cerrahi tedavi endikasyonu koydurur. Ayrıca EMK'da multisentrik tümör odağı, derin submukozal invazyon veya lenfovasküler invazyon varlığı cerrahi tedavi gerektirir.[91]

2.9.1.2. Metastatik Mide Kanserinde Tedavi

Uzak organ tutulumu, komşu organ invazyonu veya paraaortik lenf nodları gibi ileri istasyon lenf nodu tutulumu olan hastalar metastatik mide kanseri olarak kabul edilmektedir. Metastatik mide kanserleri genelde inoperabledır. Fakat seçilmiş hastalarda çevre organ metastazları ve lenf nodları ile birlikte anblock rezeksiyonunun surveye fayda sağladığını gösteren çalışmalar vardır.[92,93,94] Ayrıca sistemik kemoterapinin surveye olumlu etki yaptığını gösteren çalışmalar mevcuttur.[95] Sym ve ark.[96] nonrezektable hastalarda neoadjuvan kemoterapi sonrası yapılan cerrahide %63 oranında R0 rezeksiyon sağlamışlardır.

İleri evre mide kanseri tüm mide kanserlerinin yarısını oluşturmaktadır. Nonrezektable ve metastatik hastalık durumunda palyatif tedaviler verilebilir.[95]

Floropirimidinler, platinler, taksanlar ve irinotekan ileri evre mide kanserinde kullanılan ajanlardır. Tedavi seçimi, hastanın performans durumuna ve tıbbi komorbiditelerin yanı sıra rejimin toksisite profiline bağlıdır. Kombinasyon rejimleri, tek ajan tedavisine kıyasla daha yüksek yanıt oranları ve daha iyi sağkalım sunar. Tedavi hedefleri, semptomları kontrol etmeyi, hastalığı kontrol etmeyi, perforasyon-kanama-obstrüksiyon gibi komplikasyonları önlemeyi ve yaşamı uzatmayı amaçlar. Floroprimidin ve platin ikilisi standart tedavi rejimidir.[97]

2.9.1.3. Perioperatif Kemoterapi

Uzak metastaz ve nüks mide kanserinde radikal gastrektomi ve adjuvan tedaviye rağmen en önemli mortalite nedenidir. Küratif rezeksiyon oranlarını arttırmak, lokal nüks ve metastazları engellemek tedavinin en önemli parçası haline gelmiş ve bu da NAT'ın gelişimine sebep olmuştur.[10]

NAT; küratif rezeksiyon oranını arttırmış, mikrometastazları önleme, lokal ileri evredeki tümörlerde evre geriletme, cerrahi öncesi uygulandığı için hastalar tarafında daha iyi tolere edilebilme ve adjuvan tedavi rejimlerini patolojik yanıta göre planlayabilme gibi avantajlara sahiptir.[98]

Klinik olarak T2N0 veya daha ileri evredeki potansiyel rezektable hastalar için NAT önerilmektedir.[99]

MAGIC çalışması mide kanseri tedavisinde ufuk açan bir çalışma olmuştur. Rezektable gastroözefagial adenokarsinomu olan hastalarda tek başına cerrahiye karşı, NAT+cerrahinin sağkalım faydasını belirlemiştir. (5 yıllık sağkalım %36'ya karşı %23) MAGIC çalışmasında epirubisin, sisplatin ve florourasilden oluşan 3'lü ilaç kombinasyonu kullanılmıştır.[100]

Sisplatin-florourasil kombinasyonunun kullanıldığı EORTC 40954 çalışmasında küratif rezeksiyon oranları daha yüksek bulunmuş fakat sağkalıma pozitif bir etki görülmemiştir.[101]

NAT olarak yine sisplatin-fluorourasil kullanılan FNLCC-FFCD çalışmasında NAT kolunda genel sağkalımda, hastalıksız sağkalımda ve R0 rezeksiyon oranlarında pozitif artış izlenmiştir.[102]

Mide kanserinde NAT rutinini değiştiren çalışma FLOT4 çalışması idi. MAGIC rejimi ile FLOT (50 mg/m^2 dosetaksel, 85 mg/m^2 oksaliplatin, 200 mg/m^2 lökoverin ve 2600 mg/m^2 fluorourasil 24 saatlik infüzyon) rejimi karşılatırılmış ve FLOT4, MAGIC'e kıyasla üstün genel sağkalım ile sonuçlanmıştır. FLOT tedavisi kılavuzlarda standart tedavi olarak yerini almıştır.[103]

Randomize faz 2 PETRARCA çalışmasında, perioperatif FLOT'a trastuzumab ve pertuzumabın eklenmesi, HER2 pozitif rezektabl gastroözofageal adenokaarsinom hastalarda patolojik tam yanıt oranını (%35'e karşı %12) ve nodal negatiflik oranını (%68'e karşı %39) iyileştirmiştir. JACOB çalışmasının olumsuz sonuçlarına rağmen, bu çarpıcı sonuçlar, perioperatif trastuzumab+pertuzumabın faz 3 ortamında daha fazla araştırılmasını gerektirmektedir.[104] RAMSES/FLOT7 çalışmasının randomize faz 2 bölümünde, FLOT'a ramucirumab eklenmesi R0'ı iyileştirmiş (rezeksiyon oranları %97'ye karşı %83), ancak patolojik yanıtı etkilememiştir.[104]

Patolojik tam yanıt elde etmek için neoadjuvan kemoterapi çalışmalarının yanında neoadjuvan kemoradyoterapi çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalardan biri olan Faz 2 RTOG 9904 çalışması hedeflenen %20'lik patolojik tam yanıt oranını %26'ya çıkarmıştır.[105] Bu alandaki diğer çalışma olan POET çalışmasında ise KRT kolunda lokal hastalıksız sağkalımda anlamlı artış görülürken genel sağkalımda fark bulunmamıştır.[106]

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta Grupları

Bu çalışma için Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı alındı. (Etik Kurul Onay No: 471) (Ek 1)

Bu çalışmanın amacı, lokal ileri evre mide adenokarsinomu tanısı alan hastalarda NAT'ın rezektabilite üzerindeki etkisini değerlendirmektir. Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniğinde Ocak 2015 ile Ocak 2022 tarihleri arasında lokal ileri evrede mide adenokarsinomu nedeniyle opere edilen hastalardan retrospektif randomize kontrollu çalışma tasarlandı.

Lokal ileri evre tümör (T2, T3, N+, M0) olarak tanımlandı. Lokal ileri evre mide adenokarsinomlu hastaların dahil etme ve hariç tutma kriterleri dikkate alınmasından sonra toplam 200 hasta seçildi. Standart cerrahi (100 hasta) ve NAT+cerrahi (100 hasta) olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

- Standart cerrahi grubundaki hastalar tanıdan hemen sonra cerrahi tedavi yapılmış hastalardan oluşturuldu.
- NAT+cerrahi grubu ise tanıdan sonra 3 veya 4 kürlük FLOT rejimi uygulanmış, sonrasında kontrol amaçlı PET-BT'leri çekilerek metastatik hastalık dışlanmış ve kemoterapi bitiminden 4-6 hafta sonra cerrahi tedavi yapılmış hastalardan oluşturuldu.

3.2. Çalışma Planı

Retroprospektif olarak yürütülecek olan bu tez çalışmasında, olgular ameliyat öncesi yapılan endoskopik biyopsi sonucu adenokarsinom olan hastalar arasından rastgele seçildi. Seçilen hastaların lokal ileri evre mide adenokarsinom ayrımı için kontrastlı abdomen BT veya EUS ile değerlendirilmiş tetkikleri, metastik hastalığı dışlamak için ise PET-BT tetkikleri mevcut idi.

3.3. Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri

- Lokal ileri evre hastalık tanısı almış olmak
- 18 yaşından büyük olmak
- Geçirilmiş mide kanseri ve tedavisi öyküsü olmamak
- Geçirilmiş bir batın operasyonu öyküsü olmamak
- Hastalığın klinik ve radyolojik olarak rezektable olması
- NAT almaya uygunluk

3.4. Çalışmaya Dâhil Edilmeme Kriterleri

- 18 yaşından küçük olmak
- Geçirilmiş mide kanseri ve tedavisi öyküsü olmak
- Geçirilmiş bir batın operasyonu
- Tanı anında metastatik hastalık, daha önce geçirilmiş kanser öyküsü veya bu hastalığa bağlı kemo-radyoterapi öyküsü olmak.

3.5. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada kullanılan veriler, SPSS Statistics 23.0 paket programı (Statistical Package for Social Sciences: Armonk, NY: IBM Corp.) kullanılarak analiz edildi ve anlamlılık değeri $p<0.05$ kabul edildi. Çalışmanın istatistiği yapılırken tanımlayıcı istatistiklerde numerik veriler ortalama ve standart sapma, kategorik veriler ise sayı ve yüzde olarak verildi. Numerik verilerin dağılımına histogram grafikleri ile bakıldı. İki ayrı grupta numerik veriler Student t ve Man Whitney U testi ile analiz edildi. Kategorik verilerin analizi Ki-kare testi ile yapıldı. Ayrıca iki numerik verinin durumuna Pearson korelayon analizi ile bakıldı. Survey analizlerinde ise Kaplan Meier ve Log Rank test kullanılmıştır. Bununla birlikte survey üzerine etkili parametrelerin değerlendirmesinde cox-regresyon testleri yapıldı. Komplikasyonlar Clavien-Dindo[107] sınıflamasına göre değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplamda 200 hasta dahil edildi. Hastalar neoadjuvan tedavi (NAT)+ cerrahi uygulananlar (n=100) ve standart cerrahi (SC) uygulananlar (n=100) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Çalışmada iki grupta yer alan rezektable hastalar kendi aralarında, nonrezektable hastalar ise kendi aralarında istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

4.1. Demografik Veriler ve Rezektabilitenin Değerlendirmesi

Her iki gruptaki hastaların yaş ortalaması sırasıyla 60,00 ± 10,71 ve 64,06 ± 10,47 idi. Hastaların 74 (%37)'ü kadın, 126 (%63)'sı erkek idi. NAT alan gruptaki hastaların 39'u kadın (39%), 61'i erkek (%61); almayan gruptaki hastaların ise 35'i kadın (35%), 65'i erkek (% 65) idi. (Tablo 1)

NAT alan gruptaki 100 hastanın 16'sı nonrezektable (%16), 84'ü rezektable (%84) iken; almayan 100 hastanın 40'ı nonrezektable (%40), 60'ı rezektable (%60)'dır. Çalışmadaki toplam 200 hastanın 144'ü (%72) rezektable, 56'sı (%28) nonrezektable olarak belirlendi. (Tablo 1)

Tablo 1. Demografik veriler ve neoadjuvan tedavinin rezektabiliteye etkisinin değerlendirilmesi

Neoadjuvan Tedavi	**Yok**		**Var**			
	N	%	n	%	Test	p
Erkek	65	65	61	61	Ki-kare	0.789
Kadın	35	35	39	39		
Rezektable	60	60	84	84	Ki-kare	**<0.001**
Nonrezektable	40	40	16	16		
Neoadjuvan Tedavi	**Yok**		**Var**			
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	p	
YAŞ	64.06	10.47	60	10.71	0.07	

n:sayı; %:yüzde; p: istatistiksel önem düzeyi (%5)

NAT alan ve almayan gruptaki hastaların rezektabiliteleri ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Aralarında istatiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p< 0.05$). (Tablo 1)

4.2. Hastaların Genel Değerlendirilmesi

Çalışmamızdaki nonrezektable 56 hastanın %19'u (n=19) kadın, %37'i (n=37) ise erkekti. NAT alan nonrezektable hastaların yaş ortalamaları 54,12±14,89 iken, NAT almayanların yaş ortalamaları ise 61,82±9,62 olarak hesaplandı. Rezektable 144 hastanın %38'i (n=55) kadın, %62 (n=89) ise erkekti. NAT alan rezektable hastaların yaş ortalamaları 61,12±9,42 iken, NAT almayanların yaş ortalamaları ise 65,55±10,82 olarak hesaplandı. (Tablo 2)

Nonrezektable hastalarda NAT alanların 7'si (%43,8) kardiyada, 1'i (%6,30) korpusta, 7'si (%43,80) antrumda, 1'i (%6.30) pilorda yerleşim göstermekteydi. NAT almayanların 17'si (%42,50) kardiyada, 5'i (%12,50) korpusta, 12'si (%30,00) antrumda, 6'sı (%15,00) pilorda yerleşim göstermekteydi. Rezektable hastalarda NAT alanların 52'si (%61,90) kardiyada, 10'u (%11,90) korpusta, 22'si (%26,19) antrumda yerleşim göstermekteydi. NAT almayanların 28'i (%46,67) kardiyada, 15'i (%25,0) korpusta, 17'si (%28,33) antrumda yerleşim göstermekteydi. (Tablo 2)

Nonrezektable hastalardan NAT alanların 10'u (%62,50) adenokarsinom, 5'si (%31,33) taşlı yüzük, 1'i (%6,33) müsinöz tipte olduğu tespit edildi. NAT almayanların ise 28'i (%70,00) adenokarsinon, 11'u (%27,50) taşlı yüzük, 1'i (%2,50) müsinöz tipte olduğu tespit edildi. Rezektable hastalardan NAT alanların 69'u (%82,14) adenokarsinom, 7'si (%8,33) taşlı yüzük, 5'i (%5,95) müsinöz, 3'ü (%3,57) taşlı ve müsinöz tipte olduğu tespit edildi. NAT almayanların ise 35'i (%58,33) adenokarsinon, 19'u (%31,67) taşlı yüzük, 5'i (%8,33) müsinöz, 1'i (%1,67) taşlı ve müsinöz tipte olduğu tespit edildi. (Tablo 2)

Nonrezektable hastaların yatış süresi NAT alanlarda ortalama 16,22 gün iken, almayanlarda 32,83 gün olarak tespit edildi. Rezektable hastaların yatış süresi NAT alanlarda ortalama 11,74 gün iken, almayanlarda 12,62 gün olarak tespit edildi. (Tablo 2)

Tablo 2. NAT alan ve almayan hastaların rezektabiliteye göre dağılımı

		Neoadjuvan tedavi							
		yok				var			
		rezektabilite				rezektabilite			
		nonrezektable		rezektable		nonrezektable		rezektable	
Yaş (Ortalama±Standart Sapma)		61.82±9.62		65.55±10.82		54.12±14.89		61.12±9.42	
Yatış süresi (Ortalama)		32,83		12,62		16,22		11,74	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Cinsiyet	Kadın	14	14	21	21	5	5	34	34
	Erkek	26	26	39	39	11	11	50	50
Endoskopik tümör yeri	kardiya	17	42,50	28	46,67	7	43,80	52	61,90
	corpus	5	12,50	15	25,00	1	6,30	10	11,90
	antrum	12	30,00	17	28,33	7	43,80	22	26,19
	pilor	6	15,00	0	0,00	1	6,30	0	0,00
Histopatoloji	adenokarsinom	28	70,00	35	58,33	10	62,50	69	82,14
	taşlıyüzük	10	27,50	19	31,67	5	31,33	7	8,33
	müsinöz	1	2,50	5	8,33	1	6,33	5	5,95
	taşlı ve müsinöz	1	0	1	1,67	0	0	3	3,57

n:sayı; %:yüzde

4.3. Rezektable Hastalara Ait Değerlendirmeler

4.3.1. Rezektable Hastalarda Ameliyat Şeklinin Değerlendirilmesi

Rezektable hastalarda NAT alanların 18'ine (%21,43) distal, 66 (%78,57) total gastrektomi; NAT almayanların ise 17sine (%28.35) distal gastrektomi 43'üne (%71,67) total gastrektomi yapılmıştır. Ameliyat şekli ile NAT alma durumu arasında anlamlı farklılık görülmedi. (p>0,05) (Tablo 2)

Tablo 3. Ameliyat şeklinin değerlendirilmesi

		Neoadjuvan tedavi				p
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
Ameliyat şekli	Distal Gastrektomi	17	28,33	18	21,43	0,341
	Total Gastrektomi	43	71,67	66	78,57	

n:sayı; %:yüzde; p: istatistiksel önem düzeyi (%5)

4.3.2. Rezektable Hastalarda T ve N evresinin Değerlendirilmesi

T evresine göre rezektable hastalardan NAT alan 21 hasta (%25.0) T0, 8 hasta (%9,52) T1, 8 hasta (%9,52) T2, 26 hasta (%30,95) T3, 21 hasta (%25,0) T4 olarak tespit edildi. N evresine göre ise 54 hasta (%64,29) N0, 17 hasta (%20,21) N1, 6 hasta (% 7,14) N2, 7 hasta (%8,33) N3 evre olarak bulunmuştur. NAT almayan 2 hasta (%3,33) T1, 5 hasta (%8,33) T2, 11 hasta (%18,33) T3, 42 hasta (%70,0) T4 evresinde tespit edilmiş olup T0 evresinde hasta tespit edilmemiştir. N evresine göre ise 9 hasta (%15,0) N0, 16 hasta (%26,67) N1, 7 hasta (%11,67) N2, 28 hasta (%46,67) N3 evresinde bulundu. T ve N evreleri ile NAT alma durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi. (p<0,05) (Tablo 3)

Tablo 4. NAT alıp almama durumuna göre histopatolojik T ve N evrelerinin değerlendirilmesi

		Neoadjuvan tedavi				p
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
T Evre	T0	0	0,00	21	25,00	**<0,001**
	T1	2	3,33	8	9,52	
	T2	5	8,33	8	9,52	
	T3	11	18,33	26	30,95	
	T4	42	70,00	21	25,00	
N evre	N0	9	15,00	54	64,29	**<0,001**
	N1	16	26,67	17	20,24	
	N2	7	11,67	6	7,14	
	N3	28	46,67	7	8,33	

n:sayı; %:yüzde; p: istatistiksel önem düzeyi (%5)

4.3.3. Rezektable Hastalarda Diferansiyasyonun Değerlendirilmesi

Rezektable hastalardan NAT alanların 15'i (%17,86) az diferansiye, 44'ü (%52,38) orta derecede difenrasiye, 25'i (%29,76) iyi diferansiye olup; NAT almayanların 22'si (%36,67) az diferansiye, 37'si (% 61,67) orta derecede diferansiye, 1 tanesi (%1,67) iyi diferansiye tespit edilmiştir. Diferansiyasyon ile NAT alma durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi. (p<0,05) (Tablo 4)

Tablo 5. NAT alıp almama durumuna göre diferansiyasyonun değerlendirilmesi

		Neoadjuvan tedavi				p
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
Diferansiyasyon	Az diferansiye	22	36,67	15	17,86	**<0,001**
	Orta diferansiye	37	61,67	44	52,38	
	İyi diferansiye	1	1,67	25	29,76	

n:sayı; %:yüzde; p: istatistiksel önem düzeyi (%5)

4.3.4. Lenfovasküler ve Perinöral İnvazyonun Değerlendirilmesi

Rezektable hastalardan NAT alan 44 hastada (%52,38) lenfovaskülerinvazyon yok iken 40 hastada (%47,62) lenfovaskülerinvazyon vardır. 48 hastada (%57,14) perinöralinvazyon yok iken 36 hastada (%42,86) perinöralinvazyon vardır. NA almayan hasta sayısı 5 (%8,33) iken olan hasta sayısı 55'tir (%91,67). Lenfovaskülerinvazyon ve perinöralinvazyon ile NAT alma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi. (p<0,05) (Tablo 5)

Tablo 6. NAT alıp almama durumuna göre lenfovasküler ve perinöral invazyonun değerlendirilmesi

		Neoadjuvan tedavi				p
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
Lenfovaskülerinvazyon	Yok	5	8,33	44	52,38	**<0,001**
	Var	55	91,67	40	47,62	
Perinöralinvazyon	Yok	5	8,33	48	57,14	**<0,001**
	Var	55	91,67	36	42,86	

n:sayı; %:yüzde; p: istatistiksel önem düzeyi (%5)

4.3.5. Metastaz ve Nüksün Değerlendirilmesi

Rezektable hastalarda NAT alan grupta 74'ünde (%88,10) metastaz tespit edilmezken 10'unda (%11.90) metastaz tespit edilmiştir. 72 hastada ise (%92,86) nüks tespit edilmezken 6 hastada (%7,14) nüks tespit edilmiştir. NAT almayan grupta ise 40 hastada (%66,67) metastaz yokken, 20 hastada (%33,33) metastaz tespit edilmiştir. 51 hastada ise (%85,0) nüks yokken, 9 hastada (%15,0) nüks tespit edilmiştir. Metastaz ile NAT alma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenirken ($p<0,05$) nüks ile NAT alma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. ($p>0,05$) (Tablo 6)

Tablo 7. NAT alıp almama durumuna göre metastaz ve nüksün değerlendirilmesi

		Neoadjuvan tedavi				p
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
Metastaz	Yok	40	66,67	74	88,10	**0,002**
	Var	20	33,33	10	11,90	
Nüks	Yok	51	85,00	78	92,86	0,128
	Var	9	15,00	6	7,14	

n:sayı; %:yüzde; p: istatistiksel önem düzeyi (%5)

4.3.6. Komplikasyonların değerlendirilmesi

Rezektable hastalarda NAT alanlarının 65'inde (%77,38), almayanların ise 40'ında (%66,67) komplikasyon izlenmemiştir. CD1 tipi komplikasyon NAT alanlarda görülmezken, almayan grupta 1 (%1,67) hastada görülmüştür. CD2 tipi komplikasyon NAT alan grupta 5 (%5,95) hastada, almayan grupta 12 (%20) hastada görülmüştür. NAT alan hastalarda CD3A tipi komplikasyon 1 (% 1,19) hastada, CD3B tipi 11 (%13,10) hastada görülürken NAT almayan grupta CD3A ve CD3B tipi komplikasyon 3'er (%5) hastada görülmüştür. CD4 tipi komplikasyon ise NAT alanlarda 2 (%2,38) hastada, almayanlarda 1 (%1,67) hastada görülmüştür. Rezektable hastalarda komplikasyonlarda NAT alma durumuna istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi. ($p<0,05$) (Tablo 7)

Tablo 8. Komplikasyonların değerlendirilmesi

		Neoadjuvan tedavi				p
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
Komplikasyon (CD: Clavien Dindo[107])	Yok	40	66,67	65	77,38	**0,034**
	CD1	1	1,67	0	0,00	
	CD2	12	20,00	5	5,95	
	CD3A	3	5,00	1	1,19	
	CD3B	3	5,00	11	13,10	
	CD4	1	1,67	2	2,38	

n:sayı; %:yüzde; p: istatistiksel önem düzeyi (%5)

4.3.8. Lenf Nodlarının Değerlendirilmesi

Rezektable hastalarda NAT alanlarda çıkarılan, metastatik, reaktif lenf nodlarının ortalama değerleri sırasıyla 29,35±12,07; 2,11±4,31 27,12±12,33 idi. Yatış süreleri ise ortalama 11,74±2,14'dur. (Tablo 8)

Tablo 9. Rezektable hastalara ait lenf nodu sayısının NAT alıp almama durumuna göre değerlendirilmesi

	Neoadjuvan Tedavi				p
	Yok		Var		
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Çıkarılan LNS	36,62	16,16	29,35	12,07	**0,010**
Metastatik LNS	9,33	10,23	2,11	4,31	**<0,001**
Reaktif LNS	27,28	16,57	27,12	12,33	0,946

LNS: lenf nodu sayısı, SS: standart sapma, p: istatistiksel önem düzeyi (%5)

4.3.9. Rezektable hastalarda Sağkalımın değerlendirilmesi

Rezektable hastalardan NAT alan ve almayan hastaların sırasıyla genel sağkalım oranları bir yıllık takipte %89,29 (n=75) ve %86,67 (n=52), iki yıllık takipte

% 79,76 (n=67) ve % 61,67 (n=37), üç yıllık takipte %69,05 (n=58) ve %46,67 (n=28) olarak bulundu.

Hastalık sağkalım oranları ise sırasıyla bir yıllık takipte %86,90 (n=73) ve %76,67 (n=46), iki yıllık takipte % 77,38 (n=65) ve % 48,33 (n=29), üç yıllık takipte % 67,86 (n=57) ve %35 (n=21) olarak bulundu.

Hastaların NAT alma durumlarına göre genel ve hastalıksız sağkalımı değerlendirildiğinde NAT alan hastaların almayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde uzun süre hayatta kaldığı görüldü. (p<0,001) (Tablo 9)

Tablo 10. NAT alıp almama durumuna göre sağkalımın değerlendirilmesi

		Neoadjuvan Tedavi				p
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
Beş yıllık sağkalım	Var	18	30,00	54	64,29	**<0,001**
	Yok	42	70,00	30	35,71	
Bir yıllık sağkalım	Yok	8	13,33	9	10,71	0,631
	Var	52	86,67	75	89,29	
İki yıllık sağkalım	Yok	23	38,33	17	20,24	**0,017**
	Var	37	61,67	67	79,76	
Üç yıllık sağkalım	Yok	32	53,33	26	30,95	**0,007**
	Var	28	46,67	58	69,05	
Bir yıllık hastalıksız sağkalım	Yok	14	23,33	11	13,10	0,110
	Var	46	76,67	73	86,90	
İki yıllık hastalıksız sağkalım	Yok	31	51,67	19	22,62	**<0,001**
	Var	29	48,33	65	77,38	
Üç yıllık hastalıksız sağkalım	Yok	39	65,00	27	32,14	**<0,001**
	Var	21	35,00	57	67,86	

n:sayı; %:yüzde; p: istatistiksel önem düzeyi (%5)

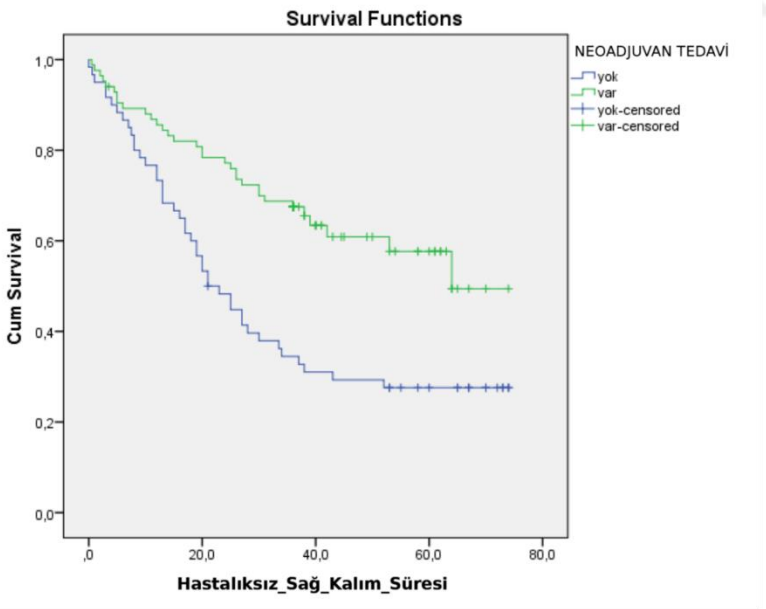
NAT alan ve almayan grup arasında zaman içerisindeki hastalıksız sağkalımı karşılaştırmak için regresyon testleri ve Kaplan Meier analizleri kullanılarak istatiksel analizler yapıldı. Kaplan Meier analiz grafiklerinde süre olarak ay parametresi

kullanıldı. Analiz sonucunda p<0,05 olduğundan zaman içerisinde hastalıksız sağkalım açısından iki grup arasında anlamlı farklılık vardır ve NAT alan grubun hastalıksız sağkalım süresi daha iyiydi. (Tablo 10)

Tablo 11. NAT alan ve almayan grup arasında hastalıksız sağkalımın Log Rank analizi ile değerlendirilmesi

Neoadjuvan Tedavi	Ortalama	Standart Sapma	95% Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır
Yok	33,33	3,52	26,434	40,232
Var	51,24	3,18	45,012	57,481
Total	43,88	2,46	39,056	48,704

Genel Karşılaştırma		
	Chi-square	p
Log Rank (Mantel-Cox)	14,028	**,000**
Breslow (Generalized Wilcoxon)	14,104	**,000**
Tarone-Ware	14,681	**,000**



Şekil 7. Kaplan Meier analizine göre iki grup arasındaki hastalıksız sağkalım grafiğinin aylara göre değişimi.

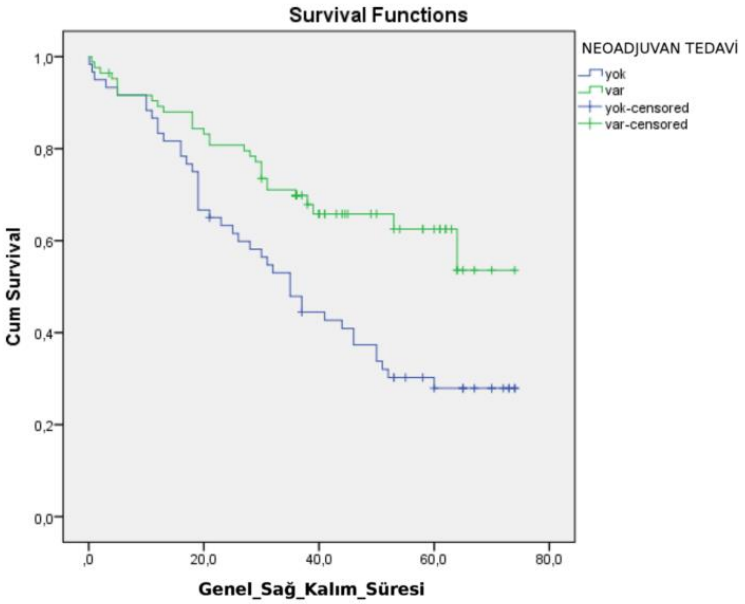
NAT alan ve almayan grup arasında zaman içerisinde ki genel sağkalımı karşılaştırmak için regresyon testleri ve kaplan meier analizleri kullanılarak istatiksel

analizler yapıldı. Analiz sonucunda p<0,05 olduğundan zaman içerisinde genel sağkalım açısından iki grup arasında farklılık vardı ve NAT alan grubun genel sağkalım süresi daha iyiydi.

Tablo 12. NAT alan ve almayan grup arasında genel sağkalımın Log-Rank analizi ile değerlendirilmesi

Neoadjuvan Tedavi	Ortalama	Standart Sapma	95% Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır
Yok	39,556	3,303	33,082	46,029
Var	54,068	3,028	48,134	60,003
Total	47,310	2,300	42,802	51,819

Genel Karşılaştırma		
	Chi-square	p
Log Rank (Mantel-Cox)	10,677	**,001**
Breslow (Generalized Wilcoxon)	8,612	**,003**
Tarone-Ware	9,805	**,002**



Şekil 8. Kaplan Meier analizine göre iki grup arasındaki genel sağkalımın aylara göre değişimi.

NAT alan ve almayan grup arasında hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım üzerine etkili faktörleri belirlemek için cox-regresyon analizleri yapıldı. Yaşam süresi bağımlı değişken olarak alınırken; tümörün lokalizasyonu, tümörün patolojik tipi,

diferansiyasyon derecesi, çıkarılan toplam lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodu sayısı, lenfovasküler ve perinöral invazyon ve yatış süresi bağımsız değişken olarak alındı.

Tablo 13. Genel ve hastalıksız sağkalımı etkileyen parametreler cox-regresyon analizi sonuçları

	Genel Sağkalım					Hastalıksız sağkalım				
	B	SH	Wald	p	Exp(B)	B	SH	Wald	p	Exp(B)
Endoskopi			,465	,792				,263	,877	
Kardia	-,177	,294	,364	,547	,837	-,048	,284	,029	,865	,953
Kardia Dışı	-,214	,373	,331	,565	,807	-,188	,374	,254	,614	,828
Patoloji			2,948	,400				3,466	,325	
Adenokarsinom	-,029	,755	,001	,969	,971	-,545	,639	,726	,394	,580
Taşlı Yüzük Hücreli	-,547	,824	,440	,507	,579	-,928	,710	1,710	,191	,395
Müsinöz	,335	,864	,150	,699	1,397	-,073	,749	,009	,922	,930
Diferansiyasyon			3,109	,211				1,752	,416	
Az	-,353	,568	,386	,534	,703	,011	,526	,000	,983	1,011
Orta- İyi	,196	,540	,132	,717	1,216	,379	,506	,561	,454	1,461
Toplam LNS	,017	,013	1,687	,194	1,017	,032	,015	4,583	**,032**	1,033
Metastatik LNS	-,033	,014	5,317	**,021**	,968	-,051	,016	10,200	**,001**	,950
Yatış Süresi	,001	,059	,001	,981	1,001	-,020	,057	,116	,733	,981
Lenfovasküler İnvazyon	-1,371	,559	6,020	**,014**	,254	-1,301	,536	5,891	**,015**	,272
Perinöral İnvazyon	,047	,509	,009	,926	1,048	,151	,482	,098	,754	1,163

B: lojistik regresyon katsayısı; SE: standart hata; Exp (B): olasılık oranı;LNS: lenf nodu sayısı; p: istatistiksel önem düzeyi (%5)

Metastatik lenf nodu sayısı ve lenfovasküler invazyon genel sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkilidir. ($p<0,05$) Çıkarılan toplam lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodu sayısı ve lenfovasküler invazyon hastalıksız sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkilidir. ($p<0,05$)

5. TARTIŞMA

Mide kanseri insidansı azalmakla birlikte farklı bölge ve etnik gruplar arasında değişkenlik göstermektedir. Görülme sıklığı yaşla birlikte artmakta olup 7.dekad ve sonrası dönemde en yüksek değerlere ulaşmaktadır. İlk 3 dekadda ise mide kanseri nadir olarak görülür.[108] Cinsiyet dağılımına bakıldığında ise tüm dünyada erkeklerde kadınlara oranla yaklaşık 2 kat daha fazla görülmektedir. Bizim çalışmamızdaki hastaların yaş ortalamaları da literatürle uyumlu olarak 60 yaş üzerinde ve çoğunlukla erkek hastalardan oluşmaktaydı. (Tablo 1)

Mide kanseri son dönemdeki gelişmelere rağmen tüm dünya için önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Mide kanserinin bilinen hala en etkili tek küratif tedavisi R0 rezeksiyonun sağlandığı radikal gastrektomidir. Mide kanserinde rezeksiyona rağmen lokal nüks ve uzak metastazın yüksek olması ve kısa sağkalım süreleri nedeniyle ek tedavilerin kullanılması zorunlu hale gelmiştir. Özellikle evre 3B ve evre 4 gibi ileri evre mide kanserlerinde R0 rezeksiyon pek mümkün değildir. Bu kötü prognoz nedeni ile ileri evre mide kanserlerinde NAT'ın kullanılması önerilmiştir.[82,88] Zaman içerisinde yapılan klinik araştırmalar ve kanıta dayalı çalışmalar sonucunda preoperatif evreleme sonrası neoadjuvan tedavi bazı merkezlerde lokal ileri evre mide kanseri için standart tedavi haline gelmiştir.[109,110,111] Mide kanserinde kullanılan NAT'ın hastalığın evresine göre farklı yönleri vardır. Bunlar tümörü küçülterek küratif rezeksiyon olasılığını artırmak, lokal nüks ve metastazları önleyerek sağkalımı uzatmaktır.[109,112,113,114] NAT'da endişe duyulan konular ise rezeke edilebilir vakalarda cerrahi rezeksiyonu geciktirdiği için hastalığın ilerlemesine bağlı potansiyel rezektabilitenin değişmesi ve hangi hasta alt grubunda daha fazla pozitif avantaja sahip olduğunun tespit edilememesidir.[109,115,116] Bu çalışmada, lokal ileri mide adenokarsinomlu hastalarda NAT'ın tümör rezektabilitesi, genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerine etkisini değerlendirdik.

Mide kanserinde NAT uygulaması ilk olarak Wilke ve ark.[10] tarafından 1989 yılında ortaya konmuştur. Tüm dünyada yapılan çeşitli çalışmalardaki ortak görüş NAT ile ileri evre mide kanserinde R0 rezeksiyona izin verecek şekilde kanser evresinde gerileme sağladığıdır.[117] Ancak genel sağkalım üzerindeki etkisi hakkında

değişik çalışma sonuçları elde edilmiştir. Literatürde NAT'ın sağkalımı artırdığı yönünde birçok çalışma mevcut iken[118,119] genel sağkalımı[25,117] ve hastalıksız sağkalımı[8] etkilemediğini belirten çalışmalar da mevcuttur.

Del Rio ve ark.tarafında yapılan bir çalışmada NATnin tümör evresini azaltabileceği ve R0 rezeksiyonu artırabileceği gösterilmiştir.(18) Basi ve ark. tarafından yapılan randomize çift kör kontrollü çalışmada ise NAT alan grubun R0 rezeksiyon oranlarının daha iyi olduğu fakat orta vadeli sağkalımın her iki grupta benzer olduğu gösterilmiştir. Sağkalım yararının gösterilemediği diğer bir çalışma olan EORTC 40954 çalışmasında NAT kolunda R0 rezeksiyon oranları yüksek bulunurken sağkalım etkilenmemiştir.[101] Başka bir çalışmada ise NAT uygulanmış mide kanseri hastalarında evre gerilemesi sağlanmış ve rezektabilite artmış ancak genel sağkalım süresinin etkilenmediği bildirilmiştir.[117]

Yukarıda bahsedilen çalışmalara rağmen özellikle son yıllarda mide kanserinde ufuk açan çalışmalar NAT'ın sağkalım üzerine olumlu etkilerini göstermiştir. Bunlardan biri olan MAGIC çalışması ise mide kanserinde tedaviyi değiştirebilecek sonuçları göstermiştir. Perioperatif ECF protokolü ile standart cerrahinin karşılaştırıldığı bu çalışmada NAT grubunda 5 yıllık sağkalımda önemli artış olduğu rapor edilmiştir.[100] Ychou ve ark.[102]'nın yaptıkları FNLCC-FFCD çalışmasında perioperatif cisplatin-fluourasil protokolü ile rezektabilitede, hastalıksız ve genel sağkalımda önemli artış gözlenmiştir. Tedavi rutinini değiştirecek bir çalışma ise FLOT4 çalışmasıdır. MAGİC rejimi ile FLOT protokolü karşılaştırılmış ve 5 yıllık genel sağkalımda artışa neden olduğu tespit edilmiştir.[103] Bunula birlikte Ming-Gao ve ark.[119] bir çalışmada NAT aldıktan sonra cerrahi tedavi uygulanan T4 evre mide kanseri hastalarında NAT'ın evre gerilemesi sağladığını ve genel sağkalım üzerine olumlu etkileri olduğunu bildirmiştir. Patel ve ark.[109] mide kanserinde NAT üzerine 12 çalışmayı değerlendirmiştir. Yaptıkları analizlere göre NAT alan hastalar, kontrol grubuna kıyasla genel sağkalımda marjinal bir iyileşme gösterdi. Bu 12 çalışmadan 3'ü kontrol grubu ile karşılaştırıldığında NAT alan grupta 3 yıllık hastalıksız sağkalımda daha yüksektir. Yine bu çalışma gösterdi ki kontrol grubu ile karşılaştırıldığında NAT alan grupta rezektabilite ve evre gerilemesi oranları daha yüksekti.

Sun ve ark.[96] 2010 yılında yayınladıkları bir çalışmada rezektable olmayan lokal ileri evre mide kanserli toplam 49 hastaya Docetaxel + Kapesitabin + Cisplatin kombinasyonlu neoadjuvan kemoterapi tedavisi uygulamış ve etkinliğini değerlendirmişler ve sonuçta toplam 49 hastanın 31 tanesine (%63) R0 rezeksiyon yapılmıştır. Bu çalışma ile NAT'ın rezektable olmayan mide kanserli hastalarda anlamlı olarak küratif cerrahi tedaviyi mümkün kıldığını göstermektedir.

Çalışmamızda NAT+cerrahi grubun standart cerrahi grubuna kıyasla daha yüksek rezektabilite oranına sahip olduğu görüldü ve istatiksel olarak anlamlı idi. (Sırasıyla %84'e karşı %60, p<0.05) NAT+cerrahi grubundaki 16 hastaya karşı standart cerrahi grubunda 40 hasta nonrezektable olarak değerlendirildi. Çalışmamızda her iki grup arasında 1 yıllık genel sağkalımda istatistiksel olarak fark görülmedi. Bununla birlikte NAT+cerrahi grubun, standart cerrahi grubuna kıyasla 2 yıllık, 3 yıllık ve 5 yıllık genel sağkalım oranının daha yüksek olduğu ve istatiksel olarak anlamlı oldu görüldü. (Sırasıyla %79,76'ya karşı %61,67 p=0,017; %69,05'e karşı %46,67 p=0.007; %64,29'a karşı %30 p<0.001). Hastalıksız sağkalım değerlerine bakıldığında 1 yıllık hastalıksız sağkalım her iki grup için istatiksel olarak benzerdi. Bununla birlikte NAT+cerrahi grubunda, standart cerrahi grubuna kıyasla 2 yıllık ve 3 yıllık hastalıksız sağkalım oranları istatiksel olarak anlamlı yüksekti. (Sırasıyla %77,38'e karşı %48,33 p<0.001; %67,86'ya karşı %35 p<0.001). Çalışmamızda yapılan regresyon testleri ve Kaplan Meier analizleri NAT'ın zaman içerisinde genel sağkalım ve hastalıksız sağkalımı iyileştirdiğini göstermiştir. Ayrıca çalışmamızda NAT+cerrahi grubundaki hastalarda T evresine göre T0 evresine gerileyen 21 hasta vardı. Bu gruptaki tam yanıt oranı %25 olarak görüldü. Fakat NAT'ın hangi hasta alt gruplarında daha etkili olduğunu tespit etmek için ileri araştırmalara gerek vardır.

Mide kanseri için en önemli prognostik faktörler tümörün invazyon derinliği, lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz varlığıdır. Ayrıca lenf nodu disseksiyonun da yeterli düzeyde yapılması da önemli bir prognostik faktör olarak gösterilmektedir. Literatürde yer alan bir çalışmada NAT alan ve almayan hasta grupları arasında invazyon derinliği, metastaz varlığı ve çıkarılan ve metastatik lenf nodları arasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir.[117] Daha önce yapılmış çalışmalarda ise [120,121,122,123,124] lenfovasküler ve perinöral invazyonun, metastaz ve nüksün kötü

prognoz ve düşük sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Son yapılan çalışmalar da bunu destekler nitelikte olup; vasküler metastaz varlığı ile lenf nodu ve karaciğer metastazı arasındaki ilişki, perinöral invazyon varlığı ile prognoz ve rekürrens hastalık arasındaki ilişki gösterilmiştir. Fakat vasküler metastaz ve perinöral invazyonun bağımsız risk faktörü olduğu konusu halen tartışmalıdır.[125,126] AJCC' ye göre lenf nodu metastazında sayı ve seviyenin prognoz üzerindeki en büyük faktör olduğu, genellikle başvuru sırasında rezektable hastaların yüzde 50'sinde zaten lenf nodu metastazının olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızdaki hastaların NAT+cerrahi grubunun, standart cerrahi grubuna kıyasla daha az lenfovasküler ve perinöral invazyona sahip olduğu görüldü ve aralarında istatiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu. (sırasıyla %47.62'ye karşı %91.67 p<0.001; %42.86'ya karşı %91,67 p<0.001) Çalışmamızda çıkarılan toplam lenf nodu ve metastatik lenf nodu sayısının NAT+cerrahi grubunda, standart cerrahi grubuna kıyasla daha az olduğu görüldü ve istatiksel olarak anlamlı idi. (sırasıyla 29.35±12.07'e karşı 36,62±16,16 p<0,010; 2,11±4,31'e karşı 9,33±10,23 p<0,001) R0 rezeksiyon yapılan 2000 den fazla hastanın takip edildiği bir çalışmada hastalığın rekürrens oranı %30 olarak bulunmuştur.[127] Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak NAT almayan grupta metastaz ve nüksün daha fazla olduğu görüldü. NAT+cerrahi grubunda metastaz oranı (%11.90), standart cerrahi gruba göre istatiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Ayrıca çalışmamızda yapılan regresyon analizlerine bakıldığında metastatik lenf nodu sayısı ve lenfovasküler invazyonun genel sağkalımla ilişkili olduğu; çıkarılan toplam lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodu sayısı ve lenfovasküler invazyonun da yine hastalıksız sağkalımla ilişkili olduğu gösterildi. Çalışmamızdaki tüm bu bulgular ve bulguların literatür ile uyumluluğu göz önüne alındığında, NAT'ın tümörün rezektabilite oranını artırarak, evre gerilemesine (T ve N) neden olarak, uzak metastaz riskini azaltarak sağkalımı iyileştirdiği gösterildi.[128]

Çalışmamızda yer alan rezektable hastaların yarıdan fazlası orta diferansiye, % 25.69'u ise az diferansiye bulundu. Az sayıda hasta ise iyi diferansiye olarak belirlendi. (Tablo 7, 12) (Şekil 9) Rezektable hastaların 63'ü T4 evrede, 37'si T3 evrede tespit edildi. Yine hastaların 63'ü N0 evrede iken, N1 (n=33) ve N3 (n=35) evrede yakın sayıda, N2 evre de ise daha az sayıda (n=13) hasta tespit edildi. Çalışmamızda T3 evreye kadar, N0 ve N1 evrelerindeki rezektable hastalar NAT alan

grupta çoğunlukta iken ileri evredeki hastalar NAT almayan grupta çoğunlukta idi. (Tablo 7, 11)(Şekil 8) Literatürde NAT'ın evre değişimi üzerine etkisini değerlendiren ve evre gerilemesi yaptığını bildiren pek çok araştırma mevcuttur.[109,117,119,128]

Biffi ve ark.[129] 2010 yılında yayınlanan çalışmalarında NAT alan ve adjuvan TCF (Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorourasil) alan hasta grupları arasında cerrahi tedavi sonrası erken dönem sonuçları değerlendirmiş, sonuçta gruplar arasında cerrahi tedavi sonrası erken dönem morbidite ve mortalite oranları açısından anlamlı istatistiksel bir fark saptamamışlardır. Yine başka bir çalışmada NAT alan ve almayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir.[117] Bizim çalışmamızda da hastaların çoğunluğunda komplikasyon yok iken (%72.92), en yüksek komplikasyonların CD2 ve CD3B tipinde olduğu görüldü. (Tablo 7, 17) Cerrahi sonrası komplikasyonların NAT alan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu görüldü. (Tablo 7, 17)

Tüm bu bulgularla birlikte çalışmamızda, hasta sayısının az olması ve retrospektif bir çalışma olması, evre gerilemesinde alt gruplara etkisinin tespit edilememesi gibi limitasyonlar söz konusudur. Daha kapsamlı sonuçlar için daha fazla sayıda hasta ile yapılan ileri klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Mide kanserinin bilinen en etkili ve tek küratif tedavisi R0 rezeksiyon yani radikal gastrektomidir. Özellikle evre 3B ve evre 4 gibi ileri evre mide kanserlerinde R0 rezeksiyon pek mümkün olamamaktadır. Bu hastalarda NAT ile rezektabiliteyi artırmak mümkündür.

- NAT, ileri evre mide kanserinde rezektabiliteyi artırmakta, evre gerilemesi (T ve N) sağlamakta ve uzak metastaz riskini azaltarak radikal gastrektomiye imkan sağlamaktadır. Bu çalışmamızın birincil ve en önemli sonucudur.
- Rezektable hastalarda lenfovasküler ve perinöral invazyon, metastaz, nüks, yatış süresi NAT ile azalmakta iken genel ve hastalıksız sağkalım artmaktadır.
- Mide kanseri erkek ve 60 yaş üstü hastalarda daha sık görülür.
- Hasta nonrezektable dahi olsa NAT yatış süresini azaltmaktadır.
- NAT, rezektable hastalarda çıkarılan ve metastatik lenf nodu sayısını azaltmaktadır.
- NAT, postoperatif komplikasyonları azaltmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Lawrence W, Menck HR, Steele GD Jr WD. The National Cancer Data Base report on gastric cancer. *Cancer*. 1995;75:1734-1744.
2. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. *Lancet*. 2020;396(10251):635-648. doi:10.1016/S0140-6736(20)31288-5
3. Göçmen E, Kocaoğlu H. Mide Kanseri Epidemiyolojisi. *Turkiye Klin J Surg*. 2000;5(4):161-162.
4. Lagergren F, Xie SH, Mattsson F, Lagergren J. Updated incidence trends in cardia and non-cardia gastric adenocarcinoma in Sweden. *Acta Oncol (Madr)*. 2018;57(9):1173-1178. doi:10.1080/0284186X.2018.1457797
5. Brown LM, Devesa SS. Epidemiologic trends in esophageal and gastric cancer in the United States. *Surg Oncol Clin N Am*. 2002;11(2):235-256. doi:10.1016/S1055-3207(02)00002-9
6. Jeon J, Luebeck EG, Moolgavkar SH. Age effects and temporal trends in adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia (United States). *Cancer Causes Control*. 2006;17(7):971-981. doi:10.1007/S10552-006-0037-3
7. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005;55(2):74-108. doi:10.3322/CANJCLIN.55.2.74
8. Tanal M. *Mide Kanseri Hastalarinda Neoadjuvan Kemoterapi¨ Ve Cerrahi¨ Tedavi Etkinliğinin Değerlendirilmesinde Etkili Prediktif Faktörler*. 2021.
9. Sano T, Katai H, Sasako M, Maruyama K. One thousand consecutive gastrectomies without operative mortality. *Br J Surg*. 2002;89:123.
10. Wilke H, Preusser P, Fink U, et al. Preoperative chemotherapy in locally advanced and nonresectable gastric cancer: a phase II study with etoposide, doxorubicin, and cisplatin. *J Clin Oncol*. 1989;7(9):1318-1326. doi:10.1200/JCO.1989.7.9.1318
11. Moore KL, Persaud TVN, Yıldırım M, Okar I, Dalçık H. *Klinik Yönleri Ile Insan Embriyolojisi*. Nobel Tıp Kitabevleri; 2002.
12. Şeftalioğlu A. Genel&Özel İnsan Embriyolojisi. Tıp Teknik Yayıncılık.
13. Moore KL, Persaud TVN. *Embriyoloji ve Doğum Defektlerinin Temelleri.* 7th ed. (S. Müftüoğlu, P. Atilla, F. Kaymaz, eds.). Güneş Tıp Kitabevleri; 2009.

14. Schoenwolf GC, Bleyl SB, Brauer PR, Francis-West PH. *Larsen's Human Embryology*. Elsevier Inc; 2015.
15. Sadler T. *Langman's Medical Embryology.* Vol 4. 11th ed. /. Lippincott William & Wilkins; 2010.
16. Kayalı H, Şatıroğlu G, Taşyürekli M. *İnsan Embriyolojisi*. 7th ed. Alfa Basım Yayım Dağıtım; 1992.
17. Goldstein I, Tamir A, Weisman A, Jakobi P, Copel JA. Growth of the fetal gall bladder in normal pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1994;4(4):289-293. doi:10.1046/j.1469-0705.1994.04040289.x
18. Kelly EJ, Newell SJ. Gastric ontogeny: clinical implications. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1994;71(2):F136. doi:10.1136/FN.71.2.F136
19. Chimmalgi M, Sant S M. Study of fetal stomach under light microscope . *I Anat Soc Ind*. 2005;54:7-12.
20. Carslon BM. *Human Embryology and Developmental Biology - 6th Edition*. 4th ed. Mosby Elsevier; 2009. Accessed August 13, 2022. https://www.elsevier.com/books/human-embryology-and-developmental-biology/carlson/978-0-323-52375-2
21. Toømmerås K, Cabero JL, Mårdh S. Expression of extracellular matrix proteins in the fetal rat gastric mucosa. *Anat Embryol (Berl)*. 2000;201(3):149-156. doi:10.1007/PL00008236
22. Eşrefoğlu M. *Özel Histoloji*. 2nd ed. İstanbul Tıp Kitabevi; 2016.
23. Ross MH, Pawlina W. *Histology: A Text and Atlas*. 6th ed. Lippincott Williams and Wilkins; 2011.
24. Eşrefoğlu M, Taşlıdere E, Cetin A. Development of the Esophagus and Stomach. *Bezmialem Sci*. Published online February 22, 2018:175-182. doi:10.14235/BS.2017.811
25. Çetin Ş. *Neoadjuvan Tedavi Sonrası Opere Edilen Mide Kanseri Hastalarında Tümör Yanıtını Etkileyen Faktörler; Tek Merkez Deneyimi*. 2021.
26. Dirim AB. *Lokal Ileri Mide Kanseri Nedeniyle Perioperatif FLOT Rejimi Kemoterapi Alan Hastalarımızın Cerrahi Sonuçlarının Analizi*. 2021.
27. Cambaztepe F. *Küratif Amaçla AmeEliyatEdilenMideKanserli Hastalar a Sağkalima EKi Eden Faktörler*. 2017.

28. Brenner H, Rothenbacher D, Arndt V. Epidemiology of stomach cancer. *Methods Mol Biol*. 2009;472:467-477. doi:10.1007/978-1-60327-492-0_23/COVER
29. Mukaisho KI, Nakayama T, Hagiwara T, Hattori T, Sugihara H. Two distinct etiologies of gastric cardia adenocarcinoma: interactions among pH, Helicobacter pylori, and bile acids. *Front Microbiol*. 2015;6:11. doi:10.3389/FMICB.2015.00412
30. Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: Global trends, risk factors and prevention. *Prz Gastroenterol*. 2019;14(1):26-38. doi:https://doi.org/10.5114/pg.2018.80001
31. Chon HJ, Hyung WJ, Kim C, et al. Differential Prognostic Implications of Gastric Signet Ring Cell Carcinoma: Stage Adjusted Analysis From a Single High-volume Center in Asia. *Ann Surg*. 2017;265(5):946-953. doi:10.1097/SLA.0000000000001793
32. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric Cancer: Descriptive Epidemiology, Risk Factors, Screening, and Prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(5):700. doi:10.1158/1055-9965.EPI-13-1057
33. Boland CR, Yurgelun MB. Historical Perspective on Familial Gastric Cancer. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2017;3(2):192-200. doi:10.1016/J.JCMGH.2016.12.003
34. Li J, Woods SL, Healey S, et al. Point Mutations in Exon 1B of APC Reveal Gastric Adenocarcinoma and Proximal Polyposis of the Stomach as a Familial Adenomatous Polyposis Variant. *Am J Hum Genet*. 2016;98(5):830. doi:10.1016/J.AJHG.2016.03.001
35. Balakrishnan M, George R, Sharma A, Graham DY. Changing Trends in Stomach Cancer Throughout the World. *Curr Gastroenterol Rep*. 2017;19(8):36. doi:10.1007/S11894-017-0575-8
36. Ahmed N. 23 years of the discovery of Helicobacter pylori: is the debate over? *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2005;4. doi:10.1186/1476-0711-4-17
37. Cancer Research UK. Accessed August 14, 2022. https://www.cancerresearchuk.org/

38. Graham DY. Helicobacter pylori update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits. *Gastroenterology*. 2015;148(4):719-731.e3. doi:10.1053/J.GASTRO.2015.01.040
39. Peng YC, Huang LR, Lin CL, et al. Association between proton pump inhibitors use and risk of gastric cancer in patients with GERD. *Gut*. 2019;68(2):374-376. doi:10.1136/GUTJNL-2018-316057
40. Hansson LE, Nyrén O, Hsing AW, et al. The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. *N Engl J Med*. 1996;335(4):242-249. doi:10.1056/NEJM199607253350404
41. Molloy RM, Sonnenberg A. Relation between gastric cancer and previous peptic ulcer disease. *Gut*. 1997;40(2):247. doi:10.1136/GUT.40.2.247
42. Take S, Mizuno M, Ishiki K, et al. The effect of eradicating helicobacter pylori on the development of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(5):1037-1042. doi:10.1111/J.1572-0241.2005.41384.X
43. Wu AH, Tseng CC, Bernstein L. Hiatal hernia, reflux symptoms, body size, and risk of esophageal and gastric adenocarcinoma. *Cancer*. 2003;98(5):940-948. doi:10.1002/CNCR.11568
44. Ye W, Chow WH, Lagergren J, Yin L, Nyrén O. Risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia in patients with gastroesophageal reflux diseases and after antireflux surgery. *Gastroenterology*. 2001;121(6):1286-1293. doi:10.1053/gast.2001.29569
45. Derakhshan MH, Malekzadeh R, Watabe H, et al. Combination of gastric atrophy, reflux symptoms and histological subtype indicates two distinct aetiologies of gastric cardia cancer. *Gut*. 2008;57(3):298-305. doi:10.1136/GUT.2007.137364
46. Abrams JA, Gonsalves L, Neugut AI. Dıvergıng Trends In The Incıdence Of Reflux-Related And Helicobacter Pylori-Related Gastric Cardia Cancer. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47(4):322. doi:10.1097/MCG.0B013E318260177A
47. Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control*. 2008;19(7):689-701. doi:10.1007/S10552-008-9132-Y

48. Sadjadi A, Derakhshan MH, Yazdanbod A, et al. Neglected role of hookah and opium in gastric carcinogenesis: A Cohort Study on risk factors and attributable fractions. *Int J cancer*. 2014;134(1):181. doi:10.1002/IJC.28344
49. Tramacere I, Negri E, Pelucchi C, et al. A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2012;23(1):28-36. doi:10.1093/ANNONC/MDR135
50. Tsugane S, Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. *Gastric Cancer*. 2007;10(2):75-83. doi:10.1007/S10120-007-0420-0
51. Ma K, Baloch Z, He TT, Xia X. Alcohol Consumption and Gastric Cancer Risk: A Meta-Analysis. *Med Sci Monit*. 2017;23:238-246. doi:10.12659/MSM.899423
52. Fortunato L, Rushton L. Stomach cancer and occupational exposure to asbestos: a meta-analysis of occupational cohort studies. *Br J Cancer*. 2015;112(11):1805-1815. doi:10.1038/BJC.2014.599
53. Chang CJ, Tu YK, Chen PC, Yang HY. Talc exposure and risk of stomach cancer: Systematic review and meta-analysis of occupational cohort studies. *J Formos Med Assoc*. 2020;119(4):781-792. doi:10.1016/J.JFMA.2018.07.015
54. Lee W, Ahn YS, Lee S, Song BM, Hong S, Yoon JH. Occupational exposure to crystalline silica and gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Occup Environ Med*. 2016;73(11):794-801. doi:10.1136/OEMED-2016-103552
55. Liu H, Hua Y, Zheng X, et al. Effect of Coffee Consumption on the Risk of Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *PLoS One*. 2015;10(5):e0128501. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0128501
56. Lin XJ, Wang CP, Liu XD, et al. Body mass index and risk of gastric cancer: a meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol*. 2014;44(9):783-791. doi:10.1093/JJCO/HYU082
57. Kuipers EJ. Pernicious Anemia, Atrophic Gastritis, and the Risk of Cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(13):2290-2292. doi:10.1016/J.CGH.2015.07.013
58. Ahn HS, Kim JW, Yoo MW, et al. Clinicopathological features and surgical

outcomes of patients with remnant gastric cancer after a distal gastrectomy. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(6):1632-1639. doi:10.1245/S10434-008-9871-8

59. Komatsu S, Ichikawa D, Okamoto K, et al. Progression of remnant gastric cancer is associated with duration of follow-up following distal gastrectomy. *World J Gastroenterol*. 2012;18(22):2832. doi:10.3748/WJG.V18.I22.2832
60. Takeno S, Hashimoto T, Maki K, et al. Gastric cancer arising from the remnant stomach after distal gastrectomy: A review. *World J Gastroenterol*. 2014;20(38):13734. doi:10.3748/WJG.V20.I38.13734
61. Tersmette AC, Offerhaus GJ, Tersmette KW, et al. Meta-analysis of the risk of gastric stump cancer: detection of high risk patient subsets for stomach cancer after remote partial gastrectomy for benign conditions. *Cancer Res*. 1990;50:6486-6489.
62. Lagergren J, Lindam A, Mason RM. Gastric stump cancer after distal gastrectomy for benign gastric ulcer in a population-based study. *Int J cancer*. 2012;131(6). doi:10.1002/IJC.27614
63. Preston DL, Ron E, Tokuoka S, et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. *Radiat Res*. 2007;168(1):1-64. doi:10.1667/RR0763.1
64. Henderson TO, Oeffinger KC, Whitton J, et al. Secondary gastrointestinal cancer in childhood cancer survivors: A cohort study. *Ann Intern Med*. 2012;156(11):757-766. doi:10.7326/0003-4819-156-11-201206050-00002
65. Morton LM, Dores GM, Curtis RE, et al. Stomach cancer risk after treatment for hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2013;31(27):3369-3377. doi:10.1200/JCO.2013.50.6832
66. Hauptmann M, Fossa SD, Stovall M, et al. Increased stomach cancer risk following radiotherapy for testicular cancer. *Br J Cancer*. 2015;112(1):44. doi:10.1038/BJC.2014.552
67. Boysen T, Mohammadi M, Melbye M, et al. EBV-associated gastric carcinoma in high- and low-incidence areas for nasopharyngeal carcinoma. *Br J Cancer*. 2009;101(3):530. doi:10.1038/SJ.BJC.6605168
68. Murphy G, Pfeiffer R, Camargo MC, Rabkin CS. Meta-analysis shows that prevalence of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer differs based on sex and anatomic location. *Gastroenterology*. 2009;137(3):824-833.

doi:10.1053/J.GASTRO.2009.05.001

69. Singh S, Jha HC. Status of Epstein-Barr Virus Coinfection with Helicobacter pylori in Gastric Cancer. *J Oncol*. 2017;2017. doi:10.1155/2017/3456264
70. Cho J, Kang MS, Kim KM. Epstein-Barr Virus-Associated Gastric Carcinoma and Specific Features of the Accompanying Immune Response. *J Gastric Cancer*. 2016;16(1):1. doi:10.5230/JGC.2016.16.1.1
71. Uthman OA, Jadidi E, Moradi T. Socioeconomic position and incidence of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health*. 2013;67(10):854-860. doi:10.1136/JECH-2012-201108
72. Sun F, Sun H, Mo X, et al. Increased survival rates in gastric cancer, with a narrowing gender gap and widening socioeconomic status gap: A period analysis from 1984 to 2013. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(4):837-846. doi:10.1111/JGH.14024
73. Nagel G, Linseisen J, Boshuizen HC, et al. Socioeconomic position and the risk of gastric and oesophageal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST). *Int J Epidemiol*. 2007;36(1):66-76. doi:10.1093/IJE/DYL275
74. Aird I, Bentall HH, Roberts JAF. A relationship between cancer of stomach and the ABO blood groups. *Br Med J*. 1953;1(4814):799-801. doi:10.1136/BMJ.1.4814.799
75. Hoskins LC, Loux HA, Britten A, Zamcheck N. Distribution of ABO blood groups in patients with pernicious anemia, gastric carcinoma and gastric carcinoma associated with pernicious anemia. *N Engl J Med*. 1965;273(12):633-637. doi:10.1056/NEJM196509162731204
76. Edgren G, Hjalgrim H, Rostgaard K, et al. Risk of gastric cancer and peptic ulcers in relation to ABO blood type: a cohort study. *Am J Epidemiol*. 2010;172(11):1280-1285. doi:10.1093/AJE/KWQ299
77. Freedman ND, Chow WH, Gao YT, et al. Menstrual and reproductive factors and gastric cancer risk in a large prospective study of women. *Gut*. 2007;56(12):1671-1677. doi:10.1136/GUT.2007.129411
78. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide

for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/CAAC.21492

79. Camargo MC, Goto Y, Zabaleta J, Morgan DR, Correa P, Rabkin CS. Sex Hormones, Hormonal Interventions and Gastric Cancer Risk: A Meta-Analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21(1):20. doi:10.1158/1055-9965.EPI-11-0834
80. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer query system: SEER Incidence Statistics (2000-2015). Available at: http://seer.cancer.gov/. Accessed October 29, 2018. .
81. Arnold M, Moore SP, Hassler S, Ellison-Loschmann L, Forman D, Bray F. The burden of stomach cancer in indigenous populations: a systematic review and global assessment. *Gut*. 2014;63(1):64-71. doi:10.1136/GUTJNL-2013-305033
82. Townsend CM. *Sabiston Cerrahi*. 20th ed. (Gülçelik MA, Güven HE, eds.). Güneş Kitabevi; 2018.
83. Sayek I. *Sayek Temel Cerrahi* . 4th ed. (Sayek I, ed.). Güneş Kitabevi; 2013.
84. Çomçalı B. Mide Kanserinde Evreleme ve Evrelere Göre Tedavi. *Turkiye Klin Gen Surg - Spec Top*. 2022;15(1):34-39.
85. Akçakaya A, Destek S. Mide Kanserinde Cerrahi Tedavi. *Türkiye Klin Tıbbi Onkol - Özel Konular*. 2019;12(2):33-41.
86. Karpeh MS, Leon L, Klimstra D, Brennan MF. Lymph node staging in gastric cancer: is location more important than Number? An analysis of 1,038 patients. *Ann Surg*. 2000;232(3):362-371. doi:10.1097/00000658-200009000-00008
87. Bilimoria KY, Talamonti MS, Wayne JD, et al. Effect of hospital type and volume on lymph node evaluation for gastric and pancreatic cancer. *Arch Surg*. 2008;143(7):671-678. doi:10.1001/ARCHSURG.143.7.671
88. Brunicardi, FC, Andersen D, Biiliar TR, Duhn dL. *Schwartz Cerrahinin İlkeleri*. 10th ed. (Özmen MM., ed.). Güneş Kitabevi; 2016.
89. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc*. 2003;58(6 Suppl). doi:10.1016/S0016-5107(03)02159-X
90. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer*. 2017;20(1):1-19. doi:10.1007/S10120-016-0622-4

91. Mimura S, Ito Y, Nagayo T, Ichii M, Kato H. Cooperative clinical trial of photodynamic therapy with photofrin II and excimer dye laser for early gastric cancer - Mimura - 1996 - Lasers in Surgery and Medicine - Wiley Online Library. *lasers surg med*. 1996;19(2):168-172.
92. Martin RCG, Jaques DP, Brennan MF, Karpeh M. Achieving R0 resection for locally advanced gastric cancer: is it worth the risk of multiorgan resection? *J Am Coll Surg*. 2002;194(5):568-577. doi:10.1016/S1072-7515(02)01116-X
93. Shchepotin IB, Chorny VA, Nauta RJ, Shabahang M, Buras RR, Evans SRT. Extended surgical resection in T4 gastric cancer. *Am J Surg*. 1998;175(2):123-126. doi:10.1016/S0002-9610(97)00268-7
94. Zhang M, Zhang H, Ma Y, Zhu G, Xue Y. Prognosis and surgical treatment of gastric cancer invading adjacent organs. *ANZ J Surg*. 2010;80(7-8):510-514. doi:10.1111/J.1445-2197.2010.05376.X
95. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol*. 2006;24(31):4991-4997. doi:10.1200/JCO.2006.06.8429
96. Sym SJ, Chang HM, Ryu MH, et al. Neoadjuvant docetaxel, capecitabine and cisplatin (DXP) in patients with unresectable locally advanced or metastatic gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(4):1024-1032. doi:10.1245/S10434-009-0838-1/FIGURES/2
97. Joshi SS, Badgwell BD. Current treatment and recent progress in gastric cancer. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):264-279. doi:10.3322/CAAC.21657
98. Smyth EC, Verheij M, Allum W, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2016;27(suppl 5):v38-v49. doi:10.1093/ANNONC/MDW350
99. Ajani JA, D'Amico TA, Almhanna K, et al. Gastric Cancer, Version 3.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;14(10):1286-1312. doi:10.6004/JNCCN.2016.0137
100. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(1):11-20. doi:10.1056/NEJMOA055531

101. Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F, et al. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954. *J Clin Oncol*. 2010;28(35):5210-5218. doi:10.1200/JCO.2009.26.6114
102. Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(13):1715-1721. doi:10.1200/JCO.2010.33.0597
103. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019;393(10184):1948-1957. doi:10.1016/S0140-6736(18)32557-1
104. Al-Batran SE, Hofheinz RD, Schmalenberg H, et al. Perioperative ramucirumab in combination with FLOT versus FLOT alone for resectable esophagogastric adenocarcinoma (RAMSES/FLOT7): Results of the phase II-portion—A multicenter, randomized phase II/III trial of the German AIO and Italian GOIM. *J Clin Oncol*. 2020;38(15_suppl):4501-4501. doi:10.1200/JCO.2020.38.15_SUPPL.4501
105. Ajani JA, Winter K, Okawara GS, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response. *J Clin Oncol*. 2006;24(24):3953-3958. doi:10.1200/JCO.2006.06.4840
106. Stahl M, Walz MK, Riera-Knorrenschild J, et al. Preoperative chemotherapy versus chemoradiotherapy in locally advanced adenocarcinomas of the oesophagogastric junction (POET): Long-term results of a controlled randomised trial. *Eur J Cancer*. 2017;81:183-190. doi:10.1016/J.EJCA.2017.04.027
107. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey.

Ann Surg. 2004;240(2):205-213. doi:10.1097/01.SLA.0000133083.54934.AE

108. Nagini S. Carcinoma of the stomach: A review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention. *World J Gastrointest Oncol*. 2012;4(7):156. doi:10.4251/WJGO.V4.I7.156
109. Patel SH, Kooby DA. Gastric adenocarcinoma surgery and adjuvant therapy. *Surg Clin North Am*. 2011;91(5):1039-1077. doi:10.1016/J.SUC.2011.06.009
110. Chen SS, Yang XC, Chi F, et al. A phase II study of preoperative chemotherapy with modified FOLFOX6 followed by surgery and postoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma. *Oncol Res*. 2013;20(7):327-332. doi:10.3727/096504013X13639794277725
111. Molina R, Lamarca A, Martínez-Amores B, et al. Perioperative chemotherapy for resectable gastroesophageal cancer: a single-center experience. *Eur J Surg Oncol*. 2013;39(8):814-822. doi:10.1016/J.EJSO.2013.05.003
112. Hartgrink HH, van de Velde CJH, Putter H, et al. Neo-adjuvant chemotherapy for operable gastric cancer: Long term results of the Dutch randomised FAMTX trial. *Eur J Surg Oncol*. 2004;30(6):643-649. doi:10.1016/j.ejso.2004.04.013
113. Mongan AM, Kalachand R, King S, et al. Outcomes in gastric and junctional cancer using neoadjuvant and adjuvant chemotherapy (epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine) and radical surgery. *Ir J Med Sci*. 2015;184(2):417-423. doi:10.1007/S11845-014-1135-Y
114. Guo M gao, Zheng Q, zhong Di J, Yang Z. Histological complete response to a combined docetaxel/cisplatin/fluorouracil neoadjuvant chemotherapy for T4 stage gastric adenocarcinoma. *World J Surg Oncol*. 2014;12(1). doi:10.1186/1477-7819-12-150
115. Jack S, West MA, Raw D, et al. The effect of neoadjuvant chemotherapy on physical fitness and survival in patients undergoing oesophagogastric cancer surgery. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(10):1313-1320. doi:10.1016/j.ejso.2014.03.010
116. Blank S, Lordick F, Bader F, et al. Post-therapeutic response evaluation by a combination of endoscopy and CT scan in esophagogastric adenocarcinoma after chemotherapy: better than its reputation. *Gastric Cancer*. 2015;18(2):314-325. doi:10.1007/S10120-014-0367-X/TABLES/6

117. Ertuğrul G. *Neoadjuvan Kemoterapi Uygulanmış Lokal İleri Evre Mide Kanserlerinde Cerrahi Tedavi Sonrası Erken Dönem Sonuçlar*. 2010.
118. Lowy AM, Mansfield PF, Leach SD, Pazdur R, Dumas P, Ajani JA. Response to neoadjuvant chemotherapy best predicts survival after curative resection of gastric cancer. *Ann Surg*. 1999;229(3):303. doi:10.1097/00000658-199903000-00001
119. Guo MG, Zheng Q, Cheng Z, Wang Y, Feng CN, Yang Z. The combination of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil as neoadjuvant chemotherapy in the treatment of T4 stage gastric cancer. *Surg Oncol*. 2010;19(1):1-3. doi:10.1016/J.SURONC.2008.10.001
120. Scartozzi M, Galizia E, Verdecchia L, et al. Lymphatic, blood vessel and perineural invasion identifies early-stage high-risk radically resected gastric cancer patients. *Br J Cancer*. 2006;95(4):445. doi:10.1038/SJ.BJC.6603286
121. Harrison JD, Fielding JWL. Prognostic factors for gastric cancer influencing clinical practice. *World J Surg*. 1995;19(4):496-500. doi:10.1007/BF00294709
122. Ding Y Bin, Chen GY, Xia JG, et al. Correlation of tumor-positive ratio and number of perigastric lymph nodes with prognosis of gastric carcinoma in surgically-treated patients. *World J Gastroenterol*. 2004;10(2):182. doi:10.3748/WJG.V10.I2.182
123. Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ, et al. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg*. 1998;228(4):449. doi:10.1097/00000658-199810000-00002
124. Maruyama K. The Most Important Prognostic Factors for Gastric Cancer Patients: A Study Using Univariate and Multivariate Analyses. *Scand J Gastroenterol*. 2009;22(S133):63-68. doi:10.3109/00365528709091021
125. Kim DH, Kim SM, Hyun JK, et al. Changes in postoperative recurrence and prognostic risk factors for patients with gastric cancer who underwent curative gastric resection during different time periods. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(7):2317-2327. doi:10.1245/S10434-012-2700-0/FIGURES/2
126. De Franco L, Marrelli D, Voglino C, et al. Prognostic Value of Perineural Invasion in Resected Gastric Cancer Patients According to Lauren Histotype. *Pathol Oncol Res*. 2018;24(2):393-400. doi:10.1007/S12253-017-0257-8

127. Yoo CH, Noh SH, Shin DW, Choi SH, Min JS. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. *Br J Surg*. 2000;87(2):236-242. doi:10.1046/J.1365-2168.2000.01360.X
128. Ghidini M, Donida BM, Totaro L, et al. Prognostic factors associated with survival in a large cohort of gastric cancer patients resected over a decade at a single Italian center: the Cremona experience. *Clin Transl Oncol*. 2020;22(7):1004-1012. doi:10.1007/S12094-019-02220-W
129. Biffi R, Fazio N, Luca F, et al. Surgical outcome after docetaxel-based neoadjuvant chemotherapy in locally-advanced gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2010;16(7):868. doi:10.3748/WJG.V16.I7.868