



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR HASTANESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**MİDE KANSERLERİNDE TÜMÖR LOKALİZASYONUNUN METASTATİK LENF
NODU DAĞILIMI VE PROGNOZA ETKİSİ**

Dr. Cem İlgin EROL

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
TEMMUZ, 2022



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR HASTANESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**MİDE KANSERLERİNDE TÜMÖR LOKALİZASYONUNUN METASTATİK
LENF NODU DAĞILIMI VE PROGNOZA ETKİSİ**

Dr. Cem Ilgın EROL

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Orhan ALİMOĞLU

İSTANBUL
TEMMUZ, 2022

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Cem Ilgın EROL'un hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "MİDE KANSERLERİNDE TUMÖR LOKALİZASYONUNUN METASTATİK LENF NODU DAĞILIMI VE PROGNOZA ETKİSİ" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

UNVAN, AD ve SOYAD
KURUMU

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Orhan ALİMOĞLU

.....

Üyeler:

Prof. Dr. İsmail OKAN

.....

Doç. Dr. Aylin ACAR

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Tez Savunma Tarihi

29 /07/2022

Yazar Bildirimi

“MİDE KANSERLERİNDE TÜMÖR LOKALİZASYONUNUN METASTATİK LENF NODU DAĞILIMI VE PROGNOZA ETKİSİ" isimli uzmanlık tezinde Dr. Cem İlgin EROL;

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır

Temmuz, 2022

İmza:

Bilgilendirme

Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.

Dr. Cem İlğın EROL



Teşekkür

Hayatını insanlığa ve bilime adanmış, tek gayesi hekimlik sanatını bizlere öğretmek olan tez danışmanım Sayın Hocam Prof. Dr. Orhan Alimoğlu'na,
Tecrübelerini paylaşarak yetişmemize büyük katkısı olan değerli Hocalarım Prof. Dr. Gürhan Baş ve Prof. Dr. İsmail Okan'a,
Klinikte maddi ve manevi desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Özgür Ekinci, Doç. Dr. İ. Metin Leblebici, Doç. Dr. İ. Ali Özemir abilerim başta olmak üzere tüm uzman abi ve ablalarım,
5 yıl boyunca birbirimize saygı ve sevgide kusur etmediğimiz tüm asistan arkadaşlarıma, teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Cem İlgin EROL

ÖZET

MİDE KANSERLERİNDE TÜMÖR LOKALİZASYONUNUN METASTATİK LENF NODU DAĞILIMI VE PROGNOZA ETKİSİ

AMAÇ. Birincil amacımız, mide kanseri sebebiyle total veya subtotal gastrektomi + lenf nodu diseksiyonu uyguladığımız hastalarda tümör yerleşim yerinin metastatik lenf nodu dağılımı ve prognoz üzerindeki etkilerini incelemektir. İkincil amacımız ise; mide kanserlerinde hastalıksız sağkalım üzerinde etkili bağımsız risk faktörlerini araştırmaktır.

YÖNTEM. 1 Ocak 2015 ile 31 Aralık 2021 tarihleri arasında kliniğimizde mide kanseri nedeniyle total veya subtotal gastrektomi + lenf nodu diseksiyonu uygulanmış hastalar, dahil edilme kriterlerine göre çalışmaya alınarak prospektif veritabanında retrospektif olarak incelendi. Hastaların hastane sistemi üzerinden; ameliyat notları, perioperatif takip bilgileri, laboratuvar bulguları, ameliyat sonrası patoloji inceleme raporları ile beraber ameliyat sonrası 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 1. yıl ve yıllık takiplere çağırılarak elde edilen takip bulguları kayıt altına alındı. Hastalar tümör yerleşim yerine göre proksimal, orta ve distal olmak üzere 3 gruba ayrılarak alt grup analizi yapıldı. Ayrıca tüm hasta grubunda hastalıksız ve genel sağkalıma etki eden faktörler araştırıldı.

BULGULAR. Toplam 173 hastadan 49 (%28.3)'u proksimal 61 (%35.3)'i orta 63 (%36.4)'ü distal grubundaydı. Gruplar arasında demografik özellikler, operasyon öncesi laboratuvar değerleri, tümör belirteçleri ve cerrahi sonrası komplikasyonlar açısından anlamlı bir fark yoktu. Lenf nodu istasyonlarına göre yapılan incelemede en çok metastatik lenf nodu S3(ort = 3.4)'de görüldü. Proksimal tümörlerde S1 ve S2'ye orta grupta S7'ye distal grupta ise S6'ya metastazın diğer gruplara göre daha sık olduğu izlendi. Tüm grupta 20.7 aylık ortalama takipte, genel sağkalım süresinin medyanı 16.7 ay, hastalıksız sağkalımın medyan değeri ise 10.4 aydı ve gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu. Genel ve hastalıksız sağkalım için gerçekleştirilen tek ve çok değişkenli analizlerde CA19.9 ve CA72.4 yüksekliğinin ve metastatik lenf nodu oranındaki artışın genel sağkalımı, TNM evresindeki artışın ise hem hastalıksız hem de genel sağkalımı kısalttığı görüldü.

SONUÇ. Tümör yeri farketmeksizin en sık metastaz görülen istasyonun S3 olduğunu tespit ettik. Ayrıca proksimal tümörlerin S1 ve S2'ye, distal tümörlerin S6'ya orta grup tümörlerin ise S7'ye diğer gruplara göre daha sık metastaz yaptığını gördük. Tümör yerleşim yerinin genel ve hastalıksız sağkalım üzerinde bir etkisi olmadığını gözlemlese de bu sonucun daha geniş hasta gruplarında ve daha uzun takip sürelerinde doğrulanması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Mide, mide kanseri, lenf nodları, genel cerrahi



ABSTRACT

EFFECT OF TUMOR LOCALIZATION ON METASTATIC LYMPH NODE DISTRIBUTION AND PROGNOSIS IN GASTRIC CANCERS

OBJECTIVE. Our primary aim is to analyse the effects of tumor location on metastatic lymph node distribution and prognosis in patients who underwent total or subtotal gastrectomy + lymph node dissection for gastric cancer. Our secondary aim is investigate independent risk factors affecting disease-free survival in gastric cancers.

METHODS. Patients who underwent total or subtotal gastrectomy + lymph node dissection due to gastric cancer in our clinic between January 1, 2015 and December 31, 2021 were included in the study according to the inclusion criteria and analyzed retrospectively. Operation notes, perioperative follow-up information, laboratory findings, postoperative pathology examination reports, and follow-up findings were recorded. In postoperative period, all patients were checked 1st month, 3rd month, 6th month, 1st year and annual follow-up datas were recorded. Subgroup analysis was performed by dividing the patients for 3 groups as proximal, middle and distal according to tumor localization. In addition, factors affecting disease-free and overall survival were analysed.

RESULTS. Of the 173 patients, 49 (28.3%) were in the proximal group, 61 (35.3%) in the middle, and 63 (36.4%) in the distal group. There was no significant difference between the groups in terms of demographic characteristics, preoperative laboratory values, tumor markers and postoperative complications. Examination performed according to lymph node stations, the most metastatic lymph node was observed in S3 (mean = 3.4). It was observed that metastasis to S1 and S2 in the proximal tumors, to S7 in the middle group, and to S6 in the distal group was more common than the other groups. In all of the patients, the median overall survival was 16.7 months and the median disease-free survival was 10.4 months in a follow-up of 20.7 months, and there was no significant difference between the groups. Univariate and multivariate analyzes performed for overall and disease-free survival, it was observed that the elevation of

CA19.9 and CA72.4 and increase of metastatic lymph node ratio shortened the overall survival, while the increase of TNM stage shortened both the disease-free and overall survival.

CONCLUSION. Regardless of the tumor location, we observed that the most frequently metastasized station was S3. We also observed that proximal tumors metastasized to S1 and S2, distal tumors to S6, and middle group tumors to S7 more frequently than other groups. Although we observed that tumor location had no effect on overall and disease-free survival, this result needs to be confirmed in larger patient groups and longer follow-up periods.

Keywords: Stomach, gastric Cancer, lymph nodes, general surgery



İçindekiler

Şekil Listesi	XIII
---------------------	------

Tablo Listesi.....	XIV
--------------------	-----

Kısaltmalar	XV
-------------------	----

GİRİŞ VE AMAÇ	1
---------------------	---

GENEL BİLGİLER.....	2
---------------------	---

2.1 Mide Embriyoloji ve Histolojisi	2
---	---

2.2 Mide Anatomisi	3
--------------------------	---

2.2.1. Arteryal Beslenmesi.....	4
---------------------------------	---

2.2.2. Venöz Drenaj	6
---------------------------	---

2.2.3. Lenfatik Drenajı.....	6
------------------------------	---

2.2.4. Midenin İnervasyonu	8
----------------------------------	---

2.3 Mide Kanseri Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri.....	8
--	---

2.3.1 Mide Kanseri İnsidansı ve Epidemiyolojisi.....	9
--	---

2.3.2 Mide Kanseri Gelişiminde Etiyolojik Faktörler	10
---	----

2.4 Mide Kanseri Patogenezi.....	11
----------------------------------	----

2.4.1 Gastrik Displazi	12
------------------------------	----

2.4.2 Genetik Predispozisyon ve Herediter Sendromlar	13
--	----

2.5 Mide Kanseri Sınıflaması ve Evrelemesi	13
--	----

2.5.1 Erken ve Geç Mide Kanseri.....	14
--------------------------------------	----

2.5.2 Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması	15
---	----

2.5.3 Lauren Sınıflaması.....	15
-------------------------------	----

2.5.4 Siewert Sınıflaması	16
---------------------------------	----

2.5.5 Mide Kanserinde Evreleme	17
--------------------------------------	----

2.6 Mide Kanserinde Tanı ve Tedavi	20
2.6.1 Mide Kanserinde Klinik Bulgular ve Semptomlar	20
2.6.2 Preoperatif Tanı ve Evreleme	20
2.6.2.1 Endoskopi.....	20
2.6.2.2 Bilgisayarlı Tomografi	21
2.6.2.3 Pozitron Emisyon Tomografisi/ Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT) ...	21
2.6.2.4 Endoskopik Ultrasonografi (EUS)	21
2.6.2.5 Evreleme Laparoskopisi.....	22
2.6.3 Mide Kanserinde Tedavi Seçenekleri	22
2.6.3.1 Endoskopik Rezeksiyon Yöntemleri.....	22
2.6.3.2 Cerrahi Tedavi ve Lenf Nodu Diseksiyonu	24
2.6.3.3 Minimal İnvazif Cerrahi.....	25
2.6.3.4 Onkolojik Tedavi Seçenekleri.....	26
YÖNTEM.....	27
3.1 Cerrahi Teknik.....	28
3.2 Dahil Edilme Kriterleri.....	28
3.3 Dışlama Kriterleri.....	28
3.4 İstatistiksel Analiz	29
BULGULAR.....	30
TARTIŞMA	57
KAYNAKÇA	66

Şekil Listesi

Şekil 1 - Midenin Bölümleri	4
Şekil 2 - Midenin Ligamentleri	4
Şekil 3 - Midenin Arterleri	5
Şekil 4 - Midenin Venleri	6
Şekil 5 - Perigastrik Lenf Nodu İstasyonları	7
Şekil 6 - Perivasküler Lenf Nodu İstasyonları	8
Şekil 7 – Bormann Sınıflaması	14
Şekil 8 - Özefagogastrik Bileşke Tümörleri	17
Şekil 9 – Siewert Sınıflaması	17
Şekil 10: Prizma	29
Şekil 11- Gruplar Arası Genel Sağkalım Eğrilerinin Karşılaştırılması	48
Şekil 12- Gruplar Arası Hastalısız Sağkalım Eğrilerinin Karşılaştırılması	54

Tablo Listesi

Tablo 1 : TNM Evrelemesi	18
Tablo 2 : UICC Evrelemesi.....	18
Tablo 3 : Hastaların Tanımlayıcı Bilgileri	31
Tablo 4 : Ameliyat Öncesi Laboratuvar Değerleri ve Tümör Belirteçleri	33
Tablo 5 : Peroperatif Hasta Bilgileri	34
Tablo 6 : Postoperatif Takip Bilgileri ve Komplikasyonlar	36
Tablo 7 : Tümör Patolojik Özellikleri.....	37
Tablo 8 : Lenf Nodu İstasyonlarındaki Toplam ve Metastatik Lenf Nodu Sayıları ..	40
Tablo 9 : D1 Lenf Nodu İstasyonlarında Metastatik LN Görülme Oranı	41
Tablo 10 : D2 Lenf Nodu İstasyonlarında Metastatik LN Görülme Oranı	41
Tablo 11 : Hastaların Uzun Dönem Takip Sonuçları.....	43
Tablo 12 : Genel Sağkalımı Etkileyen Demografik ve Laboratuvar Özellikleri	44
Tablo 13 : Genel Sağkalımı Etkileyen Peroperatif Özellikler	45
Tablo 14 : Genel Sağkalımı Etkileyen Patolojik Özellikler	47
Tablo 15 : Hastalıksız Sağkalımı Etkileyen Demografik Özellikler ve Laboratuvar Bulguları.....	49
Tablo 16 : Hastalıksız Sağkalımı Etkileyen Peroperatif Bulgular	51
Tablo 17 : Hastalıksız Sağkalımı Etkileyen Patolojik Bulgular	52
Tablo 18 : Genel Sağkalım Üzerinde Etkili Faktörlerin Çok Değişkenli Analiz Sonuçları	55
Tablo 19: Hastalıksız Sağkalım Üzerinde Etkili Faktörlerin Çok Değişkenli Analiz Sonuçları	56

Kısaltmalar

MK.....	Mide Kanseri
LND.....	Lenf Nodu Diseksiyonu
İGE	İnsani Gelişmişlik Endeksi
GÖRH.....	Gastroözefagiyal Reflü Hastalığı
HP.....	Helikobakter Pylori
AJCC.....	Amerikan Kanser Komitesi
TNM.....	Tümör, Nod, Metastaz
WHO.....	Dünya Sağlık Görgütü
HDGC.....	Kalıtsal Diffüz Mide Kanseri
FIGC.....	Ailesel İntestinal Mide Kanseri
GAPPS.....	Mide Adenokarsinomu ve Midenin Proksimal Polipozisi
FAP.....	Familyal Adenomatosis Polipozis
EMK.....	Erken mide kanseri
UICC.....	Union for International Cancer Control
PET/BT.....	Pozitron Emisyon Tomografisi/ Bilgisayarlı Tomografi
ER.....	Endoskopik Rezeksiyon
EMR.....	Endoskopik Mukozal Rezeksiyon
ESD.....	Endoskopik Submukozal Diseksiyon

GİRİŞ VE AMAÇ

Mide Kanseri (MK); Dünya üzerinde en sık karşılaşılan 4. Tümör tipi olup, tümöre bağlı ölümlerin en sık sebeplerindendir. MK mide mukoza epitelinde kaynaklanıp, lümen içinde ve/veya intramural yayılım gösteren malign bir hastalıktır. Tümör yerleşim olarak; antrum, korpus, fundus, kardias ve diffüz olarak lokalizasyon gösterebilmektedir. MK'nın en sık ve ilk metastaz yaptığı yer perigastrik lenf nodları olup, lenf nodu metastazı hastalık prognozu için önem arz etmektedir.

Erken evre tümörlerde lokal rezeksiyonlar yapılmaya başlanmış olsa da, halihazırda rezektabl tümörlerde tedavinin ilk adımını total/subtotal gastrektomi ve genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu (LND) oluşturmaktadır. Lenf nodu diseksiyonunun genişliği açısından doğu ve batı literatürleri arasında henüz tam bir konsensüs sağlanamamıştır. Temel olarak perigastrik lenf nodlarını içeren D1 LND yapılması elzem olmakla birlikte, mümkün olan hastalarda 7-12. İstasyonları içerecek şekilde daha genişletilmiş D2 LND yapılmasının sağkalım üzerinde yararlı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.

Çalışmadaki amacım; kliniğimizde MK nedeniyle total/subtotal gastrektomi + D1 veya D2 LND uygulanmış hastaların verilerini prospektif veritabanında retrospektif olarak analiz ederek tümör yerleşim yerinin metastatik lenf nodu dağılımı, post-op komplikasyon, nüks ve sağkalım üzerindeki etkisini incelemektir. Ayrıca ikincil amacım mide kanserleri üzerinde incelediğimiz bağımsız verilerin hastalıksız ve genel sağkalım üzerindeki etkilerini değerlendirmektir.

GENEL BİLGİLER

2.1 Mide Embriyoloji ve Histolojisi

Embriyogenik hayatın ilk günlerinde basit bir tübüler yapı şeklinde görünen ve foregut'un orta kısmından gelişen mide, 4. hafta sonunda dilate olarak belirgin bir hal almaktadır. Dilatasyon sırasında mide ventrali sağa, dorsali sola doğru göç eder. Bu rotasyon hareketinde mide kranyali sola ve aşağı, kaudali sağa ve yukarı hareket eder. Rotasyon tamamlandıktan sonra midenin mukozal gelişimi başlar ve 10. haftada pariyetal hücreler, pilor ve kardia oluşmaya başlar.¹ Ventral ve Dorsal mezogastrium mideye ön ve arkadan tutunarak peritoneal kavitede askıda kalmasını sağlarlar. Mide duvarının ventral kısmı dorsal kısmından daha yavaş geliştiği için büyük ve küçük kurvaturlar oluşur. Ventral mezogastrium omentum minusa dorsal mezogastrium ise omentum majusa dönüşür.²

Mide duvarı mukoza, submukoza, muskularis propriya ve seroza olmak üzere dört tabakadan oluşmaktadır. Mukoza muskularis mukoza ve lamina propriyadan oluşmaktadır. Muskularis mukozada yüzey ve bez epiteli, ince düz kas lifleri barındırmaktayken; lamina propria bağ dokusu elemanlarının desteklediği elastik liflerden oluşur. Mide mukozası kolumnar epitel ile kaplıdır. Kardiya mukozasındaki yüzeyel bezler mukus salgılar. Gıda geçişi sırasında lubrikasyonu sağlar. Fundus ve korpus mukozasında yerleşmiş olan oksintik bezlerin içinde mukus salgılayan hücreler, pepsinojen salgılayan esas (zimojenik) hücreler, HCL ve intrinsik faktör salgılayan parietal (oksintik) hücreler ile argentaffin endokrin hücreler bulunur. Antral mukozada ise parietal hücre bulunmaz, mukus hücreleri ve gastrin salgılayan G hücreleri yer alır.³ Submukoza kan damarı ve kollajenden yönünden en zengin tabakadır ve anastomozlarda sağlamlığı belirleyen tabaka burasıdır. Muskularis propria, dıştan içe doğru longitudinal, sirküler ve oblik seyreden kas liflerinden

meydana gelmektedir. Mideyi en dışından çepeçevre saran seroza tabakası ise anastomozlarda gerilme kuvveti vermektedir.⁴

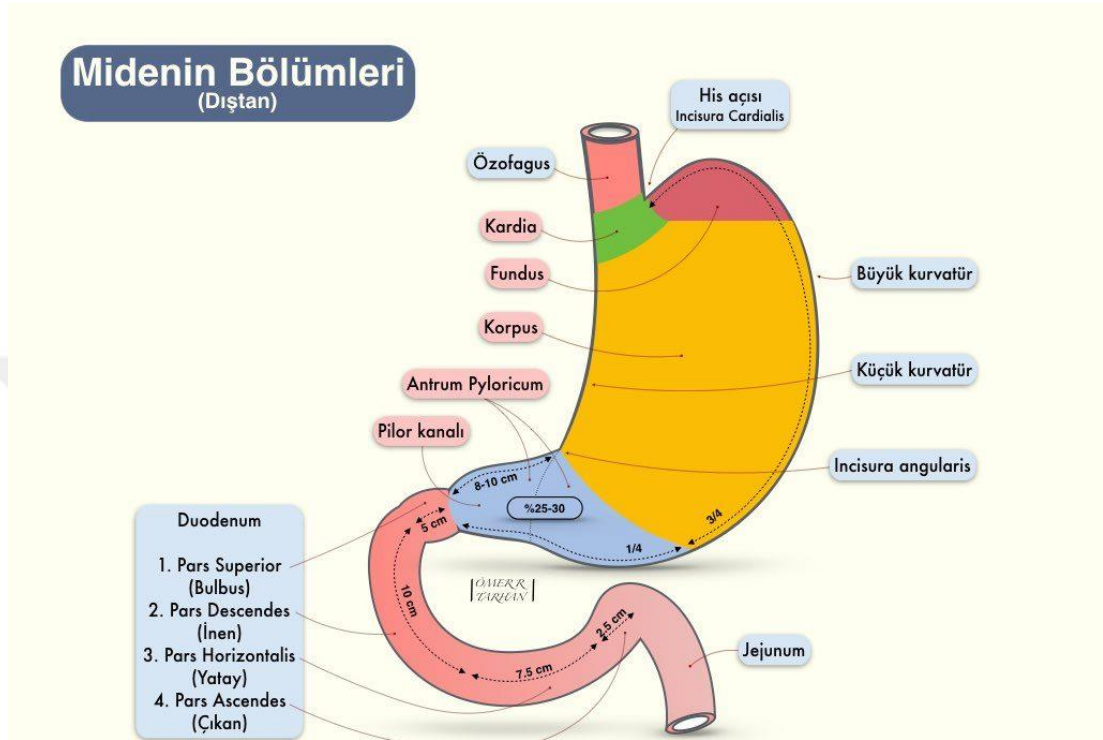
Midenin mukozası mukus salgılayan yüzey epiteli ile kaplanmıştır ve gland boynunun içine kadar uzanmaktadır. Bu mekanizmanın en önemli amacı midenin otolizini engellemektir. Esas ve parietal hücreler en sık korpusta yerleşmektedir. Parietal hücreler, HCl asit ve intrinsek faktör salgılayarak; esas hücreler de pepsinojen üretirler. Esas hücreler antrumda bulunmamaktadır. Burada daha sıklıkla gastrin salgılayan G hücreleri yerleşmiştir. Antral-G hücreleri gastrin depolanması ve dolaşıma geçmesinden sorumludur. Midede aynı zamanda somatostatin salgılayan D hücreleri, serotonin salgılayan enterokromaffin hücreler de bulunur.⁴

2.2 Mide Anatomisi

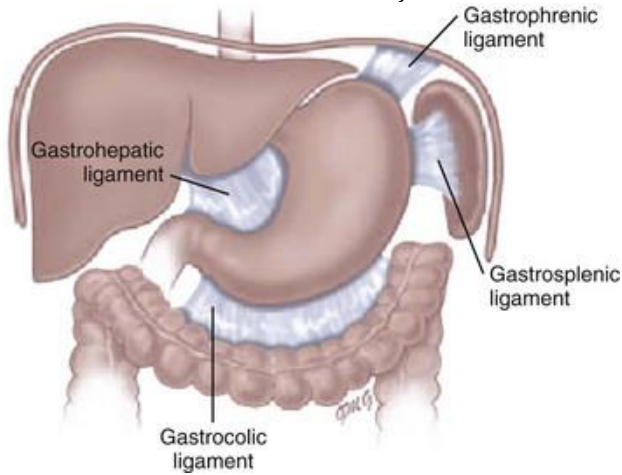
Sindirim sisteminin batin içinde yer alan en proksimal organı olan mide; özofagus ile duodenum arasında yerleşmiştir. Kardiya, fundus, korpus, antrum ve pilor olmak üzere beş bölgeye ayrılır (Şekil 1 - Midenin Bölümleri). Gastroözofageal bileşke ve pilor ile sabitlenen midenin büyük bölümünü oluşturan orta kısım mobil haldedir. Mide superiorda diyafram, sol lateralde dalak sağ lateralde ise karaciğer ile komşuluk yapmaktadır. Özefagogastrik bileşkenin yukarısında kalan mide parçası fundus olarak adlandırılmaktadır. Korpus ise özefagogastrik bileşkeden geçen horizontal çizginin distalinden başlar. Küçük kurvaturun açılanması ile oluşan incisura angularis korpus bölümünün sonlanıp antrumun başladığı alandır. Özefagusun sol kenarı ile fundus arasındaki açı His açısını oluşturur.⁵

Midenin asan temel yapı özefagustur. Bunun yanı sıra periton tarafından oluşturulan ve midenin komşu organlarla arasındaki bağları oluşturan gastrohepatik, gastrosplenik, hepatoduodenal, ve gastrokolik bağlar da midenin duruşunda önem arz etmektedir. Karaciğerin viseral peritonu mideye ve duodenumun birinci kıtasına uzanarak hepatogastrik ve hepatoduodenal ligamentleri oluşturmaktadır. Hepatogastrik ligament aynı zamanda omentum minus olarak da bilinmektedir. Periton mideye ulaştığında ikiye ayrılır. Mide ön yüzünü, kardiyayı ve abdominal özefagusu ön yaprak, arka yüzünü ise arka yaprak örter. Gastrofrenik ligament kardiya bölgesini ve abdominal özefagusu ön yüzden örten peritonun buradan diyaframa geçmesiyle meydana gelir. Mide ön ve arka yüzünü örten periton yaprakları büyük

kurvaturda birbirine yaklaşır. Buradan dalağa uzanan periton gastrosplenik ligament, transvers kolona uzanan periton ise gastrokolik ligamenti oluşturur. Omentum majus ise transvers kolonu saran periton yapraklarının aşağı doğru serbestçe ilerlemesiyle meydana gelir (şekil 2 - Midenin Ligamentleri).⁵



şekil 1 - Midenin Bölümleri

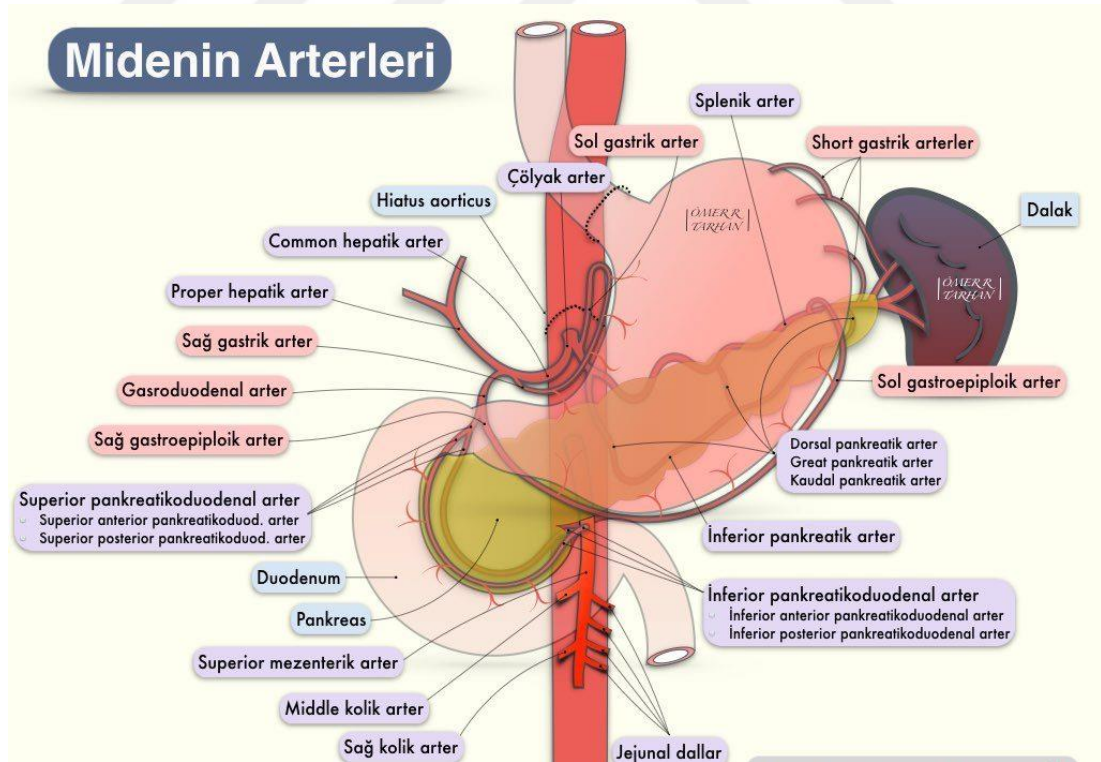


şekil 2 - Midenin Ligamentleri

2.2.1. Arteryal Beslenmesi

Midenin arterleri; sol gastrik arter (a.gastrica sinistra), sağ gastrik arter (a.gastrica dekstra), sol gastroepiploik arter (a.gastroepiploica sinistra), sağ gastroepiploik arter

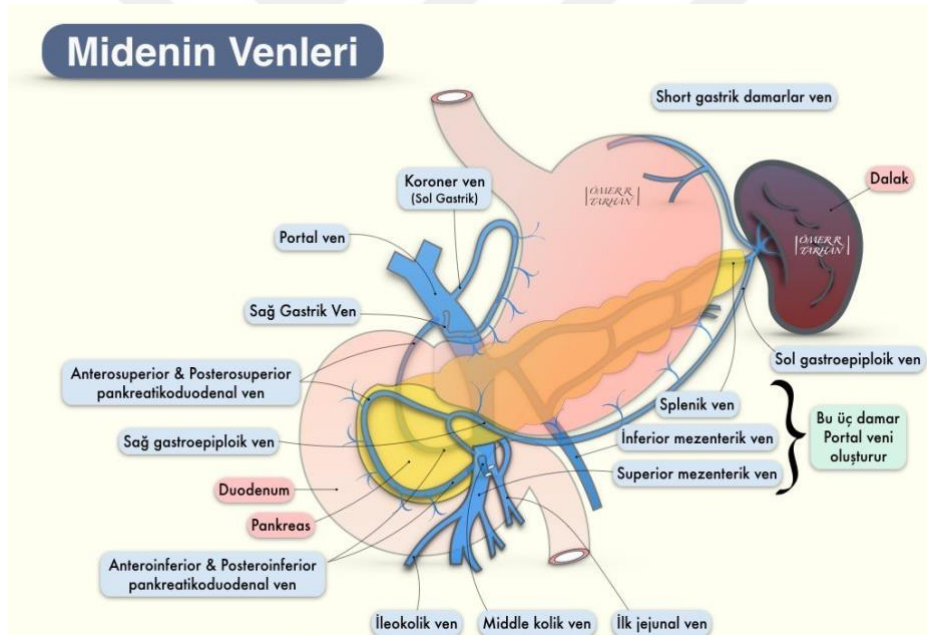
(a.gastroepiploica dekstra) ve kısa gastrik arterlerdir(a.gastrica breves)(Şekil 3 - Midenin Arterleri). Sol gastrik arter, çölyak trunkusunun bir dalı olup midenin beslenmesini sağlayan ana arterdir. Esas olarak çölyak trunkusunun bir dalı olmasına karşın aortadan veya splenik arterden de köken aldığı varyasyonlar mevcuttur. Kardiyoözofagial dalını verdikten sonra sağ gastrik arterle anastomoz yapar. Aksesuar sol gastrik arter nadir görülen bir anatomik varyasyondur. Bazı anatomik varyasyonlarda sol hepatik arter, sol gastrik arterin bir dalı olabilmektedir. Bu varyasyonun varlığında sol gastrik arter kökten bağlanırsa, sol karaciğer lobunun iskemisine sebebiyet verebilir. Sağ gastrik arter, a. hepatika propria'nın dalıdır, nadiren gastroduodenal arterden de köken alabilmektedir. Sağ ve sol gastrik arter küçük kurvaturda anastomoz yapmaktadır. Sağ gastroepiploik arter, gastroduodenal arterin dalı olup önce pilor bölgesine dallar verir ve büyük kurvaturda ilerler. Splenik arterin bir dalı olan sol gastroepiploik arter ise büyük kurvaturdaki seyri sonrasında sağ gastroepiploik arter ile anastomoz yapar. Kısa gastrik arterler splenik arterin dalı olup fundus bölgesine dallar verir. Midenin arteriyel kanlanması son derece iyidir; dört ana damar bağlanıp sadece kısa gastrik arterlerin korunduğu durumlarda bile midenin beslenmesi bozulmaz.⁶



Şekil 3 - Midenin Arterleri

2.2.2. Venöz Drenaj

Midenin venleri; sağ gastrik ven, sol gastrik ven, sağ gastroepiploik ven, sol gastroepiploik ven ve kısa gastrik venlerden oluşmaktadır (Şekil 4 - Midenin Venleri). Koronal ven olarak da bilinen sol gastrik ven sol gastrik artere eşlik eder. Sol gastrik ven alt özefagus ve küçük kurvatur bölgesinin venöz drenajını sağlayarak portal vene, bazen de superior mezenterik vene dökülür. Sağ gastrik ven pilor ve küçük kurvatur sol tarafının venöz drenajından sorumlu olup vena portaya, bazen de superior mezenterik vene dökülmektedir. Sağ gastroepiploik ven, büyük kurvatur sağ tarafı boyunca seyretmektedir; genellikle superior mezenterik vene, nadiren de splenik vene drene olur. Sol gastroepiploik ven, büyük kurvatur sol tarafı boyunca devam etmektedir; genel olarak splenik vene drene olur. Kısa gastrik venler, fundus bölgesinin venöz drenajını aldıktan sonra splenik vene drene olmaktadır.⁶



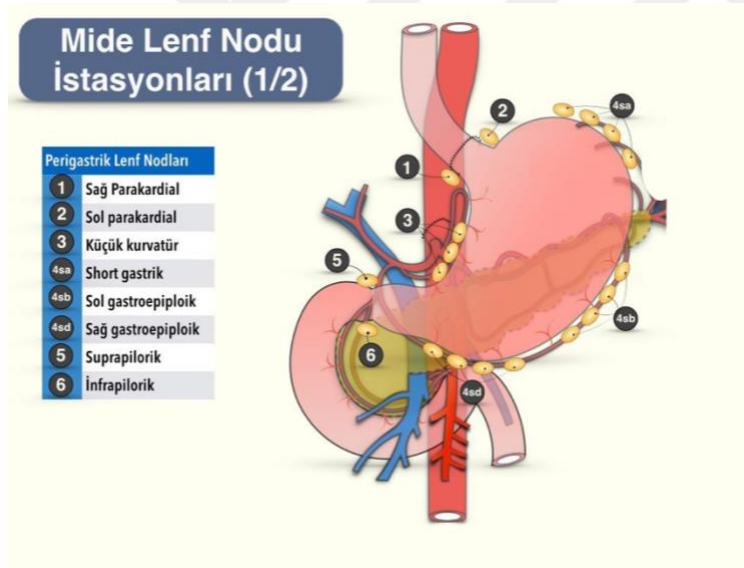
Şekil 4 - Midenin Venleri

2.2.3. Lenfatik Drenajı

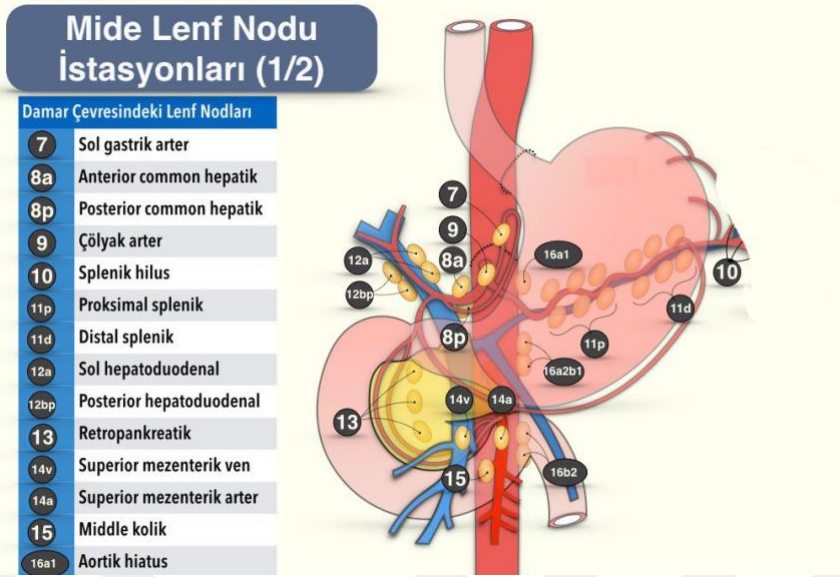
Gastrik lenfatik akım genel olarak arteriyel akıma paralel seyretmektedir. Kardiya ve korpusun medial yarısı sıklıkla sol gastrik ve çölyak akstaki nodlara drene olmaktadır, antrum ve küçük kurvatur tarafı çoğunlukla sağ gastrik ve pilorik nodlara drene olur. Distal midenin büyük kurvatur yarısı sağ gastroepiploik zincir

boyunca uzanan nodlara drene olur. Her iki büyük ve küçük kurvatur boyunca uzanan nodlar sıklıkla çölyak nodal bölgeye drene olur. ⁷

Geniş lenfadenektomi mide kanseri cerrahisinde önem arz etmektedir. Bu sebeple cerrahlar ve patoloğlar, midenin drene olduğu primer ve sekonder lenf nodu gruplarını numaralandırmışlardır. Perigastrik lenf bezleri N1 grubu olarak adlandırılmaktadır ve 1'den 6'ya kadar olan istasyonları içermektedir. Bu istasyonlar Sağ parakardiyal(1), sol parakardiyal(2), küçük kurvatur(3), büyük Kurvatur(4A-B), Suprapilörük(5) ve infrapilörük(6) istasyonlardır(Şekil 5 - Perigastrik Lenf Nodu İstasyonları). Perivasküler lenf bezleri N2 grubu lenf bezleri olarak adlandırılmaktadır. Bunlar Sol gastrik arter(7), ana hepatik arter(8A ve P), çölyak turunkus(9), splenik hilus(10), splenik arter(11) ve hepatoduodenal ligament(12) etrafındaki lenf nodlarından oluşmaktadır(Şekil 6 - Perivasküler Lenf Nodu İstasyonları). Midenin Diğer Lenf Bezleri; Perivasküler lenf bezlerinden daha ilerdeki lenf bezleridir. 12, 13, 14, 15 ve 16 no'lu lenf bezlerini kapsar.⁸



Şekil 5 - Perigastrik Lenf Nodu İstasyonları



Şekil 6 - Perivasküler Lenf Nodu İstasyonları

2.2.4. Midenin İnnervasyonu

Mide inervasyonunu sempatik ve parasempatik sinirler sağlar. Vagus siniri, midenin ekstrinsik parasempatik inervasyonunu sağlar. Dördüncü serebral ventrikülün tabanındaki vagal nükleustan çıkan vagus, karotid kılıfı içerisinde boynu geçerek mediastene girer ve ardından özefagus etrafında birkaç dala ayrılır. Sol vagusun dalları torakal özofagusun ön yüzünde, sağ vagus dalları ise arka yüzünde dağılarak ön ve arka özofagiyal pleksusları oluştururlar. Vagusun ön dalı gastrohepatik ligament içerisinde karaciğere doğru bir dal verir ve sonra küçük kurvatur boyunca Laterjet'in anterior sinirini oluşturur; Arka dalı ise, midenin arka yüzünde seyrederek gastrik dalları ve çölyak dalı oluşturur. Mideye ulaşan sinir lifleri serozayı arterlerle birlikte geçer, midenin musküler tabakasının içinde miyenterik pleksus olan Auerbach pleksusunu, bu pleksusdan çıkan sinir lifleri ise midenin submukoza tabakasında Meissner pleksusunu oluşturur. Vagal uyarılar midenin hareketlerini ve mide bezlerinin çalışmasını artırır. Sempatik sinirler ise mide hareketlerini azaltır ve pilor sfinkterinin kasılmasını sağlar.⁹

2.3 Mide Kanseri Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri

Mide kanseri, dünya çapında en yaygın ve ölümcül kanserlerden biri olmaya devam etmektedir. GLOBOCAN 2018 verilerine göre mide kanseri, 2018'de tahmini 783.000

yeni vakayla en yaygın 5. neoplazm olup ve 3. en ölümcül kanserdir.¹⁰ Tüm onkolojik ölümlerin yaklaşık %8,5'i mide kanserine bağlı gelişmektedir. Mide kanseri, tüm yeni kanser vakaların %5,7'sini oluşturmaktadır ve kanserler arasında en yüksek beşinci insidansa sahiptir. Her yıl dünya çapında bir milyondan fazla yeni mide kanseri vakası teşhis edilmektedir.¹¹

2.3.1 Mide Kanseri İnsidansı ve Epidemiyolojisi

Dünyada her yıl bir milyondan fazla mide kanseri vakası teşhis edilmektedir. Mide kanseri dünyada en sık teşhis edilen 5. kanser ve en yaygın 7. kanserdir. Doğumdan 74 yaşına kadar mide kanserine yakalanma kümülatif riski tüm dünyada erkeklerde %1,87 ve kadınlarda %0,79'dur. Erkeklerde daha sık görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde mide kanseri erkeklerde kadınlara göre 2,2 kat daha fazla teşhis edilmektedir. Dünya çapında 5 ülkede mide kanseri, erkeklerde tüm kanserler arasında en yüksek insidansa sahiptir.

Mide kanserleri gelişmiş ülkelerde daha sık görülmektedir. Yüksek-orta İnsani Gelişme Endeksi (İGE) ülkeleri arasındaki ortalama insidans oranı erkekler için 100.000'de 20 iken, düşük-orta İGE ülkeleri arasındaki ortalama oran 100.000'de 6.6'dır.¹⁰ Mide kanseri insidansı bölge ve kültüre göre oldukça değişkendir. İnsidans oranları en yüksek Doğu ve Orta Asya ile Latin Amerika'dadır.¹²

Mide kanserlerinin %95'lik kısmını adenokarsinomlar oluşturur ve bunu primer mide lenfoması izler. Bu adenokarsinomlar, anatomik bölgelerine göre kardial ve non-kardial olmak üzere ikiye ayrılır. Non-Kardial kanserleri, çeşitli çevresel faktörlerin neden olabileceği kronik gastrit zemininde ortaya çıkar. Kardial kanserlerinin patogenezi belirsizliğini korumaktadır, ancak iki farklı etiyolojinin rol oynadığı düşünülmektedir. Bunlardan biri gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) ile ilişkilidir ve özofagus adenokarsinomlarına benzer, diğeri ise Helicobakter pylori (HP) atrofik gastrit ile ilişkilidir ve kardial dışı kansere benzer.¹³ Bu kanserler ayrıca histolojik olarak intestinal (iyi differansiye) veya diffüz (undifferansiye) olmak üzere 2 kategoriye ayrılır. İntestinal tip daha yaygındır ve ileri yaş erkeklerde daha sık görülmek ile birlikte daha iyi bir prognoza sahiptir, diffüz tip ise daha genç yaşta görülebilir ve kadınlarda görülme sıklığı intestinal tipe göre daha fazladır.¹⁴

2.3.2 Mide Kanseri Gelişiminde Etiyolojik Faktörler

Mide kanseri oranları kadınlarda erkeklere göre önemli ölçüde daha düşüktür. Östrojenin koruyucu etkisinin kadınlarda mide kanseri riskini azaltabileceği olabileceği düşünülmüştür. Menopozdan sonraki 10-15 yıl içerisinde kadınlarda mide kanseri insidansı erkeklerdekine benzer bir örüntüye sahip olması da bu düşünceyi destekleyici niteliktedir.¹⁵

Mide kanseri için ana risk faktörü bakteri HP'dir. Avustralyalı araştırmacılar Barry Marshall ve Robin Warren, HP bakterisini 2005 yılında HP'yi keşfedene kadar peptik ülser hastalığında yaşam tarzı ve stresin başlıca risk faktörleri olduğu varsayılmaktaydı. Çalışmaları sayesinde artık mide ülserlerinin %80'e kadarının HP'den kaynaklandığı ortaya konulmuştur. Non-kardiya alt tip vakalarının %90'ı HP zemininde meydana gelen gastritle ilişkilidir. HP enfeksiyonundan sonraki on yıl içinde mide kanseri olasılık oranını 5,9 kat arttırdığı bulunmuştur.¹³ HP enfeksiyonu mide kanseri riskini artırırken, GÖRH ve özofagus adenokarsinomuna karşı da koruyucu olduğu gösterilmiştir. Bakteri non-kardia gastriti yaparken, midenin proksimal (kardia) kısmındaki asit salgısını azalttığı, böylece özofagus ve kardiyadaki gastriti azalttığı bilinmektedir. Bu nedenle non-kardiya mide kanseri insidansını azaltan HP eradikasyon, aslında kardialtı tip insidansını artırmış olabilir.¹⁶

Birçok çalışma, GÖRH ile kardialtı yerleşimli mide kanserleri arasında önemli bir ilişki olduğunu bildirmiştir. Kardialtı yerleşimli mide kanseri hem şiddetli mide atrofi hem de sık GÖRH semptomları ile pozitif ilişkilidir. Özofagogastrik bileşkede, tümörlerin displastik intestinal metaplaziden kaynaklandığı ve potansiyel olarak kardialtı mukozanın displazisini içeren bir yol üzerinden bunun meydana geldiği düşünülmektedir.¹⁷ HP ile ilişkili kardialtı kanseri ile karşılaştırıldığında, reflü ile ilişkili kardialtı kanseri insidansı istikrarlı bir şekilde artmaktadır. Reflü ile ilişkili kardialtı kanseri ve özofagus adenokarsinomunda insidans oranı eğilimleri çok benzerdir, bu da bu iki kanserin benzer bir etiyoloji ve patofizyolojik süreci paylaştığını düşündürür.¹⁸ Sigara ve diğer tütün ürünlerinin kullanımının kardialtı mide kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir. Küresel mide kanserleri vakalarının %11'inin, Avrupa'daki vakaların ise %17'sinin sigaraya bağlı olduğu tahmin edilmektedir.¹⁹ Yapılan bir meta-analizde, sigara içenlerde mide kanseri riskinin yaklaşık 1,53 kat arttığı ortaya konulmuştur.²⁰ Aynı şekilde alkol kullanımının mide kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir. Alkolün

mide mukozasını tahrip ettiği, bunun da mide kanserinin öncüsü olan gastrit ile sonuçlandığı bilinmektedir.²¹

Tuz ve salamuradan zengin diyetin midenin mukoza bariyerini aşındırdığı ve böylelikle gastrite yol açtığı bilinmektedir. Japonlar gibi diyetleri tuz ve salamura gıdalardan zengin olan kültürlerde mide kanseri oranları daha yüksektir. Bu diyet türünün nitritten zengin olması ve mide yerleşimli bakteriler tarafınca kanserojen olan nitrite çevirilmesi mide kanseri gelişiminde önemli bir risk faktörüdür.²² Yapılan çalışmalarda batılı diyet tarzını benimseyen Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Japon göçmenlerin, geleneksel Japon diyetiyle beslenenlere göre önemli ölçüde daha düşük mide kanseri oranına sahip olduğu görülmüştür. 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. Vaka-kontrol çalışmaları, daha yüksek meyve ve sebze alımının, %37 daha düşük mide kanseri riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir.²³

Çok sayıda çalışma, A kan grubunun daha yüksek mide kanseri riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu grupta da pernisiyöz anemide de artış görülür. İskandinav'da geniş bir prospektif çalışma, A kan grubunun daha yüksek mide kanseri riski ile ilişkili olduğunu doğrulanmıştır.²⁴

Mide kanseri gelişimi için gereken süre genel olarak farklı çalışmalarda çok geniş aralıklarda raporlanmıştır. Mide kanserlerini erken ve geç mide kanseri olarak ikiye ayıran çalışmalarda erken mide kanserlerinde ikiye katlanma süresinin 377-3400 gün arasında, geç mide kanserlerinde ise bu sürenin 105-305 gün arasında olduğu not edilmiştir.^{25, 26}

2.4 Mide Kanseri Patogenezi

Mide kanseri morfolojik, biyolojik ve genetik olarak heterojendir. Mide kanserlerinin %95'lik kısmını adenokarsinomlar oluştururken geri kalanı lenfoma, sarkom ve karsinoidlerden meydana gelmektedir.²⁷

2.4.1 Gastrik Displazi

Helicobacter pylori enfeksiyonu mide karsinogenezinde önemli bir rol oynar. Kardiya dışı mide kanserlerinin en az yüzde 89'unun *H. pylori*'den kaynaklandığı tahmin edilmektedir. Tedavi edilmediği takdirde, *H. pylori* enfeksiyonu yavaş kanserojen bir süreç başlatır, on yıllar boyunca gelişir ve sonunda kronik antral gastrite ve nihayetinde çoğunlukla intestinal ve nadiren diffüz tip mide adenokarsinomu gelişimi için bir risk faktörü olan multifokal atrofik gastrite yol açar. Bu kaskad sırasıyla non-atrofik gastrit, atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve gastrik displaziyi takip eder. Nadiren de olsa displazi, *H. pylori* enfeksiyonu olmadan, adenomatöz olmayan gastrik poliplerden de gelişebilir.

Mide adenokarsinomunun doğrudan öncüsünü temsil eden gastrik displazi, bazal membranla sınırlı sitolojik ve mimari özelliklerle tanımlanan neoplastik bir lezyondur. American Joint Committee on Cancer [AJCC] tümör, nod, metastaz [TNM] evreleme kriterlerine göre Tis veya karsinoma in situ olarak evrelendirilir. Endoskopik olarak düz, polipoid (yani "adenom") veya deprese lezyon olarak ortaya çıkabilir.²⁸

WHO'ya göre, mide epiteli displazisi ikiye ayrılır: düşük ve yüksek dereceli displazi.²⁹ Batı ülkelerinde, bir kısım klinisyenler düşük dereceli mide displazisi olan hastalar için yakın endoskopik izlem yapılır, lezyonlar ilerlerse müdahale uygun müdahale gerçekleştirilir. Öte yandan, klinisyenlerin çoğu yüksek dereceli displazili hastalar için cerrahi veya endoskopik rezeksiyon önermektedir.³⁰ Bunun nedeni, yüksek dereceli displazi nedeniyle rezeksiyon uygulanan bazı hastalarda, oran tam olarak belirlenmemiş olsa da, mikroinvazyon bölgelerinin bulunabilmesidir. Japonya'da çoğu "adenom" ve "erken karsinom" gözleme tabi tutulmaz, ancak Batı'da çok daha az kullanılan bir teknik olan endoskopik rezeksiyonlarla bu lezyonlar tedavi edilir.

Gastrik epitel displazisinin çoğunluğu, Goblet ve Paneth hücreleri dahil olmak üzere kolon adenomlarına benzer bir histomorfoloji gösterir ve bu nedenle adenomatöz (veya intestinal) displazi veya tip I displazi olarak nitelendirilir. Tip II displazi (gastrik fenotip), foveolar veya pilorik tip epitelden oluşan ikinci bir morfolojik gastrik displazi türüdür.³¹ Bazı araştırmacılar tip II displazinin kötü diferansiye (diffüz) mide kanseri ile daha sık ilişkili olduğunu bulmuş olsa da, diğerleri tarafından bu alt tipin daha agresif bir biyolojisi önerilmiş olsa da bu evrensel değildir.^{32,33}

Gastrik displazinin ilerleme hızının artık önceden tahmin edilenden çok daha düşük olduğuna inanılıyor. Adenomatöz gastrik poliplerde, adenom boyutundaki artışla birlikte invaziv adenokarsinom odakları bulma olasılığı artar ve 2 cm'den büyük polipler için risk yüzde 50'ye kadar çıkar. Ayrıca, adenomatöz gastrik polip saptanan hastaların yüzde 30'unda midenin başka bir bölgesinde senkron adenokarsinom bulunmuştur.³⁴

2.4.2 Genetik Predispozisyon ve Herediter Sendromlar

Mide kanserli hastaların birinci derece akrabalarının mide kanseri geliştirme olasılığı genel popülasyonun neredeyse üç katıdır. Bu, kısmen, *H. pylori* enfeksiyonunun ailelerde yaygın olmasına ve kalıtsal IL-1 gen polimorfizmlerinin, *H. pylori* enfeksiyonu ile ilişkili inflamatuvar yanıtı ve mide kanseri riskini etkileyebilecek potansiyel rolüne atfedilebilir.³⁵

Bununla birlikte, mide kanseri olan hastaların yaklaşık %10 ila 20'sinde mide kanserinin ailesel kalıtımı ortaya çıkarken, vakaların %5'inden azı kansere kalıtsal bir yatkınlıktan kaynaklanmaktadır.^{36,37} Bu sendromlardan biri olan kalıtsal diffüz mide kanseri (HDGC), taşlı yüzük hücreli mide kanseri ve lobüler meme kanseri ile karakterize otozomal dominant kanser sendromudur; buna CDH-1 (E-cadherin 1) genindeki bir germ defekti sebebiyle meydana gelir.³⁸ HDGC dışında mide kanseri için diğer 2 tür ailesel yatkınlık tanımlanmıştır: Ailesel İntestinal Mide Kanseri (FIGC) ve Mide Adenokarsinomu ve Midenin Proksimal Polipozisi (GAPPS). Bu ailelerde mide kanseri gelişme riski yüksektir, ancak yalnızca HDGC genetik olarak açıklanmaktadır.³⁸

Mide kanseri ayrıca Lynch sendromu (kalıtsal polip dışı kolorektal kanser), FAP(Familyal Adenomatosis Poliposis), Li-Fraumeni sendromu, Peutz-Jeghers sendromu, juvenil poliposis, kalıtsal meme ve yumurtalık kanseri sendromu ve Cowden sendromuyla ancak bunların hepsi mide kanserinin oldukça nadir nedenleridir.

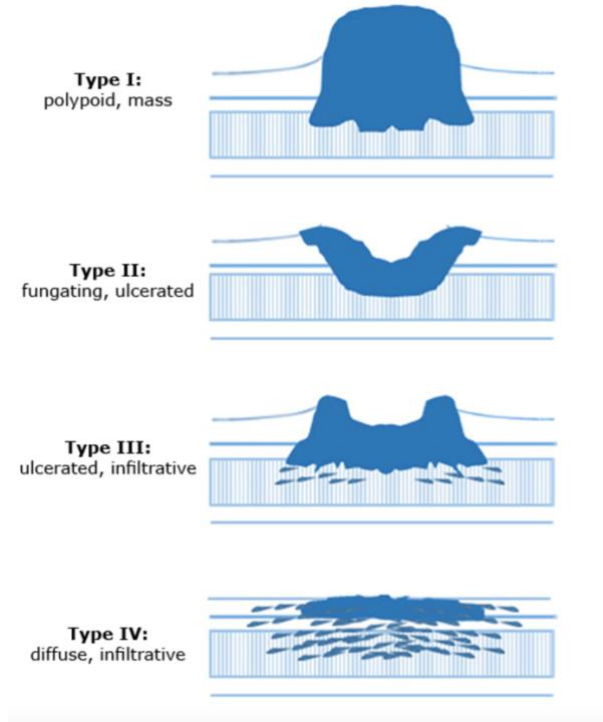
2.5 Mide Kanseri Sınıflaması ve Evrelemesi

Mide kanserleri anatomik yerleşim, hastalık yaygınlığı, histomorfolojik görünüm ve moleküler alt tipler dahil olmak üzere çeşitli şekillerde sınıflandırılmıştır.

2.5.1 Erken ve Geç Mide Kanseri

Erken mide kanseri (EMK) kavramı 1962 yılında Japonya'da ortaya çıkmıştır; O zamanlar EMK, cerrahi ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilen bir neoplazm olarak tanımlandı. EMK şimdi daha spesifik olarak, lenf nodu metastazından bağımsız olarak mukoza veya submukoza ile sınırlı bir adenokarsinom olarak tanımlanmaktadır (T1, herhangi bir N). Bu kanserler, mide kanserinin daha ileri evrelerinden önemli ölçüde daha iyi bir prognoza (yaklaşık yüzde 90 beş yıllık sağkalım oranına) sahiptir. Daha da önemlisi, Japon Ulusal Kanser Merkezi, Japonya Mide Kanseri Derneği ve diğer uluslararası gruplar tarafından benimsenen bu tanım, EMK'li hastaların küçük bir yüzdesinde lenf nodu metastazı mevcuttur.³⁹ EMK'lar, düşük bir venöz invazyon ve lenf nodu metastazı insidansı ile karakterize olup iyi bir prognoza sahiptir.

İlerlemiş mide karsinomları çeşitli makroskopik görünümler gösterebilir. Bormann sınıflaması mide karsinomlarını dört farklı morfolojik tipe ayırır: polipoid (tip 1), fungatif (tip 2), ülserli (tip 3) ve diffüz infiltratif (tip 4) (Şekil 7).⁴⁰



Şekil 7 – Bormann Sınıflaması

Ülsere tümörler iyi huylu ülserlerden, sınırları kalkık ve kalınlaşmış, düzensiz ve sertleşmiş çevreleyen mukoza ile düzensiz bir kenara sahip olarak gelişirler. Ülser tabanı nekrotik, tüylü ve sıklıkla nodülerdir. Kraterden yayılan mukoza kıvrımları

düzensizdir. İnvaziv adenokarsinom, mukoza ve submukozada yüzeysel olarak yayılabilir ve rugal kıvrımların düzleşmesiyle plak benzeri lezyonlara yol açabilir. Bazı durumlarda, yüzeysel ülserasyon ortaya çıkar. İnfiltrasyon, duvarın tüm katlarını kapsayabilir, buna 'linitis plastica' denir. Bazı müsinöz adenokarsinomlar, tümöre jelatinimsi bir görünüm veren önemli miktarda müsin salgılayabilir.

2.5.2 Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması

Histogenezi ve farklılaşma derecesini hesaba katmayan 2019 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırması, birkaç ana histolojik malign epitelyal tümör tipini (tübüler, papiller, az differansiye taşlı yüzük tipi, az differansiye diğer tipler, müsinöz, mikst) ve ayrıca nadir varyantları tanımlar.⁴¹ Tübüler en yaygın olan alt tiptir ve sıklıkla lümende polipoid şeklide bir kitle oluşturur. Papiller tip de yaygın bir alt tip olup karaciğer metastazı sık diğerlerine göre daha sıktır. Müsinöz adenokarsinom, mide kanserlerinin yaklaşık %10'unu oluşturur ve histolojik olarak yaklaşık %50'si ekstraselüler mukustan oluşur. Tübüler, papiller ve müsinöz adenokarsinomlar iyi differansiye karsinomlardır. Taşlı yüzük hücreli karsinomların da dahil olduğu az koheziv karsinomlar agresif seyirlidir ve lenfovasküler invazyon sergiler. Hepatoid adenokarsinomlar ise AFP yüksekliğiyle seyreden ve karaciğere metastaz eğiliminde olan kötü prognozlu bir alt tiptir.⁴² Mikst tip adenokarsinomlar ise birden çok alt tip hücrelerini bir arada bulunduran adenokanserlerin girdiği sınıftır.^{43, 44}

2.5.3 Lauren Sınıflaması

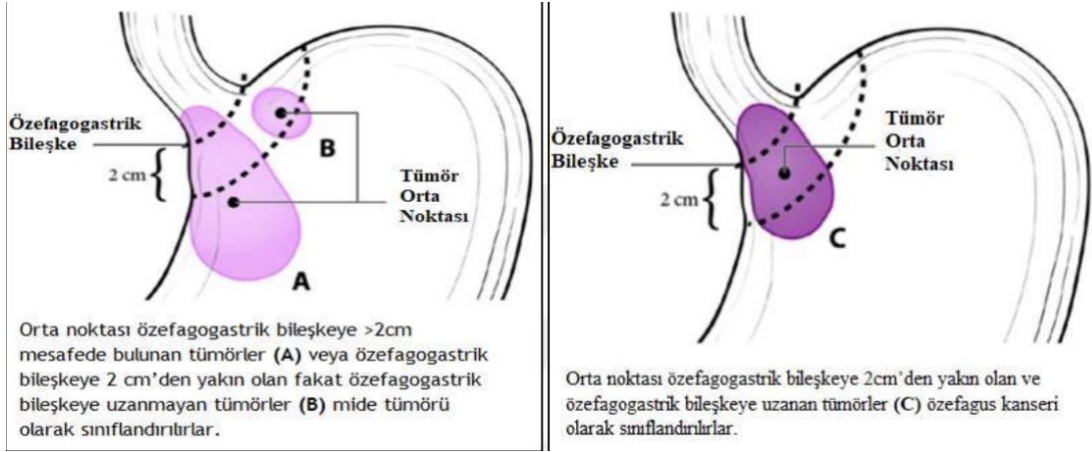
Lauren'in 1965'teki çığır açıcı makalesinden bu yana, gastrik adenokarsinomlar, belirgin bir morfolojik görünüme, epidemiyolojiye, patogeneze, profil ve genetik özelliklere sahip olan intestinal (yani bez oluşturan) ve diffüz (diskohezif hücrelerden oluşan) olmak üzere iki farklı histomorfolojik alt tipe ayrılmıştır.¹⁴ Genel olarak, morfolojik farklılıklar, intestinal tip tümörlerde korunan ve diffüz karsinomlarda kusurlu olan hücreler arası adhezyon moleküllerine dayandırılabilir.

İntestinal tip tümörler, tümör hücreleri birbirine yapışarak tübüler veya glandüler formasyon gösterirler ve intestinal sistemin başka bir yerinde ortaya çıkan adenokarsinoma benzerler. İntestinal tip erkeklerde ve ileri yaş gruplarında daha sık

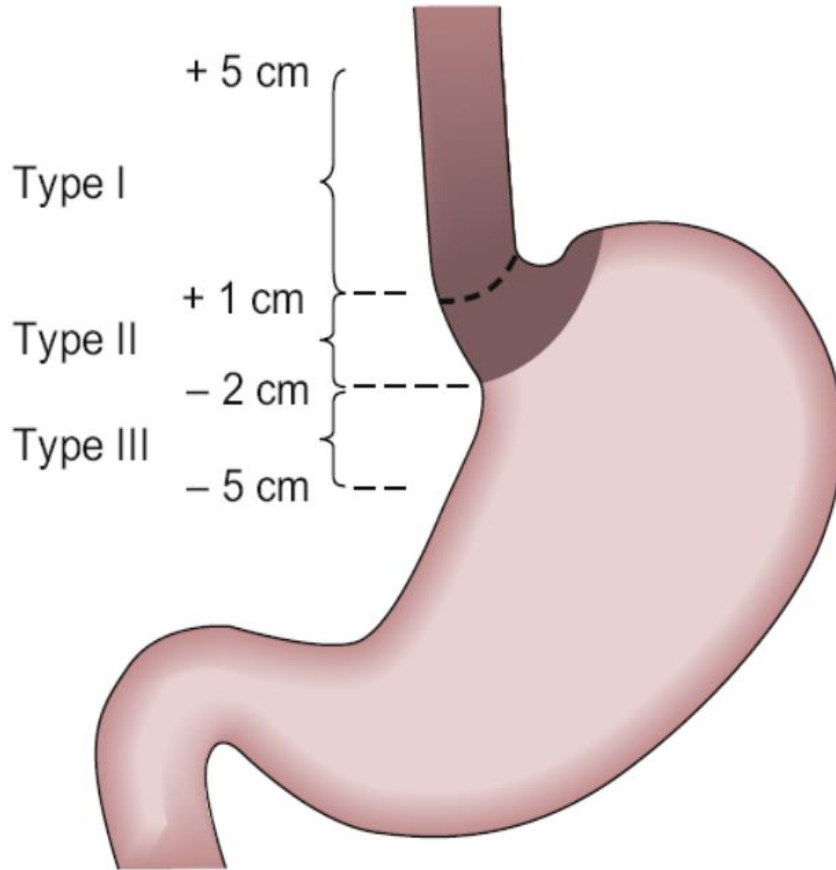
görülür ve daha iyi prognoza sahiptir. WHO sınıflamasındaki tübüler, papiller ve müsinöz adenokarsinomlar Lauren sınıflamasında intestinal alt tipe girmektedirler. Buna karşılık, zayıf kohezyonlu karsinomlarda adezyon moleküllerinin eksikliği, tek tek tümör hücrelerinin bez oluşumu olmadan komşu dokuları invaze etmesine müsaade eder. Zayıf kohezif karsinomlar, Lauren sınıflandırmasının diffüz tipine karşılık gelir. Bu alt tip, taşlı yüzük hücreleri gibi neoplastik hücreleri, aynı zamanda histiyositleri, lenfositleri ve derin eozinofilik sitoplazmaya sahip diğerlerini içeren çeşitli hücre tiplerini barındırabilir. Klasik taşlı yüzük hücreleri de dahil olmak üzere bu hücre tiplerinin karışımı yaygın olarak görülmektedir. Bu tümörler erkek kadın oranı açısından intestinal tipe göre daha homojen bir dağılım gösterir ve genç bireylerde daha sıktır.¹⁴

2.5.4 Siewert Sınıflaması

AJCC'nin tümör, TNM evreleme sistemi (Tablo 1 : TNM Evrelemesi) mide kanserleri için evrensel olarak kullanılmaktadır. AJCC evreleme sınıflandırmasının en son (2017, sekizinci baskı) revizyonunda, özefagogastrik bileşkeye uzanan mide tümörlerinden merkezi özefagogastrik bileşkeye 2 cm ya da daha yakın mesafede olanlar özefagus kanseri olarak sınıflanmıştır. Bunun tam tersi olarak orta noktası özefagogastrik bileşkeye 2 cm'den daha uzak olan tümörler özefagogastrik bileşkeyi içerseler bile mide kanseri olarak sınıflandırılırlar (Şekil 8 - Özefagogastrik Bileşke Tümörleri). Özefagogastrik bileşkeye tutulumu olmayan bütün kardiya tümörleri mide kanseri olarak sınıflandırılır. Siewert sınıflaması (Şekil 9 – Siewert Sınıflaması) gastroözefajiyal bileşkeye sirayet eden tümörleri üç gruba ayırır. Siewert tip 1 tümörler özefagusun intestinal metaplazi alanından köken alır ve gastroözefajiyal bileşkeye yukarıdan uzanır. Siewert tip 2 tümörler gastroözefajiyal bileşkeden direkt köken alır. Siewert tip 3 tümörler mide mukozasından köken alır ve gastroözefajiyal bileşkeye alttan uzanır.



Şekil 8 - Özefagogastrik Bileşke Tümörleri



Şekil 9 – Siewert Sınıflaması

2.5.5 Mide Kanserinde Evreleme

AJCC'nin Union for International Cancer kontrol (UICC) tarafından ortaklaşa geliştirilen TNM evreleme sistemi (Tablo 1 : TNM Evrelemesi) mide kanserleri için

evrensel olarak kullanılmaktadır. AJCC / UICC TNM evreleme sınıflaması en son revizyonu (8.baskı 2017), tümörler klinik görüntülemeleri, neoadjuvan tedavisiz patoloji ve neoadjuvan tedavili patolojilerine göre evrelenmiştir.⁴⁵ Cerrahi patoloji evrelemede en doğru aşama olmasına rağmen klinik evreleme de tedavi yaklaşımında önemlidir.

Tablo 1 : TNM Evrelemesi

T-Primer tümör
TX Primer tümör değerlendirilemedi
T0 Primer tümör mevcut değildir
Tis Karsinoma in situ: Lamina propria invazyon göstermeyen intraepitelyal tümör
T1 Tümör lamina propria, muskularis mukoza, ya da submukozaya invazedir. • T1a Tümör lamina propria or muskularis mukozaya invaze • T1b Tümör submukozayı invaze
T2 Tümör muskularis propria'ya invaze
T3 Tümör viseral periton veya komşu yapıları invaze etmeden subserosal bağ dokusuna penetre olmuştur
T4 Tümör serozayı (viseral periton) veya komşu yapıları invaze etmiştir • T4a Tümör serosayı (viseral periton) invaze etmiştir • T4b Tümör çevre yapılara invazedir
N-Bölgesel lenf bezleri
NX Regionallenf nodu tutulumu değerlendirilemedi
N0 Regional lenf nodu metastazı mevcut değildir
N1 Metastazlı regional lenf nodu sayısı 1–2'dir
N2 Metastazlı regional lenf nodu sayısı 3-6 arasındadır.
N3 Metastazlı regional lenf nodu sayısı ≥ 7 • N3a Metastazlı regional lenf nodu sayısı 7–15 arasındadır • N3b Metastazlı regional lenf nodu sayısı ≥ 16
M-Uzak metastazlar
M0 Uzak metastaz yok
M1 Uzak metastaz var

Tablo 2 : UICC Evrelemesi

Evre	TNM
Evre 0	Tis N0 M0
Evre IA	T1 N0 M0
Evre IB	T2 N0 M0 T1 N1 M0
Evre IIA	T3 N0 M0 T2 N1 M0 T1 N2 M0
Evre IIB	T4a N0M0 T3 N1 M0 T2 N2 M0 T1 N3 M0
Evre IIIA	T4a N1 M0 T3 N2 M0 T2 N3 M0
Evre IIIB	T4b N0 M0 T4b N1 M0 T4a N2 M0 T3 N3 M0
Evre IIIC	T4b N2 M0 T4b N3 M0 T4a N3 M0
Evre IV	T herhangi N herhangi M1

2.6 Mide Kanserinde Tanı ve Tedavi

2.6.1 Mide Kanserinde Klinik Bulgular ve Semptomlar

Mide kanserli hastaların çoğu erken dönemde asemptomatik olmasına rağmen bazı olgular midenin diğer benign hastalıklarında da görülebilen dispeptik semptomlar ile prezente olabilirler. İleri evre mide kanserlerinde ise en sık semptomlar olarak kilo kaybı ve epigastrik ağrı görülmektedir. Diğer sık görülen semptomlar arasında bulantı, kusma, iştahsızlık, disfaji, erken tokluk hissi ve melena bulunur.⁴⁶ Açıklanamayan kilo kaybı, ilerleyici disfaji, inatçı kusma, üst gastrointestinal kanama bulgusu, ailesinde mide kanseri hikayesinin olması, yeni ortaya çıkan dispepsi, anemi ve muayenede palpabl abdominal kitle bulunması alarm semptomları olarak kabul edilmelidir. Ancak özofagus kanserlerinde olduğu gibi sadece alarm semptomları mide kanserlerini tespit etmek için yeterince duyarlı değildir.⁴⁷

2.6.2 Preoperatif Tanı ve Evreleme

Mide kanserinin teşhis edilebilmesi için öncelikle hastada mide tümörünün olabileceğinden şüphe edilmesi gerekmektedir. Hastalığın erken döneminde klinik bulgu vermemesi veya benign hastalıkların da benzer bulgularla ortaya çıkması tanı koymayı zorlaştırmaktadır. Alarm semptomları olan hastalarda endoskopik değerlendirme tanı koyabilmek için elzemdir. Mide kanserlerinde kesin tanı, endoskopi ve biyopsi yapılarak histopatolojik tanı ile konulmaktadır. Sonrasında klinik evreleme ve operabilitenin değerlendirilmesi için kesitsel radyolojik incelemeler gerçekleştirilmelidir.

2.6.2.1 Endoskopi

Mide kanseri tanısında altın standart olan endoskopi, histopatolojik tanı konulabilmesi için gerekli olan biyopsinin alınması imkanını da sağlamaktadır. Biyopsi sayısı arttıkça kesin tanı doğruluk oranı %98'e kadar yükselmektedir. Diffüz tip mide kanserleri submukozaya infiltre olmaya meyilli olduklarından, biyopsi alınan yerden tekrar derin biyopsi alınması, biyopsi doğruluk oranını arttırmak için önerilmekte olan bir yöntemdir.⁴⁸

2.6.2.2 Bilgisayarlı Tomografi

Tomografi mide kanseri tanısı koymada, operabilitesinin değerlendirilmesinde ve yayılımını saptamada kullanılmaktadır. İnceleme mideye oral ve intravenöz yoldan kontrast verilerek yapıldığında tümörün mide duvarındaki infiltrasyonu, çevre dokuya invazyonunu ve uzak metastazların değerlendirilmesini sağlamaktadır. İntravenöz kontrast uygulanmadığı durumlarda yakın organ tutulumunu ve lenf metastazlarını tam olarak göstermeyebilir.⁴⁹ İntravenöz kontrast verilmesine rağmen tomografide metastaz saptanmayan olguların %20 oranında operasyon esnasında metastaz saptanabilmektedir. Bu sebeple evreleme açısından diagnostik laparoskopi artık çoğu merkezde rutin olarak uygulanmaktadır.⁵⁰

2.6.2.3 Pozitron Emisyon Tomografisi/ Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT)

Yaygın vücut taramasında da kullanılan bir yöntem olan PET/BT mide kanserinde lokorejyonel evreleme ve tomografide şüpheli gözüklen lenf nodlarında metastaz varlığını değerlendirilmek için kullanılabilmektedir. Peroperatif dönemde evreleme için standart olarak kullanılmamakla birlikte, yaygın uzak metastaz varlığı haricinde ameliyat kararını etkilememektedir. Özellikle taşlı yüzük hücreli az kohezif karsinomlar olmak üzere, bazı patolojik alt tipler ve diffüz tip mide kanserinde PET/BT tutulumu olmayabilir.⁵¹ Peritoneal karsinomatozda da sensitivitesinin düşük olması diagnostik laparoskopinin önemini arttırmaktadır.⁵²

2.6.2.4 Endoskopik Ultrasonografi (EUS)

Mide kanseri teşhisi esas olarak biyopsi ile birlikte üst gastrointestinal endoskopiye dayanır fakat gastroskopi lezyonun varlığını ve boyutunu belirlemede yarıyken invazyon derinliğini anlamak, lenf nodu metastazını ve uzak metastazı belirlemek için yetersiz kalmaktadır. EUS, tümör invazyonunun derinliğini ve lenf nodu metastazını değerlendirebilir ve mide kanserinin T ve N evrelemesinde sensitivitesi sırasıyla %65-92 ve %50-95'e kadar ulaşabilir. Ayrıca karaciğer ve pankreas gibi yakın organlardaki metastazları ve diğer görüntüleme yöntemlerinde tespit edilmesi zor olan eser miktarda asiti tespit edebilir. Günümüzde mide kanserinin lokal evrelemesinde en doğru ve yaygın olarak kullanılan teknik haline gelmiştir.⁵³

2.6.2.5 Evreleme Laparoskopisi

Genel anestezi altında yapılması, diğer görüntüleme yöntemlerinden daha pahalı ve invazif olması gibi dezavantajları olmasına rağmen evreleme laparoskopisi karaciğeri, lenf nodlarını ve peritonu doğrudan değerlendirmeyi sağladığı için diğer yöntemlere göre üstündür ve günümüzde birçok merkezde standart bir şekilde yapılır hale gelmiştir. BT ile kıyaslandığında evreleme laparoskopisi yaklaşık %19 oranında daha fazla uzak metastaz ve peritoneal implant ortaya koymaktadır.⁵⁴ Özellikle taşlı yüzük hücreli zayıf kohezif karsinomlar gibi PET/BT ve BT’de uzak metastaz ve lenf nodu tutulumu ayrımı yapılması güç olan hasta grubunda büyük bir cerrahi travmanın ve gereksiz laparotomilerin önüne geçmesi açısından önemli bir yöntemdir.⁵⁵ Yine de deneyimli cerrahlar tarafından yapılması önerilmektedir. Laparoskopi sayesinde ayrıca peritoneal sitoloji örnekleri operasyonun başında gönderilebilmektedir.

2.6.3 Mide Kanserinde Tedavi Seçenekleri

Mide kanserinde herhangi bir tedavi kararı alınmadan önce multidisipliner bir tedavi planlaması en doğru tedavi yönetimi için zorunludur. Multidisipliner tedavi ekibi, cerrahlar, onkologlar, radyologlar, radyasyon onkologları ve patologları barındırmalıdır.⁵⁶

Günümüzde minimal invazif yöntemlerin ilerlemesi ve adjuvan tedavilerdeki gelişme, tüm kanserlerde olduğu gibi mide kanserlerinde de daha sınırlı rezeksiyonlar yapılması trendine kaymaya sebep olmuştur. Endoskopik rezeksiyon, seçilmiş erken evre tümörler için uygun yaklaşım olacaktır. Evre IB-III mide kanseri için radikal gastrektomi endikedir ve bu hastalar için perioperatif tedavi önerilir. Tıbben uygun hastalara yüksek hacimli cerrahi merkezlerde D2 rezeksiyonları yapılmalıdır.⁵⁶

2.6.3.1 Endoskopik Rezeksiyon Yöntemleri

Endoskopik rezeksiyonlar (ER), lenf nodu metastazı gelişim riski minimal olan hastalarda gastrektomiye alternatif olarak kullanılabilir. Bu yöntemler, gastrektomilere göre daha iyi bir yaşam kalitesi açısından avantajlıdır.⁵⁷ Birkaç dekat önce Endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR), EGK hastalarında küçük boyutlu kitleleri çıkarmak için kullanılmaktaydı. Fakat son yıllarda endoskopik

enstürumanlarda ve teknikdeki gelişmeler EMR endikasyonlarının genişlemesine ve endoskopik submukozal diseksiyonların (ESD) yapılmaya başlanmasıyla sonuçlandı.⁵⁸

T evresi T1a ve tümör çapı 2 cm altında olan, ülserasyon görülmeyen iyi differansiye adenokarsinomda LN metastazı riski çok düşüktür. Çin Klinik Onkoloji Derneği (CSCO), bu kriterleri EMR veya ESD için mutlak endikasyonlar olarak sınıflandırmıştır.⁵⁹ İyi veya orta differansiye, tübüler veya papiller karsinom olan, ülserasyon bulgusu farketmeksizin boyutu 2-3 cm arasında olan tümörler için Kore Gastrik Kanseri Birliği (KGCA) minimal invazif işlemler veya cerrahinin tercih edilmesini önerirken, CSCO ve Japon Gastrik Kanseri Birliği (JGCA) bu vakalarda önerisi mutlak olarak ESD'dir.^{60,61} JGCA ve CSCO, ESD'yi önerme sebebi bu hastalarda ESD sonrası LN metastazı veya uzak metastaz oranları %0-0.21 arasında görülmektedir.⁶²

Kötü differansiye tübüler veya zayıf kohezif karsinomlarda, T evresi T1a olan, ülserasyon izlenmeyen ve tümör çapının 2 cm küçük olduğu durumlarda yetersiz kanti düzeyi sebebiyle KGCA cerrahi önermektedir fakat JGCA ve CSCO bu tümörleri EMR-ESD için genişletilmiş endikasyon kriterleri arasına almaktadır.^{60,61,62}

Ulusal Kapsamlı Kanseri Ağı (NCCN)(Amerika) ve Avrupa Medikal Onkoloji Derneği (ESMO) kılavuzları ER'yi yalnızca KGCA'ya benzer şekilde iyi diferansiye, 2 cm'den küçük ve ülser olmayan lezyonlar için önermektedir. NCCN ve ESMO, ER'nin düşünölmeyeceği durumlarda cerrahi önermektedir.^{63,64}

KCGA kılavuzunda ER sonrası patolojik değeriendirmede küratif olmayan rezeksiyonlarda, lenfovasküler invazyon varlığında ve pozitif rezeksiyon sınırı görölmesi halinde ek cerrahi tedavi önerilmektedir.⁶⁰ JGCA kılavuzunda A, B, C-1 ve C-2 olarak sınıflandırılan endoskopik kürabilitte sınıflaması (eCura) mevcuttur. Bu sınıflamaya göre endoskopik rezeksiyon patolojisi eCura A ve B'yi karşılıyorsa takip önerilir; ancak, eCura C-1 durumunda ek ESD veya cerrahi; eCura C-2 hastalarına ek cerrahi önerilmektedir.⁶¹ NCCN, kötü diferansiye mide kanseri, lenfovasküler invazyon varlığı, submukozal invazyon veya ER sonrası pozitif rezeksiyon sınırı

görülmesi halinde ek cerrahi önermektedir.⁶³ ESMO, ER dışı endikasyonları olan vakaların tamamında ek cerrahi önermektedir.⁶⁴

2.6.3.2 Cerrahi Tedavi ve Lenf Nodu Diseksiyonu

ER kriterlerini karşılamayan, rezektabl mide kanserlerinde ameliyat altın standart tedavinin ilk basamağını oluşturmaktadır.⁶⁵ Mide kanseri için standart cerrahi, yeterli sınırlarla gastrektomi, perigastrik ve ekstragastrik LND ve gastrointestinal rekonstrüksiyondan oluşur. Gerçekleştirilecek cerrahinin temel amacı R0 rezeksiyon sağlamaktır; bununla birlikte, mide rezeksiyonu tipi, LND'nin yaygınlığı ve rekonstrüksiyonun şekliyle alakalı tartışmalar hala mevcuttur mevcuttur.⁶³

JGCA, T1 tümörler için en az 2 cm'lik bir rezeksiyon sınırı önermektedir. JGCA ve CSCO, Borrmann tip I ve II tümörlü T2 veya daha ileri T evreli tümörlerde en az 3 cm; Borrmann tip III ve IV tümörlerde ise en az 5 cm proksimal cerrahi sınırlı rezeksiyonların gerçekleştirilmesini tavsiye etmektedir.^{59,61} KGCA, NCCN ve ESMO, yeterli temiz cerrahi sınırlara ulaşılabiliriyorsa, distal mide kanserleri için distal gastrektomi yapılabileceğini belirtmektedir.^{60,63,64} ESMO, DG gerçekleştirirken evre IB-III tümörler için 5 cm'lik bir proksimal sınır, diffüz veya kötü differansiye tümörler için 8 cm'lik bir proksimal sınır gerekliliğini vurgulamakta; aksi takdirde total gastrektomi yapılmasını önermektedir.⁶⁴

Mide kanseri cerrahisinde gastrektomi tipine ve hastalığın yaygınlığına göre uygun LND yapılması önemlidir. Lenf nodu diseksiyonu D1 ve D2 LND olmak üzere temel olarak 2'ye ayrılmaktadır. D1 LND perigastrik lenf nodu istasyonu olan 1-6 arası lenf nodu istasyonlarını kapsamaktayken, D2 LND standart bir D1 LND'ye ek olarak 7-12 numaralı lenf nodu istasyonlarını kapsamaktadır. Doğu ülkelerinden yayınlanan kılavuzlar genel olarak T2 veya daha ileri bir tümörü olan, LN metastazı şüpheli olgularda D2 diseksiyonunu önerirken, batı ülkelerinde sadece mide cerrahisinde uzman cerrahlar tarafından daha sınırlı endikasyonlarda D2 diseksiyonunu önermektedir. Batı ülkelerinde D1 ve D2 diseksiyonunu karşılaştıran iki büyük randomize kontrollü çalışma, D2 LND'nin D1'e göre sağkalımda yararı olduğunu gösteremedi, ayrıca 15 yıllık uzun dönem takip sonuçları da benzerdi.^{66,67} Bu bilgilerin ışığında NCCN kılavuzu en az 16 lenf nodu toplanması şartıyla D1 veya D2 LND gerçekleştirilebileceğini; D1 ve D2 diseksiyonu ile ilgili tartışmalar halihazırda devam

ettiğinden, D2 diseksiyonun sadece yüksek hacimli merkezlerde deneyimli cerrahlar tarafından yapılması gerektiğini belirtmektedir.⁶³

D2 LND sırasında 10 numaralı istasyon olan splenik hilus diseksiyonu gerekliliği güncel bir tartışma konusudur. Son dönemde standart bir şekilde splenik hilus diseksiyonun yerine daha sınırlı endikasyonlarda bu bölgenin diseksiyonu tavsiye edilmektedir. JGCA, büyük kruvatur proksimalinde yerleşimli tümörlerde veya Borrmann tip 4 kanseri için splenik hilus diseksiyonunu önermektedir.⁶¹ Benzer şekilde, CSCO, 6 cm'den büyük, büyük kruvatur üst-orta kısmında yerleşimli T3–4 tümörler için splenik hiler LND'yi önermiştir.⁵⁹ NCCN ise splenik hilus invazyonu veya lenf nodu olmadığı sürece bu bölgenin diseksiyonunu önermemektedir.⁶³

2.6.3.3 Minimal İnvazif Cerrahi

Günümüzde teknokojinin ilerlemesi ve minimal invazif enstrümanların yaygınlaşması, cerrahların minimal invazif cerrahilerdeki tecrübesini başarısını arttırmış, birçok operasyon gerektiren durumda laparoskopi altın standart halini almıştır.^{68,69} Mide kanseri için oluşturulan büyük kılavuzların tamamı erken evre tümörler için laparoskopik yöntemleri tavsiye etmektedir. Randomize faz III KLASS-01 ve JCOG0912 çalışmaları, evre I mide kanseri için açık gastrektomiye kıyasla laparoskopik gastrektominin sağkalım oranlarının benzer olduğunu gösterdi.^{70,71,72} KLASS-03, JCOG 1401 ve CLASS-02 çalışmaları dahil olmak üzere birçok çalışma, klinik evre I mide kanseri için laparoskopik total gastrektominin güvenliğini kanıtlamıştır.^{73,74,75} İleri evre tümörlerde ise kılavuzlar arasında bir konsensüs mevcut değildir. KGCA ve ESMO açık gastrektomiye önerirken; NCCN ve CSCO laparoskopik yöntemleri tavsiye etmektedir. CLASS-01, klinik evre T2 ila T4a mide kanseri olan hastalarda yürütülen, açık ve laparoskopik gastrektomiye karşılaştıran bir faz III randomize klinik çalışmadır. Bu çalışmanın sonuçları, ileri evre kanserlerde açık distal gastrektominin laparoskopik gastrektomiye kıyasla üstün olmadığını gösterdi.⁷⁶ İleri evre kanserler için açık yöntemi tavsiye eden kılavuzlar bu çalışmaların sonuçlarından önce yayınlanmıştır; bu önerilerin yakında güncelleneceği düşünülmektedir. Ayrıca 2002 yılında gerçekleştirilen ilk robotik mide kanseri cerrahisi sonrası zamanla robotik cerrahi gelişmiş ve günümüzde sıkça uygulanır bir hal almıştır.⁷⁷

2.6.3.4 Onkolojik Tedavi Seçenekleri

Mide kanserinde onkolojik tedavi seçenekleri temel olarak adjuvan ve neoadjuvan olmak üzere 2'ye ayrılabilir. Neoadjuvan tedaviler daha çok unrezektabl tümörlerin regresyonunun sağlanarak cerrahi nihai tedaviye hazırlamak için verilirken; adjuvan tedaviler, sistemik hastalık halinde temel tedavi olarak veya gerçekleştirilen onkolojik cerrahiler sonrası ikame tedavi olarak uygulanabilmektedir.

Neoadjuvan tedavi batı ülkelerin kılavuzlarında daha yaygın bir şekilde önerilirken doğu kılavuzlarında daha az önerilmektedir. KGCA rezektabl mide tümörlerinde D2 LND'nin mümkün olması durumunda neoadjuvan kemoterapinin anlamsız olduğunu savunmaktadır.⁶⁰ JGCA, yaygın LN metastazı olan hastalar için şartlı olarak neoadjuvan kemoterapi önermektedir.⁶¹ Yakın zamanda yayınlanan CSCO kılavuzları, Japonya (RESOLVE) ve Güney Kore'de (PRODIGY) yürütülen faz III randomize kontrollü çalışmaların sonuçlarını da göz önünde bulundurması nedeniyle KGCA veya JGCA kılavuzlarına göre neoadjuvan tedaviye daha yakın bir kılavuzdur.⁵⁹ İlerleyen zamanlarda KGCA ve JGCA'nın da bu çalışmalar ışığında kendilerini güncelleyeceği düşünülmektedir.

Temiz sınırlarla gerçekleştirilen gastrektomi ve D2 LND sonrası patolojik incelemede evre II-III hastalığı olan bütün hastalarda tüm büyük kılavuzlar adjuvan kemoterapi önermektedir. Buna ek olarak ESMO, neoadjuvan tedavi almamış evre IB hastalar içinde adjuvan kemoterapi-kemoradyoterapi rejimleri önermektedir.⁶⁴ CSCO ise, yüksek risk kriterlerini karşılayan evre IB hastalarda adjuvan tedavi önermektedir.⁵⁹ Bu yüksek risk kriterleri hastanın 40 yaş altında olması, kötü differansiye tümör görülmesi ve tümörde damar, sinir veya lenfatik invazyon izlenmesidir. Cerrahi sırasında yeterli rezeksiyon sınırlarının elde edilemediği veya D0/D1 diseksiyon gerçekleştirilen hastalarda CSCO, NCCN ve KGCA tek başına kemoterapi yerine kemoradyoterapi önermektedir.^{59,60,63} ESMO ise eğer bu hastalar neoadjuvan kemoterapi aldıysa postoperatif dönemde radyoterapi önermemektedir.⁶⁴ Faz III randomize CRITICS çalışmasında, uygun preoperatif kemoterapi ve cerrahi alan hastalar, ek postoperatif radyoterapi için herhangi bir sağkalım yararı göstermemiştir.⁷⁸

YÖNTEM

1 Ocak 2015 ile 31 Aralık 2021 tarihleri arasında kliniğimizde mide tümörü nedeniyle uygulanmış tüm gastrektomi vakalarını içeren 201 hastanın bulunduğu mide cerrahisi veritabanı retrospektif olarak incelendi. Veritabanı kliniğimiz mide cerrahisi ekibi tarafından, Microsoft Office Excel programında, prospektif olarak tutulmaktadır. Veritabanı hastaların demografik bilgileri, özgeçmişleri, preoperatif laboratuvar verilerini, ameliyat bilgilerini, patolojik inceleme verilerini ve postoperatif takip verilerini içermektedir. Bu hastaların 189'u mide tümörü, 12'si özofagus tümörü sebebiyle opere edilmişti. Kalan hastaların 5'inin patolojisi GIST/Lenfoma geldiği için, 6 hasta remnant mide tümörü sebebiyle opere edildiği için, 3 hasta takiplerine devam etmediğinden, 2 hasta ise veri yetersizliği dolayısıyla dışlandı. Total veya Distal Gastrektomi + D1/D2 LND uygulanan ve patoloji piyesinde mide kanseri olarak tanımlanan 173 hasta retrospektif kohort çalışmamıza dahil edildi (Şekil 10). Hastaların hastane elektronik kayıt sistemi üzerinden; ameliyat notları, perioperatif takip notları, laboratuvar bulguları, radyolojik görüntülemeleri, patoloji raporları kayıt altına altına alındı. Postoperatif dönemde tüm hastalar 1.ay, 3.ay, 6.ay, 1.yıl ve yıllık takiplere çağrılarak mide cerrahisi ekibi tarafından kontrol edildi, bulgular kayıt altına alındı. Hastalar rezeksiyon sornası patolojik incelemede not edilen tümör yerleşim yerlerine göre 3 gruba ayrıldı. Proksimal grubu özefagogastrik bileşke, kardial ve fundus tümörlerini; orta grup korpus tümörlerini; distal grup ise antrum tümörlerini kapsamaktaydı. Çalışmaya dahil edilen ve diffüz tutulum görülen 2 hasta tekrardan patolojiyle görüşüldü. Bu hastalarda tümör yükünün proksimalde daha fazla olması ve literatürde de genel olarak diffüz tümörlerin proksimal kökenli olduğu bilinmesi göz önüne alınarak, 2 hastanın ayrı bir şekilde istatistik analizinin biasa sebep verebileceğinden bu hastalar proksimal grubuna dahil edilmiştir.

3.1 Cerrahi Teknik

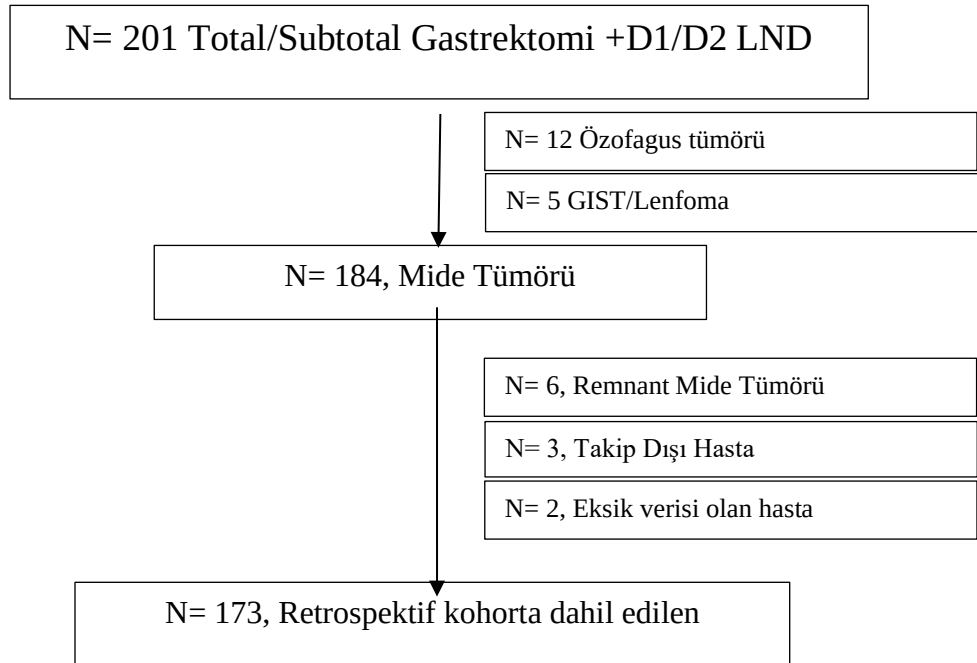
Retrospektif kohort grubuna dahil edilen hastaların tamamına total veya distal subtotal gastrektomi + D1/D2 lenf nodu diseksiyonu gerçekleştirilmiştir. Rekonstrüksiyon için Roux-N-Y rekonstrüksiyon gerçekleştirilmiştir. Tüm metastatik hastalarda R0 rezeksiyonla metastazektomiler uygulanmıştır

3.2 Dahil Edilme Kriterleri

- 18 yaşından büyük hastalar,
- Patoloji raporunda mide tümörü olarak tanımlanan vakalar,
- Total veya subtotal gastrektomi + D1 veya D2 LND uygulanmış hastalar

3.3 Dışlama Kriterleri

- 18 yaşından küçük hastalar,
- Siewert Tip I tümörleri,
- Transtorakal veya transhiatal özofajektomi uygulanan hastalar,
- Remnant Mide Tümörleri
- Operasyon öncesi inoperabl olarak değerlendirilen vakalar
- Eksik verisi bulunan hastalar



3.4 İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma, medyan ve en küçük-en büyük değerler olarak sunuldu. Normal dağılım varlığı histogramlar ve Shapiro-Wilk testi ile bakıldı. Normal dağılım olup olmamasına göre, sürekli değişkenlerin bağımsız iki grup arası karşılaştırılmasında Student'ın t testi ya da Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler Pearson ki-kare testi ya da Fisher'in kesin testi ile karşılaştırıldı. Tümör yerleşim yerine göre genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım için Kaplan-Meier eğrileri oluşturuldu ve log-rank testi ile karşılaştırıldı. Sağkalım ve hastalıksız sağkalımı etkileyen faktörleri belirlemek için tek değişkenli Cox regresyon modelleri oluşturuldu. Tek değişkenli cox regresyon modellerinde anlamlı çıkan değerler çok değişkenli analizlere alınarak kontrol edildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi. İstatistiksel analizler R version 3.6.1 ile yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 173 hastanın tanımlayıcı bilgileri Tablo 3’de verilmiştir. Toplamda 120(%69.4) erkek 53(%30.6) kadın olmak üzere 173 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup gruplar arasında cinsiyet dağılımı benzerdi. Hastaların ortalama yaşı 65.2 ± 12 olup gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Hastaların %17.9’u aktif sigara içicisiyken, %40.8 sigara kullanımını bırakmış, 41.8’i ise hiç sigara kullanmamıştır, gruplar arasında sigara kullanımı açısından istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Alkol kullanan hastalar tüm grubun %23.1’lik kısmını oluşturmaktayken gruplar arasında alkol kullanımı bakımında da bir farklılık saptanmadı. Hastaların 111(%64.2)’inde ek hastalık hikayesi varken sırasıyla en sık görülen hastalıklar hipertansiyon (%35.3), koroner arter hastalığı (%22.5) ve diabetes mellitus (%17.9)’dü. Ek hastalık varlığı ve dağılım açısından da gruplar arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi. Hastaların %9.7’sinde mide tümörü tanısı konulmasından önce gerçekleştirilmiş bir endoskopi hikayesi bulunmaktayken, gastrit tedavisi öyküsü tüm grubun %34.7’sini oluşturmaktadır ve gruplar arası dağılım istatistiksel olarak benzerdir.

Tablo 3 : Hastaların Tanımlayıcı Bilgileri

	Toplam n=173	Proksimal n=49	Orta n=61	Distal n=63	p
Cinsiyet, n(%)					0.648
Kadın	53 (30.6)	16 (32.7)	16 (26.2)	21 (33.3)	
Erkek	120 (69.4)	33 (67.3)	45 (73.8)	42 (66.7)	
Yaş, ortalama(±SS)	65.2 (12.0)	66.5 (10.4)	63.3 (10.7)	66.0 (14.0)	0.31
Sigara Kullanımı, n(%)					0.863
Kullanmıyor	56 (41.8)	17 (42.5)	19 (39.6)	20 (43.5)	
Bırakmış	54 (40.3)	17 (42.5)	18 (37.5)	19 (41.3)	
Kullanmakta	24 (17.9)	6 (15.0)	11 (22.9)	7 (15.2)	
Alkol Kullanımı, n(%)					0.503
Kullanmıyor	103 (76.9)	29 (72.5)	36 (75.0)	38 (82.6)	
Kullanıyor	31 (23.1)	11 (27.5)	12 (25.0)	8 (17.4)	
Ek Hastalık, n(%)	111 (64.2)	30 (61.2)	39 (63.9)	42 (66.7)	0.836
DM	31 (17.9)	9 (18.4)	11 (18.0)	11 (17.5)	0.992
HT	61 (35.3)	20 (40.8)	20 (32.8)	21 (33.3)	0.629
KAH	39 (22.5)	10 (20.4)	13 (21.3)	16 (25.4)	0.789
KOAH	8 (4.62)	3 (6.12)	3 (4.92)	2 (3.17)	0.821
Astım	7 (4.05)	2 (4.08)	2 (3.28)	3 (4.76)	0.931
KBY	4 (2.31)	1 (2.04)	3 (4.92)	0 (0.00)	0.149
Hiperkolesterolemi	6 (3.47)	2 (4.08)	3 (4.92)	1 (1.59)	0.588
Diğer	33 (19.1)	11 (22.4)	14 (23.0)	8 (12.7)	0.271
Gastroskopi Geçmiş, n(%)					0.412
Yok	112(90.3)	34 (89.5)	39 (86.7)	39 (95.1)	
Var	12 (9.68)	4 (10.5)	6 (13.3)	2 (4.88)	
Gastrit Tedavisi, n(%)					0.217
Yok	81 (65.3)	29 (76.3)	28 (62.2)	24 (58.5)	
Var	43 (34.7)	9 (23.7)	17 (37.8)	17 (41.5)	
Geçirilmiş Batın Cerrahisi, n(%)					0.994
Yok	131(75.7)	37 (75.5)	46 (75.4)	48 (76.2)	
Var	42 (24.3)	12 (24.5)	15 (24.6)	15 (23.8)	

Hastaların ameliyat öncesi serum laboratuvar bulguları Tablo 4’de verilmiştir. Hastaların ameliyat öncesinde hemoglobin, WBC, nötrofil, lenfosit, trombosit sayısı, total protein, albümin ve kreatinin değerleri dökümanite edildi. Laboratuvar değerlerinin hiçbirinde gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi. Tümör belirteçlerinden Ca19.9, CEA, CA72.4, Ca15.3, Ca125 ve AFP çalışmaya dahil edildi. Bakılan bu tümör belirteçlerinden en yüksek pozitiflik görülen %29.5 oranla Ca19.9’dur. CEA yüksekliği hastaların %20.4’ünde, Ca72.4 yüksekliği %15.3’ünde, AFP yüksekliği %6.7’sinde, Ca15.3 yüksekliği ise %5.04’ünde görülmüştür. Ca125 bakılan 138 hastanın %10.9’unda normal sınırın üzerinde saptandı, bu proksimal veya orta yerleşimli tümörlerde distal tümörlere göre daha sık yüksekti, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu ($P = 0.033$) (). Diğer tümör belirteçleri arasında gruplar arası dağılımda anlamlı bir fark bulunmamaktaydı.

Tablo 4 : Ameliyat Öncesi Laboratuvar Değerleri ve Tümör Belirteçleri

	Toplam	Proksimal n=49	Orta n=61	Distal n=63	p	n
Hemoglobin (g/dl):	11.1[7.00;16.6]	11.7[7.00;16.6]	10.9[7.70;16.2]	11.0[7.20;16.4]	0.417	173
WBC (10 ³ /uL):	7.00[2.40;18.6]	7.20[3.20;18.6]	6.90[2.40;11.9]	7.00[3.52;12.4]	0.733	173
Nötrofil(10 ³ /uL):	4.40[1.24;14.7]	4.60[2.20;14.7]	4.40[1.50;9.80]	4.30 1.24;9.79]	0.473	167
Lenfosit(10 ³ /uL):	1.67[0.50;4.50]	1.60[0.80;3.95]	1.70[0.50;3.20]	1.70[0.60;4.50]	0.840	167
Trombosit(10 ³ /uL):	272 [97.0;495]	271 [128;465]	274 [97.0;495]	263 [123;482]	0.779	173
Total Protein (g/dl):	6.50[2.00;73.0]	6.60[4.30;8.70]	6.20[2.00;73.0]	6.60[4.00;8.00]	0.514	173
Albumin (g/dl):	3.80[2.00;5.60]	3.8[2.70;4.90]	3.80[2.00;4.70]	3.90[2.20;5.60]	0.690	173
Kreatinin (mg/dl):	0.80[0.37;3.90]	0.77[0.52;3.90]	0.81[0.58;2.60]	0.81[0.37;1.77]	0.580	173
Ca19.9, n(%)					0.385	156
Normal	110 (70.5)	29 (64.4)	43 (76.8)	38 (69.1)		
Yüksek	46 (29.5)	16 (35.6)	13 (23.2)	17 (30.9)		
CEA, n(%)					0.291	157
Normal	125 (79.6)	32 (76.2)	43 (75.4)	50 (86.2)		
Yüksek	32 (20.4)	10 (23.8)	14 (24.6)	8 (13.8)		
CA72.4, n(%)					0.216	72
Normal	61 (84.7)	16 (94.1)	24 (88.9)	21 (75)		
Yüksek	11 (15.3)	1 (5.88)	3 (11.1)	7 (25)		
Ca15.3, n(%)					0.895	139
Normal	132 (95)	38 (95.0)	46 (93.9)	48 (96)		
Yüksek	7 (5.04)	2 (5.00)	3 (6.12)	2 (4.00)		
AFP, n(%)					0.105	120
Normal	112 (93.3)	30 (85.7)	38 (95)	44 (97.8)		
Yüksek	8 (6.67)	5 (14.3)	2 (5.00)	1 (2.22)		
CA125, n(%)					0.073	138
Normal	123 (89.1)	34 (85.0)	41 (83.7)	48 (98)		
Yüksek	15 (10.9)	6 (15.0)	8 (16.3)	1 (2.04)		

ort, [min,max]

Tablo 5 : Peroperatif Hasta Bilgileri

	Toplam	Proksimal n=49	Orta n=61	Distal n=63	p
Neoadjuvan Tedavi, n(%)					0.467
Yok	153(88.4)	41(83.7)	55(90.2)	57(90.5)	
Var	20 (11.6)	8 (16.3)	6 (9.84)	6 (9.52)	
Neoadjuvan Tedaviye Cevap, n(%)					0.300
Regresyon Yok	2(10.0)	0 (0.00)	2(28.6)	0(0.00)	
Regresyon Var	18(90.0)	6 (100)	5(71.4)	7 (100)	
ASA Skoru, n(%)					0.529
1	22 (12.7)	7 (14.3)	8 (13.1)	7 (11.1)	
2	107 (61.8)	27 (55.1)	42 (68.9)	38 (60.3)	
3	44 (25.4)	15 (30.6)	11 (18.0)	18 (28.6)	
Evreleme Laparoskopisi, n(%)					0.387
Gerçekleştirilmeyen	32 (18.5)	8 (16.3)	9 (14.8)	15 (23.8)	
Gerçekleştirilen	141(81.5)	41 (83.7)	52 (85.2)	48 (76.2)	
Gastrektomi Tipi, n(%)					<0.001
Distal Gastrektomi	36 (20.8)	0 (0.00)	8 (13.1)	28 (44.4)	
Total Gastrektomi	137 (79.2)	49 (100)	53 (86.9)	35 (55.6)	
Lenf Nodu Diseksiyonu, n(%)					0.341
D1	39 (22.5)	10 (20.4)	11 (18.0)	18 (28.6)	
D2	134 (77.5)	39 (79.6)	50 (82.0)	45 (71.4)	
Eş Zamanlı Rezeksiyon, n(%)					0.523
Yok	139 (80.3)	37 (75.5)	49 (80.3)	53 (84.1)	
Var	34 (19.7)	12 (24.5)	12 (19.7)	10 (15.9)	

Hastaların peroperatif dönem bilgileri Tablo-5’de verilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların 20(%11.6)’sı neoadjuvan tedavi almışken, 153(%88.4)’ü neoadjuvan tedavi görmedi. Üç grup arasında neoadjuvan tedavi dağılımı açısından anlamlı bir fark bulunmadı. Neoadjuvan tedavi alan 20 hastanın 18(%90)’ı tedaviye cevap verirken 2(%10) hastada tedaviye rağmen regresyon görülmedi. Hastaların 22(%12.7)’si ASA

I, 107(%61.8)'si ASA II, 44(%25.4)'üyse ASA III olarak değerlendirildi. Grupların ASA skoru dağılımı benzer olup, istatistiki farklılık görülmedi($p=0.529$). Evreleme laparoskopisi 141(%81.5) hastaya gerçekleştirildi, 32(%18.5) hastaya ise gerçekleştirilmedi, grup dağılımları benzerdi ($p=0.378$). Hastaların 137'sinde Total gastrektomi, 36'sına ise distal gastrektomi gerçekleştirilmiştir. Distal tümör grubunda distal gastrektomi gerçekleştirilme oranı %44.4 olup, bu oran diğer gruplara göre istatistiki olarak fark oluşturacak düzeyde fazlaydı($p<0.001$). Çalışmaya alınan hastaların 134(%77.5)'üne D2, 39(%22.5)'una ise D1 LND gerçekleştirildi, gruplar arasındaki dağılımda istatistiki bir fark mevcut değildi. Tümör için gerçekleştirilen bu ameliyatlarda eş zamanlı başka rezeksiyonlar gerçekleştirilen hasta sayısı 34(%19.7) olup gruplar arasında dağılım benzerdi.

Tablo 6 : Postoperatif Takip Bilgileri ve Komplikasyonlar

	TOPLAM	Proksimal n=49	Orta n=61	Distal n=63	p
Post-Operatif Yatış Süresi	9.00[1.00;66.0]	9.00[6.00;60.0]	9.00[1.00;66.0]	8.00[3.00;63.0]	0.392
Yatış Sırasında Reoperasyon, n (%)	6 (3.47)	2 (4.08)	3 (4.92)	1 (1.59)	0.588
Yatış Sırasında Gelişen Komplikasyon, n (%)	39 (22.5)	9 (18.4)	17 (27.9)	13 (20.6)	0.447
CAE	2 (1.16)	1 (2.04)	1 (1.64)	0 (0.0)	0.534
Atelektazi	4 (2.31)	2 (4.08)	0 (0.00)	2 (3.17)	0.390
Hemoraji	4 (2.31)	1 (2.04)	1 (1.64)	2 (3.17)	1.000
Anastomoz Fistülü	10 (5.78)	4 (8.16)	4 (6.56)	2 (3.17)	0.510
Stump Fistülü	4 (2.31)	0 (0.00)	2 (3.28)	2 (3.17)	0.556
Pankreatik Fistül	6 (3.47)	1 (2.04)	2 (3.28)	3 (4.76)	0.877
Şilöz Fistül	8 (4.62)	1 (2.04)	5 (8.20)	2 (3.17)	0.318
Batın İçi Apse	1 (0.58)	1 (2.04)	0 (0.00)	0 (0.00)	0.283
İleus	2 (1.16)	0 (0.00)	1 (1.64)	1 (1.59)	1.000
Eviserasyon	2 (1.16)	1 (2.04)	1 (1.64)	0 (0.00)	0.534
Taburculuk Sonrası Rehospitalizasyon, n(%)	64 (37.2)	21 (43.8)	25 (41)	18 (28.6)	0.196
Taburculuk Sonrası Reoperasyon , n(%)	10 (5.78)	1 (2.04)	5 (8.20)	4 (6.35)	0.390
Taburculuk Sonrası Komplikasyon, n(%)	50 (28.9)	12 (24.5)	22 (36.1)	16 (25.4)	0.307
CAE	6 (3.47)	2 (4.08)	2 (3.28)	2 (3.17)	1.000
Batın İçi Apse	4 (2.31)	0 (0.00)	2 (3.28)	2 (3.17)	0.556
Anastomoz Fistülü	1 (0.58)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.59)	1.000
Stump Fistülü	1 (0.58)	1 (2.04)	0 (0.00)	0 (0.00)	0.283
Pannkreatik Fistül	1 (0.58)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.59)	1.000
Eviserasyon	4 (2.31)	1 (2.04)	3 (4.92)	0 (0.00)	0.149
İleus	6 (3.47)	1 (2.04)	4 (6.56)	1 (1.59)	0.331
İnsizyonel Herni	10 (5.78)	1 (2.04)	5 (8.20)	4 (6.35)	0.390
Safra Reflüsü	7 (4.05)	3 (6.12)	1 (1.64)	3 (4.76)	0.499
Derin Ven Trombozu	3 (1.73)	0 (0.00)	1 (1.64)	2 (3.17)	0.778
Oral İntolerans	7 (4.05)	4 (8.16)	2 (3.28)	1 (1.59)	0.262
Diğer	3 (1.73)	0 (0.00)	2 (3.28)	1 (1.59)	0.637

Hastaların postoperatif dönemdeki takip bilgileri ve komplikasyonlar Tablo-6’da verildi. Ameliyat sonrası medyan yatış günü 9 olup gruplar arasında istatistiki bir fark yoktur. Yatış sırasında 6(%3.47) hasta reopere edildi. Bu hastalardan 2’si anastomoz fistülü, 2’si hemoraji, 1’i iatrojenik ince barsak yaralanması, 1’i ise eviserasyon sebebiyle opere edildi. Yatış sırasında 39(%22.5) hastada komplikasyon gelişmiştir ve her 3 grup arasında kompliakasyon oranlarında anlamlı bir fark yoktur. Yatış sırasında en sık görülen komplikasyonlar ise sırasıyla anastomoz fistülü(%5.78), şilöz fistül(%4.62) ve pankreatik fistüldür(%3.47). Taburculuk sonrası yeniden hastaneye yatış oranı %37.2(64 hasta) olup gruplar arasında istatistiki fark yoktur. Taburculuk sonrası yeniden opere olan hasta sayısı 10(%5.78)’dur. Taburculuk sonrası takiplerinde kompliakasyon görülen hasta sayısı 50(%28.9) olup, en sık görülen komplikasyonlar sırasıyla insizyonel herni(%5.78), safra reflüsü(%4.05), oral intolerans(%4.05) ve cerrahi alan enfeksiyonudur(%3.47). Her üç grup arasında komplikasyon oranları açısından istatistiki fark anlamsızdır.

Tablo 7 : Tümör Patolojik Özellikleri

	Toplam	Proksimal n=49	Orta n=61	Distal n=63	p
Tümör Çapı, cm, ort	6.00 [0.20;28.0]	6.00 [1.90;28.0]	5.50 [0.20;13.0]	5.50 [0.80;15.0]	0.187
Lauren Sınıfı					0.39
Diffuz	58 (35.8)	12 (27.3)	23 (40.4)	23 (37.7)	
İntestinal	94 (58.0)	27 (61.4)	31 (54.4)	36 (59.0)	
Mikst	10 (6.2)	5 (11.4)	3 (5.2)	2 (3.3)	
Tümör Histolojik Tipi					
Poorly Kohezif Adenoca	18 (10.4)	4 (8.16)	4 (6.56)	10 (15.9)	
Taşlı Yüzük Hücreli Adenoca	21 (12.1)	3 (6.12)	11 (18.0)	7 (11.1)	
Tubuler Az Diff. Adenoca	8 (4.62)	3 (6.12)	3 (4.92)	2 (3.17)	
Tubuler Adenoca	61 (35.3)	16 (32.7)	19 (31.1)	26 (41.3)	
Papiller Adenoca	2 (1.16)	1 (2.04)	1 (1.64)	0 (0.00)	
Müsinöz Adenoca	9 (5.20)	3 (6.12)	2 (3.28)	4 (6.35)	
Hepatoid Adenoca	2 (1.16)	1 (2.04)	1 (1.64)	0 (0.00)	
Mikst Tip Adenoca	52 (30.08)	17 (34.7)	20 (32.8)	14 (22.2)	

T Evresi, n (%)					0.641
1	14 (8.0)	2 (4.08)	8 (13.1)	4 (6.35)	
2	17 (9.83)	6 (12.2)	6 (9.84)	5 (7.94)	
3	66 (38.2)	21 (42.9)	20 (32.8)	25 (39.7)	
4	76 (43.9)	20 (40.8)	27 (44.3)	29 (46.0)	
N Evresi, n (%)					0.364
0	44 (25.4)	11(22.4)	18 (29.5)	15 (23.8)	
1	29 (16.8)	6 (12.2)	9 (14.8)	14 (22.2)	
2	39 (22.5)	14 (28.6)	9 (14.8)	16 (25.4)	
3	61 (35.3)	18 (36.7)	25 (41.0)	18 (28.6)	
M Evresi, n (%)					0.346
0	158 (91.3)	46 (93.9)	53 (86.9)	59 (93.7)	
1	15 (8.67)	3 (6.12)	8 (13.1)	4 (6.35)	
TNM Evresi, n (%)					0.234
I	18 (10.4)	6 (12.2)	8 (13.1)	4 (6.35)	
II	46 (26.6)	9 (18.4)	19 (31.1)	18 (28.6)	
III	94 (54.3)	31 (63.3)	26 (42.6)	37 (58.7)	
IV	15 (8.67)	3 (6.12)	8 (13.1)	4 (6.35)	
Proksimal Cerrahi Sınır Mesafe, cm, ort	4.00 [0.10;17.0]	0.80 [0.10;15.0]	3.65 [0.10;15.0]	6.50 [1.00;17.0]	<0.001
Distal Cerrahi Sınır Mesafe, cm, ort	4.00 [0.10;20.0]	10.0 [0.10;20.0]	5.25 [0.10;13.5]	1.50 [0.10;7.00]	<0.001
Diseke Edilen LN Sayısı, ort	43.0 [5.00;111]	43.0 [12.0;84.0]	43.0 [14.0;108]	44.0 [5.00;111]	0.989
Metastatik LN Sayısı, ort	4.00 [0.00;60.0]	5.00 [0.00;60.0]	4.00 [0.00;48.0]	3.00 [0.00;39.0]	0.355

ort, [min,max]

Ameliyat sonrası patolojik incelemelerin sonuçları Tablo-7’de verildi. Medyan tümör çapı 6 cm olup gruplar arası fark yoktu. Lauren sınıflaması dağılımına baktığımızda hastaların 58(%35.8)’i diffüz, 94(%58)’ü intestinal ve 10(%6.17)’u mikst tip olarak sınıflandırıldı ve gruplar arası dağılım istatistiksel olarak fark oluşturmamaktaydı(p=0.39). Hastaların tümör histolojik tipine göre dağılımının

detayları tabloda verilmiş olup, çok fazla alt grup olduğu için anlamlı bir sonuç çıkmayacağından istatistiki analiz yapılmamıştır. En sık görülen alt tipler sırasıyla tubuler adenoca(%35.3), mikst tip adenoca(%30.1) ve taşlı yüzük hücreli adenoca(%12.1)'dir. Az differansiye tümörler olan poorly kohezif adenoca, taşlı yüzük hücreli adenoca ve tubüler az differansiye adenoca hastaları toplam 47 hasta olup bu tüm grubun %47.1'lik bir kısmına denk gelmektedir. T, N ve M evreleri değerlendirmesinde gruplar arasında istatistiki anlam oluşturacak bir fark bulunmadı. Fakat T evrelerinin %43.9'u T4, %38.2'si T3, %9.83'ü T2, %8.1'i ise T1 olarak raporlandı. Hastaların 61'inde N evresi N3, 44'ünde N0, 39'unda N2, 29'unda ise N1 olarak raporlandı. Hastaların 15(%8.67)'i metastatik hastalık olan M1, 158(%91.3)'i ise M0 olarak değerlendirildi. TNM Evresi incelemesinde 94 hasta evre IV, 46 hasta evre II, 18 hasta evre I, 15 hasta evre IV'dür, hastaların büyük çoğunluğu daha ileri evre tümörlerden oluşmaktadır. Proksimal cerrahi sınıra uzaklığın medyan değeri 4 cm olup, bu mesafe proksimal grupta 0.8 cm, orta grupta 3.65 cm, distal grupta ise 6.5 cm'dir ve gruplar arası fark istatistiki olarak anlamlıdır, proksimal tümörlerin proksimal cerrahi sınırı daha kısadır($p<0.001$). Distal cerrahi sınıra olan uzaklığı medyan değeri ise 4 cm olup, proksimal grupta bu değer 10 cm iken, distal grupta 1.5 cm olup, distal grubun cerrahi sınırı diğer gruplara göre istatistiki olarak anlam ifade edecek şekilde daha kısadır ($P<0.001$). Diseke edilen lenf nodu sayısının medyanı 43, metastatik lenf nodu sayısının medyanı ise 4 olup gruplar arasındaki fark anlam ifade etmemektedir.

Tablo-8'de piyeslerin detaylı incelenmesi sonucunda lenf nodu istasyonlarındaki toplam lenf nodu sayısı ve ortalama lenf nodu sayıları verildi. D1 LND yapılan 173, D2 LND yapılan 134 hasta olduğu için lenf nodu sayıları buna göre değerlendirildi. Ayrıca distal subtotal gastrektomi sırasında S2 istasyonu diseksiyonu standart olarak gerçekleştirilmezken, 5 hastada S2 diseksiyonu gerçekleştirilmiş, diğer 31 hastada S2 diseke edilmemiştir. D1 lenf nodu istasyonlarında en çok lenf nodu görülen istasyonlar sırasıyla S3(12.6 ± 8.13), S6(6.26 ± 4.9) ve S4b(5.71 ± 5.88)'dir. Bu istasyonlarda ortalama en yüksek metastatik lenf nodu sayısına yine S3 sahipti(3.4 ± 4.99). D2 istasyonları arasında ise en çok lenf nodu ve en çok metastatik lenf nodu görülen istasyonlar sırasıyla S7 ($4.14\pm 4.83/0.63\pm 1.63$), S8 ($3.14\pm 3.05/0.31\pm 0.75$) ve S9

(2.13±2.22/0.31±0.96)'dur. Metastatik lenf nodu oranı en yüksek olan istasyon S3 (0.29) olup, en düşük olan istasyon ise S10 (0.06)'dur

Tablo 8 : Lenf Nodu İstasyonlarındaki Toplam ve Metastatik Lenf Nodu Sayıları

İstasyon Numarası, ortalama(±SS)	Ortalama Lenf Nodu Sayısı	Metastatik Lenf Nodu Sayısı	Metastatik Lenf Nodu Oranı	n
S1	3.31 (3.94)	0.53 (1.52)	0.16 (0.31)	173
S2	2.61 (3.20)	0.42 (1.29)	0.16 (0.33)	142
S3	12.6 (8.13)	3.40 (4.99)	0.29 (0.34)	173
S4a	4.72 (5.24)	0.65 (1.49)	0.15 (0.29)	173
S4b	5.77 (5.88)	0.84 (2.20)	0.14 (0.28)	173
S5	1.23 (2.66)	0.37 (1.14)	0.2 (0.42)	173
S6	6.26 (4.90)	0.99 (2.43)	0.17 (0.30)	173
S7	4.14 (4.83)	0.63 (1.63)	0.19 (0.33)	134
S8	3.14 (3.05)	0.31 (0.75)	0.14 (0.30)	134
S9	2.13 (2.22)	0.31 (0.96)	0.14 (0.32)	134
S10	0.53 (1.73)	0.02 (0.19)	0.06 (0.18)	134
S11	1.51 (2.49)	0.24 (0.94)	0.14 (0.31)	134
S12	0.49 (1.50)	0.06 (0.32)	0.14 (0.31)	134

Tablo-9'da çalışmaya dahil edilen hastalarda perigastrik lenf nodu istasyonlarında metastatik lenf nodu görülme oranları verildi. Çalışmaya dahilindeki 173 hastanın tamamında yapılan incelemelerde S1 ve S2 lenf istasyonlarında metastaz görülme oranı proksimal tümörlerde orta ve distal yerleşimli tümörlere göre daha yüksekti ve bu fark istatistiki olarak anlamlıydı ($p<0.001$). S3, S4, S5'deki oranlar istatistik olarak anlam ifade etmezken S6'da distal tümörlerde metastatik lenf nodu görülme oranı %38.1 iken, orta grupta %31.1, proksimal grupta ise %10.2'dir ve bu fark anlamlıdır ($p=0.004$). Bütün istasyonlar arasında lenf nodu metastazı görülme ihtimalinin en yüksek olduğu istasyon %60.7 ile S3'dü. Fakat bu istasyonda pozitiflik görülme oranlarının gruplar arasındaki farkı istatistiki olarak anlam ifade etmemektedir ($p=0.188$).

Tablo 9 : D1 Lenf Nodu İstasyonlarında Metastatik LN Görülme Oranı

İstasyon	Proksimal N=49	Orta N=61	Distal N=63	p
S1, n (%)				<0.001
Yok	35 (71.4)	45 (73.8)	61 (96.8)	
Var	14 (28.6)	16 (26.2)	2 (3.17)	
S2, n (%)				<0.001
Yok	34 (69.4)	45 (83.3)	38 (97.4)	
Var	15 (30.6)	9 (16.7)	1 (2.6)	
S3, n (%)				0.188
Yok	14 (28.6)	26 (42.6)	28 (44.4)	
Var	35 (71.4)	35 (57.4)	35 (55.6)	
S4a, n (%)				0.518
Yok	35 (71.4)	42 (68.9)	49 (77.8)	
Var	14 (28.6)	19 (31.1)	14 (22.2)	
S4b, n (%)				0.308
Yok	40 (81.6)	42 (68.9)	46 (73.0)	
Var	9 (18.4)	19 (31.1)	17 (27.0)	
S5, n (%)				0.110
Yok	44 (89.8)	53 (86.9)	48 (76.2)	
Var	5 (10.2)	8 (13.1)	15 (23.8)	
S6, n (%)				0.004
Yok	44 (89.8)	42 (68.9)	39 (61.9)	
Var	5 (10.2)	19 (31.1)	24 (38.1)	

Tablo 10 : D2 Lenf Nodu İstasyonlarında Metastatik LN Görülme Oranı

	Proksimal n=39	Orta n=50	Distal n=45	p
S7, n (%)				0.050
Yok	29 (74.4)	34 (68.0)	40 (88.9)	
Var	10 (25.6)	16 (32.0)	5 (11.1)	
S8, n (%)				0.842
Yok	32 (82.1)	41 (82.0)	35 (77.8)	
Var	7 (17.9)	9 (18.0)	10 (22.2)	
S9, n (%)				0.186
Yok	30 (76.9)	43 (86.0)	41 (91.1)	
Var	9 (23.1)	7 (14.0)	4 (8.89)	
S10, n (%)				0.529
Yok	38 (97.4)	50 (100)	44 (97.8)	
Var	1 (2.56)	0 (0.00)	1 (2.22)	
S11, n (%)				0.065
Yok	31 (79.5)	45 (90.0)	43 (95.6)	
Var	8 (20.5)	5 (10.0)	2 (4.4)	
S12, n (%)				0.379
Yok	39 (100)	47 (94.0)	43 (95.6)	
Var	0 (0.00)	3 (6.00)	2 (4.44)	

Tablo-10’da D2 lenf nodu istasyonları olan perivasküler lenf nodlarında metastatik lenf nodu görülme oranları verilmiştir. D2 LND yapılan 134 hastanın 31(%23.1)’inde S7’de metastatik lenf nodu görülmüş olup en sık metastaz görülen istasyon bu istasyondur. Bu istasyonda proksimal tümörlerde %25.6, orta grupta %32, distal grupta ise %11 oranında metastaz görüldü ve aradaki fark istatistiki olarak anlamlıdır ($p=0.05$). Metastatik lenf nodu görülme oranı en düşük olan istasyon ise S10(%1.5)’dur. S11’de ise proksimal grubun metastaz yapma oranı %20.5, orta grubun %10, distal grubun %4.4’dür. Oranlar arasında ciddi bir fark olmasına rağmen bu fark istatistiki olarak anlam ifade etmemiştir ($P=0.065$).

Hastaların uzun dönem takiplerinden toplanılan sonuçlar Tablo-11’de özetlenmiştir. Tüm hastaların ortalama takip süresi 20.7 ± 7.1 aydı. Hastaların 135(%78.9)’si adjuvan kemoterapi, 26(%15.2)’si adjuvan radyoterapi almıştır ve gruplar arasındaki dağılım farkı anlamlı değildir. Takipler esnasında 65 hastada nüks-metastaz gelişirken oran %37.6’ya tekabül etmekteydi. Proksimal grupta oran %44.9 olup diğer iki gruptan daha yüksek olsa da bu fark anlamlı değildir ($p=0.362$). Takipler sırasında ex olan hasta sayısı 88(%50.9)’di. Proksimal grupta 25(%51), orta grupta 32(%52.5), distal grupta 31(%49.2) hasta takipler sırasında ex olmuştur ve gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur ($p=0.936$). Total sağkalımın medyanı 16.7 aydı; bu süre sırasıyla proksimal grup için 16.2, orta grup için 15.9 ve distal grup için 18.7 aydı. Hastalıksız sağkalımın medyan değeri ise 10.4 ay olup proksimal grupta 11.3, orta grupta 12.4 ve distal grupta 10.1 aydı. Gruplar arasında hastalıksız sağkalım ve total sağkalım değerleri arasındaki fark istatistiki olarak anlam ifade etmemekteydi.

Tablo 11 : Hastaların Uzun Dönem Takip Sonuçları

	TOPLAM	Proksimal n=49	Orta n=61	Distal n=63	p
Adjuvan Kemoterapi, n(%)	135 (78.9)	42 (85.7)	47 (77.0)	46 (75.4)	0.379
Adjuvan Radyoterapi, n(%)	26 (15.2)	7 (14.3)	10 (16.4)	9 (14.8)	0.947
Nüks-Metastaz, n(%)	65 (37.6)	22 (44.9)	23 (37.7)	20 (31.7)	0.362
Ex, n(%)	88 (50.9)	25 (51.0)	32 (52.5)	31 (49.2)	0.936
Toplam Sağkalım (Gün)	502[0.00;2671]	485[31.0;2129]	478[0.00;1952]	560[3.00;2671]	0.832
Hastalıksız Sağkalım (Gün)	313[0.00;2671]	338 [31;2129]	371 [0.00;1952]	303 [3.00;2671]	0.947
Hastalıksız Sağkalım (Ay)	10.4 [0.00;89.]	11.3[1.03;71.0]	12.4[0.00;65.1]	10.1[0.10;89.0]	0.947
Total Sağkalım (Ay)	16.7[0.00;89.0]	16.2[1.03;71.0]	15.9 [0.00;65.1]	18.7[0.10;89.0]	0.832

Genel sağkalım etkileyen özellikleri değerlendirmek için tek değişkenli Cox regresyon modelleri oluşturuldu ve rölatif risk hesaplaması yapıldı. Genel sağkalım için hayatta olan 85 hasta ile mortaliteyle sonuçlanmış 73 hastanın özellikleri karşılaştırıldı. Hastalardan 11'i perop dönemde mortaliteyle sonuçlandığı, ex bilgisi olan 4 hastanın da ex tarihi bilinmediği için analizden dışlandı. Tablo-12'de demografik bulgular ve laboratuvar özelliklerinin genel sağkalım üzerindeki etkileri özetlenmiştir. Cinsiyet ve ek hastalık varlığının genel sağkalım üzerinde anlamlı bir değişikliğe yol açmadığı görülmüştür. Genel sağkalım grubunda yaş medyanı 65 iken mortalite grubunda 67'yd. Yaştaki artışın ise sağkalım üzerinde negatif etkisi olduğu izlense de bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (HR: 1.01, p=0.008). Ek hastalık varlığında HR 1.39 olmakla birlikte bu anlamlı farka sebep olmamıştır (p=0.18). Laboratuvar değerlerinden lenfosit (HR = 0.58, p=0.005) düşüklüğünün mortaliteyi anlamlı şekilde artırdığı gözlemlendi. Diğer laboratuvar değerlerinin anlamlı bir fark oluşturmadığı izlenildi. Tümör markerlarından Ca19.9 (p<0.001) ve Ca72.4 (p=0.031) yüksekliğinin mortaliteyi anlamlı şekilde artırdığı gözlemlenirken diğer tümör markerlarının yüksekliğiyle mortalite arasında bir korelasyon bulunmamıştır.

Tablo 12 : Genel Sağkalımı Etkileyen Demografik ve Laboratuvar Özellikleri

	Genel Sağkalım n=85	Mortalite n=73	HR	p
Cinsiyet, n(%)				0.494
Kadın	23 (47.9)	25 (52.1)	Ref.	
Erkek	62 (56.4)	48 (43.6)	0.85 [0.52;1.37]	
Yaş, ort	65.0 [40.0;84.0]	67.0 [33.0;86.0]	1.01 [0.99;1.04]	0.170
Ek Hastalık, n(%)	50 (51.0)	48 (49.0)	1.39 [0.86;2.26]	0.180
Hemoglobin (g/dl), ort:	11.5 [7.20;16.6]	11.0 [7.00;16.4]	0.91 [0.82;1.02]	0.106
WBC (10 ³ /uL), ort:	6.90 [2.40;18.6]	7.00 [2.80;11.7]	1.00 [0.90;1.10]	0.926
Nötrofil(10 ³ /uL), ort:	4.36 [1.56;14.7]	4.80 [1.24;9.80]	1.03 [0.91;1.16]	0.638
Lenfosit(10 ³ /uL), ort:	1.70 [0.50;3.95]	1.60 [0.50;4.50]	0.58 [0.39;0.85]	0.065
Trombosit(10 ³ /ul), ort:	271 [97.0;465]	272 [123;495]	1.00 [1.00;1.00]	0.884
Total Protein (g/dl), ort:	6.60 [4.00;73.0]	6.40 [2.00;8.00]	0.94 [0.79;1.12]	0.490
Albumin (g/dl), ort:	3.90 [2.00;4.90]	3.70 [2.50;5.60]	0.71 [0.45;1.12]	0.143
Kreatinin (mg/dl), ort:	0.79 [0.37;2.60]	0.78 [0.52;3.90]	1.64 [0.94;2.88]	0.084
Ca19.9:				<0.001
Normal	66 (66.7)	33 (33.3)	Ref.	
Yüksek	14 (33.3)	28 (66.7)	2.70 [1.62;4.50]	
CEA				0.326
Normal	66 (57.4)	49 (42.6)	Ref.	
Yüksek	13 (48.1)	14 (51.9)	1.35 [0.74;2.44]	
Ca72.4				0.031
Normal	38 (69.1)	17 (30.9)	Ref.	
Yüksek	4 (44.4%)	5 (55.6)	2.89 [1.05;7.95]	
Ca15.3				0.545
Normal	69 (57.0)	52 (43.0)	Ref.	
Yüksek	2 (40.0)	3 (60.0)	1.43 [0.45;4.58]	
AFP				0.148
Normal	55 (55.0)	45 (45.0)	Ref.	
Yüksek	2 (28.6)	5 (71.4)	1.97 [0.77;5.01]	

Peroperatif bulguların genel sağkalım üzerindeki etkisini incelemek için yapılan tek değişkenli cox regresyon analizi sonuçları Tablo-13’de verilmiştir. Total gastrektomi yapılan hastaların %45.7’si mortaliteyle sonuçlanmışken distal gastrektomi yapılanların %48.4’ü mortaliteyle sonuçlandı, aralarındaki fark anlamlı değildir (HR=1.12, p=0.688). Genel sağkalım grubunda ASA skoru III olan hastaların mortaliteyle oranı %54.3, II olan hastaların %42.2 ve I olanların %52.4’dür; ASA skoruyla mortalite arasında bir korelasyon olmadığı görüldü (p= 0.284). Neoadjuvan tedavi alan 20 hastanın 9(%45)’u mortaliteyle sonuçlandı (HR=1.42, p=0.326). Gastrektomi sırasında eşzamanlı ek rezeksiyonlar gerçekleştirilen hastalarda mortalite oranı %65.6 iken gerçekleştirilmeyenlerde %41.3’tür, aradaki farka rağmen istatistiki olarak anlam ifade etmemektedir (HR=1.55, p=0.052). Postoperatif hastanede yatış süresinin medyanı sağkalım grubunda 8 iken mortalite grubunda 9’dur ve istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktur. Taburculuk sonrası rehospitalizasyonun sağkalım açısından bir anlamlı değişiklik ortaya çıkarmadığı görüldü (p=0.908). Adjuvan kemoterapi ve radyoterapinin sağkalıma bir etkisi olmadığı izlendi.

Tablo 13 : Genel Sağkalımı Etkileyen Peroperatif Özellikler

	Genel Sağkalım n=85	Mortalite n=73	HR	p
Gastrektomi Tipi, n(%)				0.688
Distal Gastrektomi	16 (51.6)	15 (48.4)	Ref.	
Total Gastrektomi	69 (54.3)	58 (45.7)	1.12 [0.64;1.98]	
ASA Skoru, n(%)				0.284
I	10 (47.6)	11 (52.4)	Ref.	
II	59 (57.8)	43 (42.2)	1.02 [0.52;1.97]	
III	16 (45.7)	19 (54.3)	1.54 [0.73;3.27]	
Neoadjuvan Tedavi, n(%)				0.326
Almamış	74 (53.6)	64 (46.4)	Ref.	
Almış	11 (55.0)	9 (45.0)	1.42 [0.70;2.87]	
Eş Zamanlı Rezeksiyon, n(%)				0.052

Yok	74 (58.7)	52 (41.3)	Ref.	
Var	11 (34.4)	21 (65.6)	1.65 [0.99;2.74]	
Postoperatif Yatış Süresi	8.00 [5.00;66.0]	9.00 [6.00;60.0]	1.01 [0.98;1.04]	0.479
Yatış Sırasında Reoperasyon , n(%)				0.484
Yok	83 (53.9)	71 (46.1)	Ref.	
Var	2 (50.0)	2 (50.0)	1.65 [0.40;6.74]	
Rehospitalizasyon, n(%)				0.908
Yok	50 (52.1)	46 (47.9)	Ref.	
Var	34 (55.7)	27 (44.3)	0.97 [0.60;1.56]	
Adjuvan Kemoterapi, n(%)				0.527
Yok	14 (51.9)	13 (48.1)	Ref.	
Var	70 (54.3)	59 (45.7)	0.82 [0.45;1.50]	
Adjuvan Radyoterapi, n(%)				0.159
Yok	70 (53.0)	62 (47.0)	Ref.	
Var	14 (58.3)	10 (41.7)	0.78 [0.40;1.53]	

Tümör patolojik özelliklerinin genel sağkalım üzerindeki etkisini incelemek için yapılan tek değişkenli cox regresyon analizi sonuçları Tablo-14’de verilmiştir. Tümör yerleşim yerinin($p=0.687$), histolojik tipinin($p=0.747$) genel sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı görüldü. Lauren sınıfı intestinal tip olan hastaların mortaliteyle sonuçlanmış olma oranı %39.3 olup mikst ve diffüz tipe göre daha az olduğu izlendi fakat bu fark istatistiki olarak anlamlı değildi ($p= 0.113$). Tümör histolojik sınıflamasında az differansiye tümörler olan poorly kohezif adenoca ve taşlı yüzük hücreli adenoca’ların sağkalımının, orta-iyi differansiye diğer tümörlere göre daha kısa olduğu görülsede istatistiki olarak anlam ifade etmemektedir. T Evresi ve N evresindeki ve M evresindeki artışın sağkalımı anlamlı şekilde azalttığı görüldü. Hastalığın TNM Evresi ilerledikçe sağkalım azalmakta olup mortalite için bir risk faktörü olarak bulunmuştur ($p<0.001$). Mortalite grubunda tümör en uzun çapının ortalaması 6 cm iken, sağkalım grubunda 4.5 cm olup, mortalite grubunda tümör çapının daha uzun olduğu görüldü ($p=0.001$). Tümörün proksimal ve distal cerrahi sınıra mesafesinin mortalite üzerinde etkisi görülmedi. Mortalite gelişen grupta diseke edilen ortalama lenf nodu sayısının daha az (sağkalım grubu: 49, mortalite grubu : 38, $p=0.05$) ortalama metastatik lenf nodu sayısının ise daha fazla (sağ kalan grup: 2,

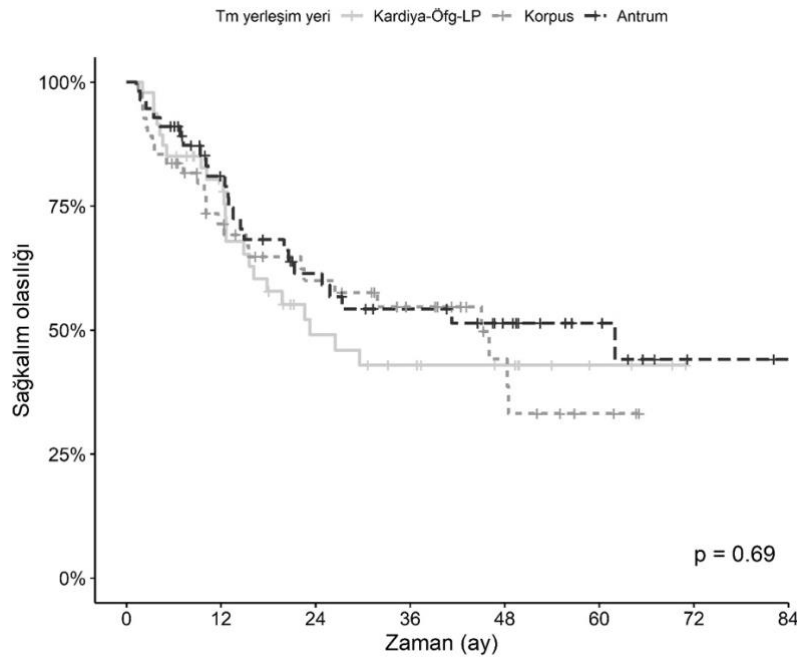
mortalite gerçekleşen: 6, $p=0.001$) olduğu görülmektedir ve istatistiksel olarak genel sağkalım üzerinde etkilidir. Metastatik lenf nodu oranı mortalite grubunda 0.16 iken sağkalım grubunda 0.04 olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (HR: 7.15, $p<0.001$).

Tablo 14 : Genel Sağkalımı Etkileyen Patolojik Özellikler

	Genel Sağkalım n=85	Mortalite n=73	HR	p
Tümör Yerleşim Yeri, n(%)				0.687
Proksimal	24 (51.1)	23 (48.9)	Ref.	
Orta	29 (52.7)	26 (47.3)	0.97 [0.55;1.70]	
Distal	32 (57.1)	24 (42.9)	0.79 [0.45;1.41]	
Tümör Histolojik Tipi (WHO) , n(%)				0.747
Poorly Kohesif Adenoca	8 (50.0)	8 (50.0)	Ref.	
Taşlı Yüzük Hücreli Adenoca	8 (40.0)	12 (60.0)	1.15 [0.47;2.81]	
Tubuler Az Diff. Adenoca	5 (62.5)	3 (37.5)	0.67 [0.18;2.55]	
Tübüler Adenoca	35 (62.5)	21 (37.5)	0.67 [0.30;1.52]	
Papiller Adenoca	2 (100)	0 (0.00)	0.00	
Müsinöz Adenoca	4 (44.4)	5 (55.6)	1.09 [0.36;3.33]	
Hepatoid Adenoca	1 (50.0)	1 (50.0)	1.56 [0.19;12.5]	
Mikst Tip Adenoca	22 (48.9)	23 (51.1)	0.89 [0.40;2.01]	
Lauren Sınıfı, n(%)				0.113
Diffüz	23 (43.4)	30 (56.6)	1.68 [1.02;2.76]	
İntestinal	51 (60.7)	33 (39.3)	Ref.	
Mikst	5 (50.0)	5 (50.0)	1.14 [0.44;2.92]	
T Evresi, n(%)				<0.001
1	12 (85.7)	2 (14.3)	Ref.	
2	14 (87.5)	2 (12.5)	0.82 [0.12;5.82]	
3	35 (58.3)	25 (41.7)	3.33 [0.79;14.1]	
4	24 (35.3)	44 (64.7)	7.28 [1.76;30.1]	
N Evresi, n(%)				<0.001
0	34 (81.0)	8 (19.0)	Ref.	
1	12 (46.2)	14 (53.8)	4.21 [1.76;10.1]	
2	17 (45.9)	20 (54.1)	4.86 [2.12;11.1]	
3	22 (41.5)	31 (58.5)	4.57 [2.09;9.97]	
M Evresi, n(%)				0.023
0	82 (56.2)	64 (43.8)	Ref.	
1	3 (25.0)	9 (75.0)	2.21 [1.10;4.45]	
TNM Evresi, n(%)				<0.001

1	16 (88.9)	2 (11.1)	Ref.	
2	28 (66.7)	14 (33.3)	3.35 [0.76;14.8]	
3	38 (44.2)	48 (55.8)	8.00 [1.94;33.0]	
4	3 (25.0)	9 (75.0)	11.7 [2.53;54.4]	
Tümör En Uzun Çapı	4.50 [0.20;15.0]	6.00 [1.50;28.0]	1.08 [1.03;1.14]	0.001
Proksimal Cerrahi Sınır Mesafe	4.00 [0.10;16.0]	3.00 [0.00;17.0]	0.98 [0.92;1.04]	0.522
Distal Cerrahi Sınır Mesafe	6.00 [0.50;14.5]	3.75 [0.00;20.0]	0.98 [0.93;1.04]	0.484
Diseke Edilen Toplam LN Sayısı	49.0 [13.0;93.0]	38.0 [5.00;111]	0.99 [0.97;1.00]	0.05
Metastatik LN Sayısı	2.00 [0.00;48.0]	6.00 [0.00;60.0]	1.03 [1.01;1.04]	0.001
Metastatik LN Oranı	0.04 [0.00;0.88]	0.16 [0.00;1.00]	7.15 [3.17;16.1]	<0.001

Tümör yerleşim yerine göre genel sağkalımın değerlendirildiği kaplan-meier eğrileri Şekil-11’de verildi. Değerlendirilen 3 grup arasında sağkalım süresi açısından anlamlı bir fark yoktu (Long-rank $p=0.69$)



Şekil 11- Gruplar Arası Genel Sağkalım Eğrilerinin Karşılaştırılması

Hastaliksız sağkalımı etkileyen faktörlerin analizi için hastalar progresyon gösteren ve hastaliksız sağ kalan olarak iki gruba ayrıldı. Hastalığa bağlı mortalite gerçekleşen, lokal nüks gelişen ve yeni gelişen metastazı olan hastalar progresyon gösteren gruba dahil edilerek tek değişkenli Cox regresyon modelleri oluşturuldu.

Demografik özellikler, ameliyat önceli laboratuvar bulguları ve tümör markerları sonuçlarının progresyona etkisinin incelendiği veriler Tablo-15’de verilmiştir. Buna göre cinsiyet, yaş ve ek hastalığın hastalıksız sağkalım üzerinde bir etkisi olmadığı görüldü. Ayrıca ameliyat öncesi değerlendirmesi yapılan laboratuvar parametrelerinin de hiçbirinin hastalıksız sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi görülmedi. İncelenen tümör markerlarından Ca19.9(HR= 2.74 [1.61;4.66], p<0.001), CEA(HR= 1.95 [1.09;3.49], p=0.021), Ca72.4(HR= 2.64 [0.96;7.26], p=0.05) ve AFP(HR= 2.83 [1.19;6.75], p=0.015) yüksekliğinin hastalıksız sağkalımı anlamlı derecede azalttığı görüldü.

Tablo 15 : Hastalıksız Sağkalımı Etkileyen Demografik Özellikler ve Laboratuvar Bulguları

	Hastalıksız Sağkalım n=108	Progresyon n=65	HR	P
Cinsiyet, n(%)				0.359
Kadın	30 (56.6)	23 (43.4)	Ref.	
Erkek	78 (65.0)	42 (35.0)	0.79 [0.47;1.31]	
Yaş, ort	66.0 [35.0;87.0]	66.0 [33.0;86.0]	1.00 [0.98;1.02]	0.845
Ek Hastalık, n(%)	74 (66.7)	37 (33.3)	0.97 [0.59;1.59]	0.911
Hemoglobin (g/dl), ort:	11.0 [7.00;16.6]	11.3 [7.50;16.4]	0.98 [0.87;1.09]	0.686
WBC (10 ³ /uL), ort:	7.22 [2.40;18.6]	6.70 [3.20;13.0]	0.97 [0.87;1.09]	0.646
Nötrofil(10 ³ /uL), ort:	4.52 [1.50;14.7]	4.32 [1.24;9.40]	1.01 [0.88;1.15]	0.930
Lenfosit(10 ³ /uL), ort:	1.70 [0.50;4.50]	1.60 [0.60;3.70]	0.66 [0.45;0.98]	0.038
Trombosit(10 ³ /ul), ort:	272 [97.0;495]	272 [123;463]	1.00 [1.00;1.00]	0.518
Total Protein (g/dl), ort:	6.40 [4.00;73.0]	6.70 [2.00;8.00]	0.98 [0.90;1.06]	0.535
Albumin (g/dl), ort:	3.80 [2.00;5.60]	3.80 [2.50;5.00]	0.84 [0.53;1.34]	0.475
Kreatinin (mg/dl), ort:	0.81 [0.37;3.90]	0.77 [0.52;2.60]	1.09 [0.48;2.47]	0.846
Ca19.9				<0.001
Normal	78 (70.9)	32 (29.1)	Ref.	
Yüksek	22 (47.8)	24 (52.2)	2.74 [1.61;4.66]	
CEA				0.021
Normal	84 (67.2)	41 (32.8)	Ref.	

Yüksek	16 (50.0)	16 (50.0)	1.95 [1.09;3.49]	
CA72.4				0.050
Normal	45 (73.8)	16 (26.2)	Ref.	
Yüksek	6 (54.5)	5 (45.5)	2.64 [0.96;7.26]	
Ca15.3				0.461
Normal	84 (63.6)	48 (36.4)	Ref.	
Yüksek	4 (57.1)	3 (42.9)	1.55 [0.48;5.00]	
AFP				0.014
Normal	72 (64.3)	40 (35.7)	Ref.	
Yüksek	2 (25.0)	6 (75.0)	2.83 [1.19;6.75]	
CA125				0.055
Normal	79 (64.2)	44 (35.8)	Ref.	
Yüksek	8 (53.3)	7 (46.7)	2.62 [1.17;5.87]	

Hastaliksız sağkalım üzerinde peroperatif bulguların etkisinin incelendiği veriler Tablo-16'da verilmiştir. ASA Skoru, gerçekleştirilen gasterktomi tipi, postoperatif yatış süresi ve adjuvan tedavilerin hastaliksız sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi görülmemiştir. Neoadjuvan tedavi almış olan hastaların %50'sinde progresyon görülürken neoadjuvan almamış hastaların %35.9'unda progresyon görüldü ve bu iki grup arasında hastaliksız sağkalım açısından anlamlı bir fark vardı(HR= 2.26, p=0.017). Ayrıca eşzamanlı rezeksiyon gerçekleştirilen hastalarda, gerçekleştirilmeyen hastalara göre hastaliksız sağkalım anlamlı düzeyde kısaydı (HR=2.13, p=0.004).

Tablo 16 : Hastaliksız Sağkalımı Etkileyen Peroperatif Bulgular

	Hastaliksız Sağkalım n=108	Progresyon n=65	HR	P
ASA Skoru				0.378
1	14 (63.6)	8 (36.4)	Ref.	
2	66 (61.7)	41 (38.3)	1.27 [0.60;2.72]	
3	28 (63.6)	16 (36.4)	1.75 [0.75;4.12]	
Gastrektomi Tipi				0.909
Distal Gastrektomi	22 (61.1)	14 (38.9)	Ref.	
Total Gastrektomi	86 (62.8)	51 (37.2)	0.97 [0.53;1.75]	
Neoadjuvan Tedavi				0.017
Almamış	98 (64.1)	55 (35.9)	Ref.	
Almış	10 (50.0)	10 (50.0)	2.26 [1.14;4.48]	
Eş Zamanlı Rezeksiyon				0.004
Yok	95 (68.3)	44 (31.7)	Ref.	
Var	13 (38.2)	21 (61.8)	2.13 [1.27;3.59]	
Postoperatif Yatış Süresi	9.00 [1.00;66.0]	9.00 [6.00;30.0]	1.00 [0.96;1.03]	0.779
Adjuvan Kemoterapi, n(%)				0.067
Almamış	31 (86.1)	5 (13.9)	Ref.	
Almış	75 (55.6)	60 (44.4)	2.29 [0.92;5.71]	
Adjuvan Radyoterapi, n(%)				0.916
Almış	92 (63.4)	53 (36.6)	Ref.	
Almamış	14 (53.8)	12 (46.2)	1.03 [0.55;1.94]	

Ameliyat sonrası gerçekleştirilen patolojik inceleme sonuçlarının hastaliksız sağkalım üzerindeki etkilerinin incelendiği veriler Tablo-17’de verilmiştir. Bu incelemede tümör yerleşim yerine göre progresyon görülme oranı proksimal tümörlerde %44.9, orta grupta %33.7 distal grupta ise %31.7’dir. Proksimale doğru gittikçe progresyon oranı artsada bu veri istatistiksel olarak bir anlam ifade etmemektedir (p=0.564). Tümör histolojik tipi ve tümörün cerrahi sınırlara uzaklığı da gruplar arasında anlamlı fark oluşturmada. Lauren sınıfı intestinal tip olan hastalarda progresyon, mikst ve diffüz tipe göre daha az görülmüştür(p=0.013). Tümörün T evresi, N Evresi, M evresi ve TNM evresi arttıkça progresyon gelişme oranının arttığı görüldü (Tamamı için ayrı ayrı p>0.001). Progresyon grubunda tümör boyutunun medyanı 6 cm iken, hastaliksız

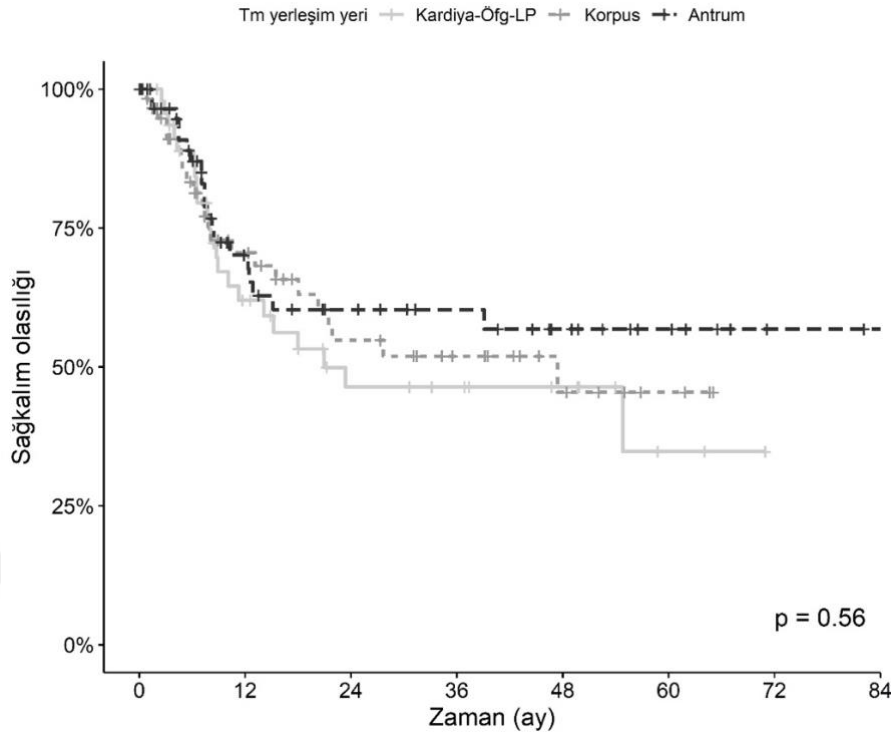
sağkalım grubunda 5.5 cm'dir ve tümör boyutundaki artışın progresyon üzerinde anlamlı bir etkisi vardı (HR=1.08, p=0.013). Hastalısız sağkalım grubunda diseke edilen toplam lenf nodu sayısının medyanı 48 iken progresyon grubunda 42 olup aradaki fark progresyon açısından anlamlıdır (HR=0.99 [0.97;1.00], p=0.047). Yine hastalısız sağkalım grubunda metastatik lenf nodu sayısının medyanı 2, progresyon grubunda ise 6'dır ve metastatik lenf nodu sayısındaki artış hastalısız sağkalımı anlamlı düzeyde azaltmaktadır (HR=1.03 [1.01;1.05], p<0.001). Metastatik lenf nodu oranı progresyon grubunda 0.18 iken sağkalım grubunda 0.05 olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (HR: 7.18, p<0.001).

Tablo 17 : Hastalısız Sağkalımı Etkileyen Patolojik Bulgular

	Hastalısız Sağkalım n=108	Progresyon n=65	HR	p
Tümör Yerleşim Yeri				0.564
Proksimal	27 (55.1)	22 (44.9)	Ref.	
Orta	38 (62.3)	23 (37.7)	0.86 [0.48;1.54]	
Distal	43 (68.3)	20 (31.7)	0.72 [0.39;1.32]	
Tümör Histolojik Tipi (WHO) , n(%)				0.178
Poorly Kohesif Adenoca	9 (50.0)	9 (50.0)	Ref.	
Taşlı Yüzük Hücreli Adenoca	9 (42.9)	12 (57.1)	1.12 [0.47;2.66]	
Tubuler Az Diff. Adenoca	6 (75.0)	2 (25.0)	0.46 [0.10;2.14]	
Tübüler Adenoca	46 (75.4)	15 (24.6)	0.45 [0.20;1.03]	
Papiller Adenoca	1 (50.0)	1 (50.0)	0.81 [0.10;6.45]	
Müsinöz Adenoca	5 (55.6)	4 (44.4)	0.78 [0.24;2.53]	
Hepatoid Adenoca	1 (50.0)	1 (50.0)	1.31 [0.17;10.4]	
Mikst Tip Adenoca	31 (59.6)	21 (40.4)	0.78 [0.36;1.73]	
Lauren Sınıfı, n(%)				0.013
Diffüz	28 (48.3)	30 (51.7)	2.17 [1.27;3.71]	
İntestinal	69 (73.4)	25 (26.6)	Ref.	
Mikst	4 (40.0)	6 (60.0)	1.89 [0.77;4.62]	
T Evresi, n(%)				<0.001
1	13 (92.9)	1 (7.14)	Ref.	
2	13 (76.5)	4 (23.5)	3.37 [0.38;30.1]	
3	45 (68.2)	21 (31.8)	6.09 [0.82;45.3]	
4	37 (48.7)	39 (51.3)	14.6 [2.01;107]	
N Evresi, n(%)				<0.001

0	38 (86.4)	6 (13.6)	Ref.	
1	19 (65.5)	10 (34.5)	3.86 [1.40;10.7]	
2	21 (53.8)	18 (46.2)	5.54 [2.18;14.1]	
3	30 (49.2)	31 (50.8)	6.02 [2.50;14.5]	
M Evresi, n(%)				<0.001
0	103 (65.2)	55 (34.8)	Ref.	
1	5 (33.3)	10 (66.7)	3.42 [1.74;6.74]	
TNM Evresi, n(%)				<0.001
1	16 (88.9)	2 (11.1)	Ref.	
2	37 (80.4)	9 (19.6)	2.25 [0.49;10.4]	
3	50 (53.2)	44 (46.8)	7.57 [1.83;31.3]	
4	5 (33.3)	10 (66.7)	16.3 [3.55;74.6]	
Tümör Boyutu(cm), ort	5.50 [0.20;15.0]	6.00 [1.70;28.0]	1.08 [1.03;1.13]	0.003
Proksimal Cerrahi Sınır Mesafe(cm), ort	4.50 [0.00;17.0]	3.00 [0.00;15.0]	0.99 [0.92;1.05]	0.675
Distal Cerrahi Sınır Mesafe(cm), ort	4.00 [0.00;14.5]	5.00 [0.00;20.0]	1.01 [0.95;1.08]	0.652
Diseke Edilen Toplam LN Sayısı, ort	48.0 [10.0;111]	42.0 [5.00;108]	0.99 [0.97;1.00]	0.047
Metastatik LN Sayısı, ort	2.00 [0.00;60.0]	6.00 [0.00;46.0]	1.03 [1.01;1.05]	<0.001
Metastatik LN Oranı, ort	0.05 [0.00;1.00]	0.18 [0.00;1.00]	7.18 [3.14;16.4]	<0.001

Tümör yerleşim yerine göre hastalıksız sağkalımın değerlendirildiği kaplan-meier eğrileri Şekil-12’de verildi. Değerlendirilen 3 grup arasında hastalıksız sağkalım süresi açısından anlamlı bir fark yoktu (Long-rank p=0.56)



Şekil 12- Gruplar Arası Hastalısız Sağkalım Eğrilerinin Karşılaştırılması

Tek değişkenli Cox Regresyon analizinde p değeri anlamlı bulunan değişkenler çok değişkenli analize alındı. Genel sağkalım üzerindeki çok değişkenli analiz verilerinin tek değişkenli analiz verileriyle karşılaştırması Tablo-18’de verilmiştir. Tümör belirteçleri, çok değişkenli analize girecek yeterli veriye sahip olmadığı için analize alınmamıştır. T ve M evresinde tek değişkenli analizdeki anlamlılık çok değişkenli analizde kaybolmuşken, N evresindeki ve TNM evresindeki artışın genel sağkalım üzerindeki negatif etkisi çok değişkenli analizde de anlamlılığını korumuştur. Tümör boyutundaki artış yine çok değişkenli analizde anlamlılığını kaybederken metastatik lenf nodu oranındaki artışın genel sağ kalım üzerindeki negatif etkisi korunmuştur (HR: 5.77, p=0.008).

Tablo 18 : Genel Sağkalım Üzerinde Etkili Faktörlerin Çok Değişkenli Analiz Sonuçları

Değişkenler	Tek Değişkenli Analiz		Çok değişkenli analiz	
	HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p
T Evresi				
1	ref	ref	ref	ref
2	0.82 (0.12-5.82)	0.842	0.47 (0.06-3.45)	0.458
3	3.33 (0.79-14.1)	0.102	2.05 (0.47-9.07)	0.342
4	7.28 (1.76-30.1)	0.006	2.86 (0.62-13.17)	0.178
N Evresi				
0	ref	ref	ref	ref
1	4.21 (1.76-10.1)	0.001	3.45 (1.38-8.64)	0.008
2	4.86 (2.12-11.1)	<0.001	2.62 (1.05-6.56)	0.040
3	4.57 (2.09-9.97)	<0.001	3.25 (1.32-8.5)	0.013
M evresi				
0	ref	ref	ref	ref
1	2.21 (1.10-4.45)	0.026	1.25 (0.61-2.55)	0.545
TNM evresi				
1	ref	ref	ref	ref
2	3.35 (0.76-14.8)	0.109	3.18 (0.72-14.08)	0.128
3	8.00 (1.94-33.0)	0.004	5.37 (1.24-23.16)	0.024
4	11.7 (2.53-54.4)	0.002	8.17 (1.70-39.26)	0.009
Tümör Boyutu	1.08 (1.03-1.14)	0.001	1.01 (0.95-1.07)	0.758
Metastatik Lenf Nodu Oranı	7.15 (3.17-16.1)	<0.001	5.77 (1.59-20.88)	0.008

Hastalıksız sağkalım üzerindeki çok değişkenli analiz verilerinin tek değişkenli analiz verileriyle karşılaştırması Tablo-19’da verilmiştir. T, N ve M evresindeki artışın hastalıksız sağkalımı kısalttığına dair tek değişkenli istatistiksel analiz sonucu çok değişkenli analizde anlamlılığını kaybetmiştir. TNM evresindeki artışın hastalıksız sağkalımı kısalttığı sonucuysa korunmuştur. Tümör boyutu, neoadjuvan tedavi geçmişi ve metastatik lenf nodu oranındaki artışın hastalıksız sağkalım üzerinde etkili olduğu tek değişkenli analiz sonucu çok değişkenli analizde anlamlılığını yitirmiştir. Eş zamanlı rezeksiyon varlığının hastalıksız sağkalımı kıstılması sonucuysa korunmuştur (HR:4.01, p=0.04).

Tablo 19: Hastaliksız Sağkalım Üzerinde Etkili Faktörlerin Çok Değişkenli Analiz Sonuçları

Değişkenler	Tek değişkenli analiz		Çok değişkenli analiz	
	HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p
Lauren Sınıfı				
Diffüz	ref	ref	ref	ref
İntestinal	0.46 (0.27-0.79)	0.004	0.72 (0.39-1.33)	0.292
Mikst	0.87 (0.36-2.10)	0.759	0.64 (0.23-1.75)	0.380
T Evresi				
1	ref	ref	ref	ref
2	3.37 (0.38-30.1)	0.278	2.40 (0.25-22.92)	0.446
3	6.09 (0.82-45.3)	0.078	3.64 (0.47-28.47)	0.218
4	14.6 (2.01-107)	0.008	5.78 (0.71-47.11)	0.101
N Evresi				
0	ref	ref	ref	ref
1	3.86 (1.40-10.7)	0.009	2.60 (0.88-7.64)	0.092
2	5.54 (2.18-14.1)	<0.001	2.79 (0.86-7.69)	0.085
3	6.02 (2.50-14.5)	<0.001	3.18 (0.55-8.89)	0.068
M Evresi				
0	ref	ref	ref	ref
1	3.42 (1.74-6.74)	<0.001	1.44 (0.68-3.06)	0.344
TNM evresi				
1	ref	ref	ref	ref
2	2.25 (0.49-10.4)	0.299	1.44 (0.30-6.87)	0.649
3	7.57 (1.83-31.3)	0.005	4.39 (1.00-19.24)	0.050
4	16.3 (3.55-74.6)	<0.001	6.93 (1.36-35.32)	0.020
Tümör Boyutu	1.08 (1.03-1.13)	0.003	0.96 (0.89-1.04)	0.325
Neoadjuvan Tedavi	2.26 (1.14-4.48)	0.020	1.88 (0.84-4.24)	0.125
Es Zamanlı Rezeksiyon Varlığı	2.13 (1.27-3.59)	0.004	1.95 (1.03-3.69)	0.040
Metastatik Lenf Nodu Oranı	7.18 (3.14-16.4)	<0.001	4.01 (0.69-23.38)	0.123

TARTIŞMA

Mide kanseri halihazırda tüm kanserler içinde en sık görülen 5. kanser türüdür.⁷⁹ Yapılan güncel epidemiyoloji çalışmalarında mevcut mide kanseri vakalarının %65-70'lik bir kısmının erkek hastalardan oluştuğu bildirilmektedir.⁸⁰ Mevcut çalışmada erkek hasta oranı %69.4 olup literatürle uyumludur. Ayrıca hastaların %90 gibi bir oranla büyük çoğunluğu 55 yaş ve üzeri hastalardan oluşmaktadır.⁸¹ Çalışmamızda medyan yaş 65.2 olup mevcut dünya literatürü ve trendleriyle uyumludur.

Jiexian ve ark. yaptığı çalışmada mide kanseri hastaları tümör yerleşim yerine göre 3 gruba ayrılmış ve gruplar arasında CEA, CA19.9, CA7.4, CA24.2 anlamlı bir fark olup olmadığını incelemişlerdir. Bu çalışmanın sonucuna göre kardial yerleşimli tümörlerde CEA yüksekliği, korpus ve antrum yerleşimli tümörlere göre daha sıkken, korpus yerleşimli tümörlerde de diğer 2 gruba göre CA72.4 seviyesi daha yüksek bulunmuştur.⁸² Başka bir çalışmada mide kanseri hastalarında CA19.9 ve CEA seviyesinin prognoz üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Bu çalışmada CA19.9 ve CEA yüksekliği olan hastalarda tümör yerleşim yeri dağılımında bir farklılık olmadığı görüldü.⁸³ Mevcut çalışmamızda CA24.2 bakılmadı, diğer incelenilen belirteçlerde tümör yerleşim yeri ve tümör markeri yüksekliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Mide kanseri cerrahisi sonrası komplikasyonların değerlendirilmesi için, Japonya'da 1395 hasta üzerinde, 3 yıllık bir süreçte gerçekleştirilen bir çalışmada tümör yerleşim yeri ve komplikasyon sıklığı arasındaki korelasyon incelenmiştir. Bu çalışmada toplam komplikasyon oranı %14.8 olup, proksimal tümörlerin komplikasyon oranı korpus ve distal grup tümörlere kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olarak tespit edilmiştir.⁸⁴ Çalışmamızda komplikasyon oranımız %22.5 olup, tümör yerleşim alt grupları arasında anlamlı bir fark seyredilmedi. Komplikasyon oranımızın daha yüksek olması diğer çalışmanın, mide kanserinin endemik olarak görüldüğü Japonya'da, kliniğimize göre daha yüksek volümle gastrektomi gerçekleştiren bir merkezde yapılması kaynaklı olabileceğini düşünmekteyiz. Zira 1349 hastayla

gerçekleştirilen Avrupa kökenli çok merkezli bir çalışmada toplam komplikasyon oranı %29.8 olarak bulunmuştur.⁸⁵ Yine aynı çalışmanın sonuçlarında reoperasyon gerektiren hasta oranı %7.8 idi. Mevcut çalışmada reoperasyon oranımız %3.5 olup, hem postoperatif komplikasyon oranı olarak hem de reoperasyon gerekliliği açısından içinde bulunduğumuz Avrupa bölgesine kıyasla başarılı kabul edilebilecek sonuçlara sahip olduğumuzu düşünmekteyiz.

Chen ve ark. yaptığı, gastrik kanser sebebiyle cerrahi gerçekleştirilmiş hastalarda Lauren Sınıfının klinik ve patolojik sonuçlar üzerindeki etkisinin değerlendirdiği çalışmada 3071 hastanın verisi incelenmiştir.⁸⁶ Bu çalışmada hastaların %46.3'ü intestinal, %32.6'sı diffüz, %21.1'i mikst tip olarak sınıflanmıştır, intestinal tipin distal yerleşimli tümörlerde daha sık izlendiği görülmüştür. Çalışmamızda hastaların %58'i intestinal, %35.5'i diffüz ve %6.2'si mikst tip olarak sonuçlandı ve tümör yerleşim yeriyle Lauren sınıfı arasında bir korelasyon görülmedi ($p=0.39$). Almanya'da 1153 proksimal tümör hastasının verisiyle Lauren sınıflamasının değerlendirildiği çalışmada; hastaların %58'i intestinal tip, %15'i diffüz tip, %11 mikst tip ve geri kalanı sınıflandırılmayan grup olarak bulmuştur.⁸⁷ Bizim çalışmamızda proksimal grup tümörlerdeki dağılım benzerdir (Proksimal tümörler için, İntestinal tip: %61.4, diffüz tip: %27.3, mikst tip: %11.4)

Mide kanseri hastalarının çoğu, ilk tanı sırasında veya cerrahi rezeksiyon esnasında prognozun en önemli negatif belirteçlerinden olan lenf nodu metastazı ile başvururlar. Lenf nodu tutulumu, küratif rezeksiyon (R0) sonrası mide kanserli hastaların genel sağkalımının en önemli göstergelerindendir ve sağkalım oranları metastatik lenf nodu sayısındaki artışla belirgin şekilde azalmaktadır.⁸⁸ Bölgesel lenf nodu metastazının genellikle mide kanserinin erken döneminde başladığı göz önüne alındığında, küratif rezeksiyonun bir parçası olarak bölgesel lenf nodu diseksiyonu R0 bir rezeksiyon sağlanması için önem arz etmektedir. Bununla birlikte, mide kanseri için küratif rezeksiyon sırasında optimal lenf nodu diseksiyonunun kapsamı hala tartışmalıdır. Doğu kılavuzları daha geniş bir rezeksiyon sağlayan D2 LND tavsiye etmekteyken, batı kılavuzları ise daha sınırlı endikasyonlar için D2 diseksiyon önermektedirler. Çalışmada hastaların 134(%77.5)'üne D2, 39(%22.5)'una D1 LND uyguladık.

NCCN kılavuzları, doğru lenf nodu evrelemesinin yapılabilmesi için hastalardan 16 veya daha fazla LN toplamasının gerekliliğini bildirmiştir.⁶³ Hastalarımızda

gerçekleştirdiğimiz rezeksiyonlarda medyan lenf nodu sayımız 43 olup tavsiye edilen hedef LN sayısının çok daha üzerinde bir diseksiyon ortalaması tutturduk. Yine bu seri içerisinde sadece 3(%1.7) hastada 16'dan az lenf nodu çıkarıldı ve bu hastalardan birinde çıkarılan lenf nodu sayısı 15'di. Farklı evrelerdeki mide kanseri hastalarının metastatik lenf nodu sayısı ve boyutunun prognostik öneminin değerlendirildiği, Çin'de gerçekleştirilmiş bir pilot çalışmada hastalardan toplanan metastatik lenf nodu sayısının medyanı 4'dü.⁸⁹ Mevcut çalışmamızda da hastalarımızdan diseke ettiğimiz metastatik lenf nodu sayısının medyanını 4 olarak tespit ettik.

Taniguchi ve ark. gerçekleştirdiği çalışmada hastalık TNM evresinin diğer bağımsız faktörlerle arasındaki korelasyonu incelemiştir.⁹⁰ Çalışmanın sonucunda evre III/IV hastalığın üst ve orta 1/3'lük kısımda alt kısma göre daha sık görüldüğü ortaya konulmuştur. Mevcut çalışmamızda tümör lokalizasyonu ile hastalık evresi arasında anlamlı bir korelasyon bulmadık.

Maruyama ve ark. 1931 hastanın verileriyle gerçekleştirdiği çalışmada mide kanserinde lenf nodu metastazının genel paternini incelemiştir.⁹¹ Çalışmanın sonucunda perigastrik lenf nodları için istisnalar dışında tümör yerleşim yerine en yakın olan istasyonda en sık metastaz görüldüğünü rapor etmişlerdir. Bunun yanı sıra en sık metastaz görülen lenf nodu istasyonu S3, en az görülenler ise S2 ve S5 olarak bulunmuştur. Perivasküler lenf nodu istasyonları arasında en sık metastaz görülen istasyonu S7 olarak gözlemlemişlerdir. Zuo ve ark. 2014 yılında gerçekleştirdiği çalışmada da tümör yerleşim yeri ile lenf nodu metastazı arasındaki korelasyon incelemiştir.⁹² Bu çalışmanın sonucunda da perigastrik lenf nodlarında en sık metastazın S3'de, perivasküler lenf nodlarına ise S7'de olduğu görülmüştür. Ayrıca proksimal tümörlerin S1 ve S2'ye diğer gruplara göre daha sık metastaz yaptığı, distal yerleşimli tümörlerin ise S5 ve S6'ya diğerlerine göre daha sık metastaz yaptığı görülmüştür. Çalışmamızın sonuçları da mevcut literatürle uyumlu olup, en sık metastaz görülen lenf nodu istasyonu S3'dür, ayrıca ortalama metastatik lenf nodu sayısının da en yüksek olduğu istasyon S3'dür. Perivasküler lenf nodu istasyonlarının incelemesinde de en sık S7'de metastaz görülmüştür. Proksimal tümörlerin S1 ve S2'ye istatistiksel olarak fark oluşturacak şekilde daha çok metastaz yaptığı görüldü ($p<0.001$). Distal tümörlerin S5 ve S6'ya daha sık metastaz yaptığını gözlemlemiş olsak da S5'deki fark istatistiksel olarak anlamlı değilken S6'daki anlamlıdır (S5 için

p=0.11, S6 için p=0.004). Huang ve ark. da yaptığı çalışmada tümör yerleşim yerinin lenf nodu metastazının dağılımı incelemiştir.⁹³ Çalışmada bizim çalışmamız gibi yerleşim yerine göre 3 alt gruba ayırmıştır fakat tümörlerin büyük bir çoğunluğu distal yerleşimlidir. Çalışmanın sonucunda distal tümörlerin daha sık S6 ve S3'e metastaz yaptığı, N2 nodlarından ise S7, S8 ve S9'a metastaz gerçekleştirildiği rapor edilmiştir; Proksimal ve orta yerleşimli tümörlerde lenf nodu dağılımında bir fark olmadığını not etmişlerdir. Çalışmanın sonucunun bizim çalışmamızla benzerlik göstermekle birlikte farklı nokta olan proksimal ve orta tümörlerdeki distrübisyon farkının, yaptıkları çalışmadaki hasta grubunun yetersizliğiyle bağlantılı olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızın diğer bir hedefi olan mide kanserlerinde hastalıksız ve genel sağkalımı etkileyen faktörler için bağımsız değişkenler arasında tek ve çok değişkenli Cox Regresyon analizleri gerçekleştirdik. Analiz sonucunda demografik bulgular olan yaş, cinsiyet, ek hastalık ve preoperatif laboratuvar değerlerinin genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım arasında anlamlı bir fark oluşturmadığını gözlemledik. Literatürde yapılan çalışmalarda genç hastaların uzun dönem sonuçlarında hastalıksız sağkalım süresinin yaşlılara göre daha kısa olduğu fakat genel sağkalım süreleri arasında bir fark olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur.⁹⁴ Dias ve ark. ise yaptıkları çalışmada cerrahi rezeksiyon gerçekleştirilen mide kanseri hastalarını yaşa göre 4 gruba ayırmıştır, bu çalışmanın sonucunda gruplar arasında hastalıksız sağkalım sürelerinde fark görülmezken, en ileri yaş grubunda olan hastaların, diğer daha genç hastaları barındıran 3 gruba göre daha kısa bir genel sağkalıma sahip olduğunu ortaya koymuşlardır.⁹⁵

Feng ve ark. gerçekleştirdiği çalışmada 1927 hastalık bir seride preoperatif tümör marker pozitifliğinin prognoza olan etkisini incelemiştir. Çalışmanın sonucunda CA19.9, AFP ve CA125 yüksekliğinin kötü prognozla bağlantılı olduğu bulunmuştur fakat CEA yüksekliği için aynı korelasyon mevcut değildir.⁹⁶ Çalışmamızda tümör markerlarından ise CA19.9 ve CA72.4'ün yüksek olması genel ve hastalıksız sağkalımın kısılmasıyla ilişkili olduğu, CEA, AFP ve CA125'in yüksek olmasının ise hastalıksız sağkalım üzerinde negatif bir etkisi olduğu görüldü. Literatürde CA72.4'ün incelendiği bir çalışmada preoperatif CA72.4 yüksekliğinin genel ve hastalıksız sağkalımın kısılmasıyla paralel ilişkili olduğu bulunmuştur.⁹⁷ Mevcut çalışmamız literatürü doğrular niteliktedir. Kim ve ark. çalışmasında 5 tümör markerının

peroperatif yüksekliğinin prognoz üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda 5 yıllık genel ve hastalıksız sağkalım üzerinde CEA, CA19.9 ve CA72.4'ün negatif etkili olduğu özellikle preoperatif CA19.9 yüksekliği olan hastaların mortalite HR'sinin 3.35 olduğu görülmüştür.⁹⁸ Çalışmamız sonucunda CA19.9 yüksekliğinin genel sağkalım için HR değeri 2.7 bulduk, risk yüksekliği mevcut literatürle paralelken oran benzer değildir. Bu farklılığın çalışma örneklemimizin literatüre kıyasla daha küçük olmasıyla açıklamaktayız.

Güncel mide kanseri kılavuzları T3, N pozitif ve metastatik hastalık için neoadjuvan tedavi verilmesi gerektiğini savunmaktadır. Neoadjuvan onkolojik tedavinin cerrahi sonrası sonuçlar üzerindeki etkisini inceleyen bir çalışma, ileri evre mide kanserleri hastalarında neoadjuvan alan ve almayan grupları karşılaştıran çalışmalar mevcuttur. Çalışmaların sonucunda neoadjuvan grubunun genel sağkalımının doğrudan cerrahi grubuna göre daha uzun olduğu bulunmuştur.⁹⁹ Çalışmamızda güncel kılavuzlar ışığında, rezeksiyon öncesi değerlendirmeler sonucunda unrezektabl veya metastatik hastalığı olan 20 hastaya neoadjuvan tedavi verilmiştir. Cox analizlerinde neoadjuvan tedavinin genel ve hastalıksız sağkalım süresi üzerinde bir etkisi olmadığı görüldü, bu farklılık çalışmamızın erken evre mide kanserlerini de içermesiyle ilintili olduğunu düşünüyoruz. Ayrıca bu güncel literatürü de doğrulamaktadır çünkü neoadjuvan tedaviye yönlendirilen hastalar tüm gruba kıyasla normalde daha ileri evre hastalar olup, neoadjuvan sonrası rezeksiyon gerçekleştirilmiştir. Tümör evresinin sağkalım süresiyle doğrudan ilişkili olduğu düşünülürse, neoadjuvan alan bu hastaların, neoadjuvana ihtiyaç duymaksızın rezeksiyon gerçekleştirilen hastalarla benzer bir sağkalım süresine sahip olması, neoadjuvan tedavinin başarılı olduğunu da göstermektedir.

Cerrahi sınırların sağkalıma etkisi tüm gastrointestinal kanserler için önem arz eden bir konu olduğu gibi üzerinde çok sayıda çalışmalar da gerçekleştirilmiştir. ESMO kılavuzu iyi differansiye tümörler için 5 cm, kötü differansiyasyon gösteren tümörler için ise 8 cm'lik proksimal sınır marjı elde edilmesi durumunda distal gastrektomi önermektedir.⁶⁴ Distal yerleşimli tümörler için bu sınırlara ulaşmak nispeten kolayken proksimal tümörlerde bilhassa özefagogastrik bileşke tutulumlu tümörlerde bunu elde etmek pek mümkün değildir. Siewert I tümörler özefagus kanseri gibi, Siewert III tümörler ise mide kanseri gibi değerlendirilerek tedavi edilsede, Siewert II tümörler

yönetimi daha zor bir tümör grubudur. Güncel NCCN kaynakları Siewert II tümörleri de özefagus tümörü olarak kabul edip geniş özefajektomiler önerse de, bu tümörleri mide kanseri gibi değerlendirerek daha sınırlı rezeksiyonlar gerçekleştiren yaklaşımların da sonuçlarını savunan çalışmalar mevcuttur.^{63,100,101} Mevcut çalışmamızda siewert II ve III tümörlerin tamamı abdominal yaklaşımla total gastrektomi + LND yöntemiyle yönetilmiştir. Özefagogastrik bileşke tümörleri için torakoabdominal veya transhiatal cerrahilerden sonra görülen rekürrens oranı %36-46 arasında değişmekle birlikte, çalışmamızda incelenilen siewert II/III hastaların yalnızca %31'inde rekürrens gelişti, bunların %6'sı lokal rekürrensi. Sonuçlarımız genel literatüre kıyasla başarılı olmakla birlikte takip süremiz literatüre göre kısadır, daha uzun takip sonuçlarını değerlendirmek önemlidir. Bileşke tutulumu olmayan proksimal kanserler de cerrahları için proksimal sınır endişesine sürükleyen tümörlerdir. ABD'de 2010-2012 yılları arasında gerçekleştirilen çalışmalarda 151 proksimal kanser hastasına R0 rezeksiyon gerçekleştirilmiş ve takipler sonrasında proksimal cerrahi sınırın genel ve hastalıksız sağkalım üzerinde bir etkisinin olmadığı görülmüştür.¹⁰² Lee ve ark. da proksimal ve distal tümörleri birleştirerek gerçekleştirdiği çalışmada, R0 rezeksiyon gerçekleştirilmesi şartıyla cerrahi marjın sağkalım üzerinde etkili olmadığını rapor etmişlerdir.¹⁰³ Mevcut çalışmamızda proksimal cerrahi marjın medyanı 4(0.1-17) cm olup cerrahi sınırların hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını gözlemledik.

Mide kanseri için gerçekleştirilen radikal bir cerrahi sonrasında prognoz tahmininde en önemli faktörler tümör invazyon derinliği ve lenf nodu metastazıdır. Son 30 yılda, AJCC'nin belirlemiş olduğu TNM evreleme sistemi mide kanseri için her zaman en önemli bağımsız prognostik faktör olmuştur. AJCC zaman zaman bu kılavuzu güncellemekle birlikte en son 2017 yılında 8. baskısı yayınlanmıştır.⁴⁵ Hastalarımızda gerçekleştirdiğimiz cerrahi rezeksiyonlar sonrası yapılan patolojik incelemeler AJCC 8. Basıma göre değerlendirilmiş, 2017 öncesi gerçekleştirilen rezeksiyonlar da tekrardan güncel kılavuza göre değerlendirilmiştir. Çalışmamızdaki hastaların büyük bir çoğunluğu evre III hastalardan oluşmaktadır (TNM'e göre Evre I: %10.4, Evre II: %26.6, Evre III: %54.3, Evre IV: %8.7). Beklenildiği üzere T evresi, N evresi, M evresi ve TNM evresi genel ve hastalıksız sağkalım için tek değişkenli analizlerde bağımsız bir risk faktörü olarak gözlemlendi. Bu veriyi doğrulamak için yapılan çok

değişkenli analizlerde TNM evresi genel ve hastalıksız sağkalım için anlamlılığını korurken, N evresindeki artışın genel sağkalım üzerindeki negatif etkisi anlamlılığını korumuştur. Diğer veriler çok değişkenli analizde bağımsız risk faktörü olarak anlam ifade etmemektedir.

Tümör lokalizasyonunun sağkalım üzerindeki etkisi halihazırda literatürde bir tartışma konusudur. İsveç’de gerçekleştirilen ve cerrahi sonrası mide kanseri hastalarının prognozunun değerlendirildiği SWEGASS çalışması, tümör lokasyonunun sağkalım üzerinde bağımsız bir risk faktörü olmadığını bildirmiştir.¹⁰⁴ Powell ve ark. gerçekleştirdiği çalışmada ise tümörün proksimal yerleşimli olmasının hastalıksız ve genel sağkalımı kısalttığını göstermiştir.¹⁰⁵ Yu ve ark. ise proksimal ve distal kanserleri karşılaştırdığı çalışmada 5 yıllık hastalıksız ve genel sağkalım oranlarının distal kanser hastalarında anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğunu göstermişlerdir.¹⁰⁶ Literatürde halihazırda çelişkili sonuçlar olmakla birlikte, proksimal tümörlerin prognozunun kötü olduğu daha yaygın bir kanıdır. Çalışmamızda tümör yerleşim yerinin genel ve hastalıksız sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi görülmedi. Mevcut çalışmamızın ortalama takip süresinin 20.7 ay olduğu göz önüne alınırsa daha uzun takip sürelerinde sonuçların incelenmesinin daha doğru sonuçlar vereceğini düşünmekteyiz.

Tümör boyutunu prognoz üzerindeki etkisini değerlendirmek için Del Rio ve ark. gerçekleştirdiği çalışmada 2.5 cm’den küçük tümörlerin prognozunu daha büyük tümörlere göre daha iyi olduğu ortaya konulmuştur.¹⁰⁷ Başka bir çalışma 2397 mide kanseri hastasının sonuçlarını değerlendirmiş ve 4 cm’den küçük tümöre sahip hastaların 5 yıllık sağkalım sonuçlarının daha iyi olduğunu göstermiştir.¹⁰⁸ Tümör boyutunun artmasının prognoz üzerinde negatif bir etken olduğu literatürde ortak bir kanı olmakla birlikte hangi boyuttan daha büyük tümörlerin daha kötü seyredeceğiyle alakalı net bir değer mevcut değildir. Mevcut çalışmamızda tek değişkenli analizlerde tümör en uzun çapının medyan değeri 6 cm olup, tümör boyutundaki artışın genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerinde anlamlı derecede negatif etkili olduğu bulduk (Genel Sağkalım için $p = 0.001$, Hastalıksız Sağkalım İçin $p=0.003$). Bu verinin doğrulaması için yapılan çok değişkenli analiz sonucunda tümör boyutunun genel ve hastalıksız sağkalım üzerinde etkisi görülmemiştir (Genel Sağkalım için $p = 0.758$, Hastalıksız Sağkalım İçin $p=0.325$).

Metastatik lenf nodu oranının mide kanserinin prognozu üzerindeki etkisi güncel bir tartışma konusudur. Ayoma ve ark. gerçekleştirdiği çalışmada metastatik lenf nodu oranındaki artışın daha kısa bir genel ve hastalıksız sağkalımla ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır.¹⁰⁹ İtalyada 463 hastayla gerçekleştirilen başka bir çalışmada metastatik lenf nodu oranının prognozu belirlemede AJCC/UICC evreleme sisteminden bile daha başarılı olduğunu ve metastatik lenf nodu oranındaki artışın daha kısa bir sağkalımla paralel olduğunu rapor etmişlerdir.¹¹⁰ Evre III mide kanserleri üzerinde gerçekleştirilen başka bir çalışmada metastatik lenf nodu oranının sağkalım üzerinde bağımsız bir risk faktörü olduğunu ve bunun TNM evrelemesindeki N evresinden prognostik değerinin daha yüksek olduğunu ortaya koymuşlardır.¹¹¹ Çalışmamızda metastatik lenf nodu oranı tek değişkenli analizlerde hem hastalıksız hem genel sağkalım için bağımsız risk faktörü olarak bulundu, bunu doğrulamak için gerçekleştirilen çok değişkenli analizlerde ise genel sağkalım üzerinde bağımsız bir risk faktörü olduğu görüldü.

Çalışmamızın birtakım kısıtlılıkları mevcuttur. Öncelikle prospektif veri tabanında gerçekleştirilen retrospektif bir kohort incelemesidir. Hasta sayısı tek merkez için yeterli sayılabilecek olsada genel literatürde daha geniş sayıda hastalarla yapılan çalışmalar mevcuttur. Ortalama takip süresinin kısa olması, hem hastalıksız ve genel sağkalım verilerinin daha kısa çıkmasının temel sebebidir hem de uzun dönemdeki ortaya çıkabilecek lokalizasyona bağlı sağkalım farkını sansürlediğini düşünmekteyiz.

SONUÇ

Mide kanserlerinde tümör yerleşim yerinin metastatik lenf nodu dağılımı ve prognoz üzerindeki etkisini incelediğimiz bu çalışmada tümör yeri farketmeksizin en sık metastaz görülen istasyonun S3 olduğunu tespit ettik. Ayrıca proksimal tümörlerin S1 ve S2'ye, distal tümörlerin S6'ya orta grup tümörlerin ise S7'ye diğer gruplara göre daha sık metastaz yaptığını gördük. Bu sonuçların, halihazırda mide kanseri tedavisinde geniş lenf nodu diseksiyonları gerçekleştirilerek standart olarak bu istasyonların diseksiyonu sağlansa da, sınırlı rezeksiyonlar gerçekleştirilecek hastalarda lenf nodu diseksiyonu için hedef alanların neresi olduğunu belirlemeye ışık tutacağını düşünmekteyiz.

Tümör yerleşim yerinin genel ve hastalıksız sağkalım üzerinde bir etkisi olmadığını gözlemlese de literatür verisiyle uyuşmayan bu sonucun daha geniş hasta gruplarında ve daha uzun takip sürelerinde doğrulanması gerekmektedir.

Preoperatif tümör belirteçlerindeki yüksekliğin daha kısa genel ve hastalıksız sağkalımla paralel olması sonucu, hastalık prognozunun tahmin edilebilirliği için ucuz ve etkin bir yöntem olacak olsa da daha geniş hasta gruplarında çok değişkenli analizler gerçekleştirerek sonucun doğrulanması faydalı olacaktır. TNM evrelemesi, sağkalım için en önemli bağımsız risk faktörüdür.

KAYNAKÇA

- ¹ Larsen WL. Human Embryology. In: Development of the Gastrointestinal Tract. New York: Churcill Livingstone Inc, 1993: 235-280.
- ² Skandalakis LJ, Colborn GL, Weidman TA, Kingsnorth AN, Skandalakis JE, Skandalakis PN. Stomach. In: Skandalakis JE, Colburn GL, Weidman TA, et al., eds. Skandalakis' Surgical Anatomy. New York: McGraw-Hill; 2004 [chapter 15]
- ³ Barrett KE. Gastric secretion. In: Gastrointestinal Physiology. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2014
- ⁴ Dunn, D. and M. Eisemberg, Applied Anatomy and anomalies of the stomach. Bockus Gastroenterology Vol, 1985. 4: p. 851-873.
- ⁵ Arıncı, K. and A. Elhan, Anatomi, 1. Cilt, Güneş Kitabevi, ISBN. 2006.
- ⁶ Skandalakis JE, Gray SW, Rowe JS. Anatomical complications in general surgery. New York: McGraw-Hill; 2000.
- ⁷ Leung WK, et al: Tumors of the stomach, in Yamada T, et al (eds): Textbook of Gastroenterology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2003, p 1416.
- ⁸ Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classifications of gastric carcinoma: 3rd English edition. Gastric Cancer. 2011;14: 101-112
- ⁹ Jackson RG. Anatomy of the vagus nerves in the region of the lower esophagus and the stomach. Anatomic record 1949; 103: 1-18.
- ¹⁰ Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; Accessed 09 October 2018. In. 2018.
- ¹¹ Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*.
- ¹² Balakrishnan M, George R, Sharma A, Graham DY. Changing trends in stomach cancer throughout the world. *Curr Gastroenterol Rep*. 2017;19:36.
- ¹³ Mukaisho K, Nakayama T, Hagiwara T, et al. Two distinct etiologies of gastric cardia adenocarcinoma: interactions among pH, *Helicobacter pylori*, and bile acids. *Front Microbiol* 2015; 6: 412

-
- ¹⁴ Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64: 31-49.
- ¹⁵ Camargo MC, Goto Y, Zabaleta J, et al. Sex hormones, hormonal interventions, and gastric cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21: 20-38.
- ¹⁶ Graham DY. *Helicobacter pylori* update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits. *Gastroenterology* 2015; 148: 719-31.
- ¹⁷ Ye W, Chow WH, Lagergren J, et al. Risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia in patients with gastroesophageal reflux diseases and after antireflux surgery. *Gastroenterology* 2001; 121: 1286-93.
- ¹⁸ Demicco EG, Farris AB 3rd, Baba Y, et al. The dichotomy in carcinogenesis of the distal esophagus and esophagogastric junction: intestinal-type vs. cardiac-type mucosa-associated adenocarcinoma. *Mod Pathol* 2011; 24: 1177-90.
- ¹⁹ World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR). Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity and Stomach Cancer 2016. Revised 2018. London: World Cancer Research Fund International; 2018.
- ²⁰ 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: 689-701
- ²¹ Ma K, Baloch Z, He TT, Xia X. Alcohol consumption and gastric cancer risk: a meta-analysis. *Med Sci Monit* 2017; 23: 238-46.
- ²² Ma L, Hu L, Feng X, Wang S. Nitrate and Nitrite in Health and Disease. *Aging Dis.* 2018 Oct 1;9(5):938-945.
- ²³ Tsugane S, Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. *Gastric Cancer* 2007; 10: 75-83
- ²⁴ 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: 1280-5.
- ²⁵ Kohli Y, Yamashita S, Shimamoto K, Ashihara T, Takeoka O, Fujita S, et al. Proliferation and growth of human gastric cancers in vivo (in Japanese) *Saishin Igaku.* 1969;24:471–481.

-
- ²⁶ Kawai K, Miyaoka T, Kohli Y, et al. *Evaluation of early gastric cancer from the clinical point of view. Early gastric cancer. Current status of diagnosis*. Berlin: Springer; 1974. pp. 63–66.
- ²⁷ Adachi Y, Yasuda K, Inomata M, et al. Pathology and prognosis of gastric carcinoma: well versus poorly differentiated type. *Cancer* 2000;89:1418-24.
- ²⁸ Correa P, Haenszel W, Cuello C, et al. Gastric precancerous process in a high risk population: cross-sectional studies. *Cancer Res.* 1990;50(15):4731-4736.
- ²⁹ Kushima R, Lauwers GY, Rugge M. Gastric dysplasia. In: WHO Classification of Tumours: Digestive System Tumours, 5th ed, WHO Classification of Tumours Editorial Board (Ed), International Agency for Research on Cancer, Lyon 2019. p.71.
- ³⁰ de Vries AC, Haringsma J, Kuipers EJ. The detection, surveillance and treatment of premalignant gastric lesions related to *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2007;12(1):1-15.
- ³¹ Srivastava A, Lauwers GY. Gastric epithelial dysplasia: the Western perspective. *Dig Liver Dis.* 2008;40(8):641-649.
- ³² Murayama H, Kikuchi M, Enjoji M, Morita N, Haraguchi Y. Changes in gastric mucosa that antedate gastric carcinoma. *Cancer.* 1990;66(9):2017-2026.
- ³³ Valente P, Garrido M, Gullo I, et al. Epithelial dysplasia of the stomach with gastric immunophenotype shows features of biological aggressiveness. *Gastric Cancer.* 2015;18(4):720-728.
- ³⁴ Raftopoulos SC, Kumarasinghe P, de Boer B, et al. Gastric intraepithelial neoplasia in a Western population. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012;24(1):48-54.
- ³⁵ Foschi R, Lucenteforte E, Bosetti C, et al. Family history of cancer and stomach cancer risk. *Int J Cancer.* 2008;123(6):1429-1432.
- ³⁶ Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J, Seruca R, Carneiro F. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):e60-e70.
- ³⁷ Setia N, Clark JW, Duda DG, et al. Familial Gastric Cancers. *Oncologist.* 2015;20(12):1365-1377.
- ³⁸ Oliveira C, Seruca R, Carneiro F. Hereditary gastric cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2009;23(2):147-157.

-
- ³⁹ Gotoda T. Endoscopic resection of early gastric cancer: the Japanese perspective. *Curr Opin Gastroenterol.* 2006;22(5):561-569.
- ⁴⁰ An JY, Kang TH, Choi MG, Noh JH, Sohn TS, Kim S. Borrmann type IV: an independent prognostic factor for survival in gastric cancer. *J Gastrointest Surg.* 2008;12(8):1364-1369.
- ⁴¹ Carneiro F, Fukayama M, Grabsch HI, Yasui W. Gastric adenocarcinoma. In: WHO Classification of Tumours: Digestive System Tumours, 5th ed, WHO Classification of Tumours Editorial Board (Ed), International Agency for Research on Cancer, Lyon 2019. p.85.
- ⁴² Leblebici M, Erol CI, Ekinici O, Gunduz N, Kilic F, Acar M, et al. Gastric hepatoid carcinoma: Report of a case. *North Clin Istanb* 2021;8(3):314–316.
- ⁴³ Ming, S.C., Gastric carcinoma: a pathobiological classification. *Cancer*, 1977. 39(6): p. 2475-2485.
- ⁴⁴ Catalano, V., et al., Gastric cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*, 2009. 71(2): p. 127-164.
- ⁴⁵ Ajani JA, In H, Sano T, et al. Stomach. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th, Amin MB. (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.203.
- ⁴⁶ Abrams JA, Quante M. Adenocarcinoma of the Stomach and Other Gastric Tumors, In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, (Edt.). *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 10th edition. Philadelphia, Saunders, Elsevier, 2016;901-20.
- ⁴⁷ Talley NJ, Ford AC. Functional dyspepsia. *N Engl J Med* 2015;373:1853- 63.
- ⁴⁸ Graham DY, Schwartz JT, Cain GD, Gyorkey F. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. *Gastroenterology* 1982; 82:228.
- ⁴⁹ Kim SJ, Kim HH, Kim YH, et al. Peritoneal metastasis: detection with 16- or 64-detector row CT in patients undergoing surgery for gastric cancer. *Radiology* 2009; 253:407
- ⁵⁰ Lowy AM, Mansfield PF, Leach SD, Ajani J. Laparoscopic staging for gastric cancer. *Surgery* 1996; 119:611.
- ⁵¹ Yun M, Lim JS, Noh SH, et al. Lymph node staging of gastric cancer using (18)F-FDG PET: a comparison study with CT. *J Nucl Med* 2005; 46:1582.

-
- ⁵² Yoshioka T, Yamaguchi K, Kubota K, et al. Evaluation of 18F-FDG PET in patients with advanced, metastatic, or recurrent gastric cancer. *J Nucl Med* 2003; 44:690.
- ⁵³ Zhou H, Li M. The Value of Gastric Cancer Staging by Endoscopic Ultrasonography Features in the Diagnosis of Gastroenterology. *Comput Math Methods Med.* 2022;2022:6192190.
- ⁵⁴ Gertsen EC, Borggreve AS, Brenkman HJF, Verhoeven RHA, Vegt E, van Hillegersberg R, Siersema PD, Ruurda JP; Dutch Upper Gastrointestinal Cancer Audit (DUCA) Group. Evaluation of the Implementation of FDG-PET/CT and Staging Laparoscopy for Gastric Cancer in The Netherlands. *Ann Surg Oncol.* 2021 Apr;28(4):2384-2393
- ⁵⁵ Simon M, Mal F, Perniceni T, et al. Accuracy of staging laparoscopy in detecting peritoneal dissemination in patients with gastroesophageal adenocarcinoma. *Dis Esophagus* 2016; 29:236
- ⁵⁶ Smyth EC, Verheij M, Allum W, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27(suppl 5):v38-v49. doi:10.1093/annonc/mdw350
- ⁵⁷ Kim YI, Kim YA, Kim CG, Ryu KW, Kim YW, Sim JA, et al. Serial intermediate-term quality of life comparison after endoscopic submucosal dissection versus surgery in early gastric cancer patients. *Surg Endosc* 2018;32:2114-2122.
- ⁵⁸ Facciorusso A, Antonino M, Di Maso M, Muscatiello N. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: a meta-analysis. *World J Gastrointest Endosc* 2014;6:555-563.
- ⁵⁹ Wang FH, Zhang XT, Li YF, Tang L, Qu XJ, Ying JE, et al. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer, 2021. *Cancer Commun (Lond)* 2021;41:747-795.
- ⁶⁰ Guideline Committee of the Korean Gastric Cancer Association (KGCA), Development Working Group & Review Panel. Development Working Group & Review Panel. Korean practice guideline for gastric cancer 2018: an evidence-based, multi-disciplinary approach. *J Gastric Cancer* 2019;19:1-48.
- ⁶¹ Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer* 2021;24:1-21.

-
- ⁶² Min BH, Kim ER, Kim KM, Park CK, Lee JH, Rhee PL, et al. Surveillance strategy based on the incidence and patterns of recurrence after curative endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. *Endoscopy* 2015;47:784-793.
- ⁶³ National Comprehensive Cancer Network. NCCN guideline: gastric cancer (version 3.2021) [Internet]. Plymouth Meeting (PA): National Comprehensive Cancer Network; 2021.
- ⁶⁴ Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27:v38-v49.
- ⁶⁵ Desiderio J, Jiang ZW, Nguyen NT, et al. Robotic, laparoscopic and open surgery for gastric cancer compared on surgical, clinical and oncological outcomes: a multi-institutional chart review. A study protocol of the International study group on Minimally Invasive surgery for GASTRIC Cancer-IMIGASTRIC. *BMJ Open*. 2015;5(10):e008198.
- ⁶⁶ Schwarz RE, Smith DD. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol* 2005;23:5404-5405.
- ⁶⁷ Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypaul V, et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Cooperative Group. *Br J Cancer* 1999;79:1522-1530.
- ⁶⁸ Parisi A, Reim D, Borghi F, et al. Minimally invasive surgery for gastric cancer: A comparison between robotic, laparoscopic and open surgery. *World J Gastroenterol*. 2017;23(13):2376-2384.
- ⁶⁹ Alimoglu O, Atak I, Eren T. Robot-assisted laparoscopic (RAL) surgery for gastric cancer. *Int J Med Robot*. 2014;10(3):257-262.
- ⁷⁰ Kim HH, Han SU, Kim MC, Kim W, Lee HJ, Ryu SW, et al. Effect of laparoscopic distal gastrectomy vs open distal gastrectomy on long-term survival among patients with Stage I gastric cancer: the KLASS-01 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2019;5:506-513
- ⁷¹ Nakamura K, Katai H, Mizusawa J, Yoshikawa T, Ando M, Terashima M, et al. A phase III study of laparoscopy-assisted versus open distal gastrectomy with nodal

dissection for clinical stage IA/IB gastric Cancer (JCOG0912). *Jpn J Clin Oncol* 2013;43:324-327.

⁷² Katai H, Mizusawa J, Katayama H, Morita S, Yamada T, Bando E, et al. Survival outcomes after laparoscopy-assisted distal gastrectomy versus open distal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage IA or IB gastric cancer (JCOG0912): a multicentre, non-inferiority, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:142-151.

⁷³ Hyung WJ, Yang HK, Han SU, Lee YJ, Park JM, Kim JJ, et al. A feasibility study of laparoscopic total gastrectomy for clinical stage I gastric cancer: a prospective multi-center phase II clinical trial, KLASS 03. *Gastric Cancer* 2019;22:214-222

⁷⁴ Katai H, Mizusawa J, Katayama H, Kunisaki C, Sakuramoto S, Inaki N, et al. Single-arm confirmatory trial of laparoscopy-assisted total or proximal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage I gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group study JCOG1401. *Gastric Cancer* 2019;22:999-1008.

⁷⁵ Liu F, Huang C, Xu Z, Su X, Zhao G, Ye J, et al. Morbidity and mortality of laparoscopic vs open total gastrectomy for clinical stage I gastric cancer: the CLASS02 multicenter randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2020;6:1590-1597.

⁷⁶ Yu J, Huang C, Sun Y, Su X, Cao H, Hu J, et al. Effect of laparoscopic vs open distal gastrectomy on 3-year disease-free survival in patients with locally advanced gastric cancer: the CLASS-01 randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:1983-1992.

⁷⁷ Alimoğlu O, Atak İ, Eren T, Kılıç A. Robot assisted laparoscopic (RAL) gastrectomy: case series and a review of the literature. *Ulus Cerrahi Derg.* 2013;29(4):187-191. Published 2013 Dec 1. doi:10.5152/UCD.2013.2045

⁷⁸ Cats A, Jansen EPM, van Grieken NCT, Sikorska K, Lind P, Nordmark M, et al. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:616-628.

⁷⁹ Alimoglu O, Sisik A, Eren T, Aktas S, Basak F, Leblebici M, Bas G. Analysis of surgically treated gastric cancers: a tertiary hospital experience in Turkey. *North Clin Istanbul.* 2015 Sep 24;2(2):101-106.

⁸⁰ Morgan E, Arnold M, Camargo MC, Gini A, Kunzmann AT, Matsuda T, Meheus F, Verhoeven RHA, Vignat J, Laversanne M, Ferlay J, Soerjomataram I. The current

and future incidence and mortality of gastric cancer in 185 countries, 2020-40: A population-based modelling study. *EClinicalMedicine*. 2022 Apr 21;47:101404.

⁸¹ Ilic M, Ilic I. Epidemiology of stomach cancer. *World J Gastroenterol*. 2022 Mar 28;28(12):1187-1203.

⁸² Jiexian J, Xiaoqin X, Lili D, Baoguo T, Ting S, Xianwen Z, Cunzhi H. Clinical assessment and prognostic evaluation of tumor markers in patients with gastric cancer. *Int J Biol Markers*. 2013 Jun 28;28(2):192-200.

⁸³ Sisik A, Kaya M, Bas G, Basak F, Alimoglu O. CEA and CA 19-9 are still valuable markers for the prognosis of colorectal and gastric cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(7):4289-4294.

⁸⁴ Kubota T, Hiki N, Sano T, Nomura S, Nunobe S, Kumagai K, Aikou S, Watanabe R, Kosuga T, Yamaguchi T. Prognostic significance of complications after curative surgery for gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014 Mar;21(3):891-8.

⁸⁵ Baiocchi GL, Giacomuzzi S, Reim D, et al. Incidence and Grading of Complications After Gastrectomy for Cancer Using the GASTRODATA Registry: A European Retrospective Observational Study. *Ann Surg*. 2020;272(5):807-813.

⁸⁶ Chen YC, Fang WL, Wang RF, et al. Clinicopathological Variation of Lauren Classification in Gastric Cancer. *Pathol Oncol Res*. 2016;22(1):197-202.

⁸⁷ Schirren R, Novotny A, Oesterlin C, Slotta-Huspenina J, Friess H, Reim D. Significance of Lauren Classification in Patients Undergoing Neoadjuvant/Perioperative Chemotherapy for Locally Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Cancers-Analysis from a Large Single Center Cohort in Germany. *Cancers (Basel)*. 2021 Jan 14;13(2):290.

⁸⁸ Deng JY, Liang H. Clinical significance of lymph node metastasis in gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2014 Apr 14;20(14):3967-75.

⁸⁹ Gao Y, Wang K, Tang XX, Niu JL, Wang J. A Pilot Study of Prognostic Value of Metastatic Lymph Node Count and Size in Patients with Different Stages of Gastric Carcinoma. *Cancer Manag Res*. 2022;14:2055-2064.

⁹⁰ Taniguchi K, Ota M, Yamada T, et al. Staging of gastric cancer with the Clinical Stage Prediction score. *World J Surg Oncol*. 2019;17(1):47. Published 2019 Mar 8.

-
- ⁹¹ Maruyama K, Gunvén P, Okabayashi K, Sasako M, Kinoshita T. Lymph node metastases of gastric cancer. General pattern in 1931 patients. *Ann Surg.* 1989;210(5):596-602.
- ⁹² Zuo CH, Xie H, Liu J, et al. Characterization of lymph node metastasis and its clinical significance in the surgical treatment of gastric cancer. *Mol Clin Oncol.* 2014;2(5):821-826.
- ⁹³ Huang B, Wang Z, Sun Z, Zhao B, Xu H. A novel insight of sentinel lymph node concept based on 1-3 positive nodes in patients with pT1-2 gastric cancer. *BMC Cancer.* 2011;11:18.
- ⁹⁴ Ramos MFKP, Pereira MA, Sagae VMT, et al. Gastric cancer in young adults: a worse prognosis group?. Câncer gástrico em adultos jovens: um grupo de pior prognóstico?. *Rev Col Bras Cir.* 2019;46(4):e20192256. Published 2019 Sep 30.
- ⁹⁵ Dias AR, Pereira MA, Ramos MFKP, Ribeiro U Jr, Zilberstein B, Cecconello I. IMPACT OF AGING IN THE SURGICAL OUTCOMES OF GASTRIC CANCER PATIENTS. *Arq Gastroenterol.* 2021;58(1):93-99.
- ⁹⁶ Feng F, Sun L, Liu Z, Liu S, Zheng G, Xu G, Guo M, Lian X, Fan D, Zhang H. Prognostic values of normal preoperative serum cancer markers for gastric cancer. *Oncotarget.* 2016 Sep 6;7(36):58459-58469.
- ⁹⁷ Wu T, Wang CH, Wang W, Liu LL, Yun JP, Zhou ZW. Association of preoperative and postoperative CA72-4 with gastric cancer outcome. *J Surg Oncol.* 2021;123(8):1699-1707.
- ⁹⁸ Kim JH, Jun KH, Jung H, Park IS, Chin HM. Prognostic Value of Preoperative Serum Levels of Five Tumor Markers (Carcinoembryonic Antigen, CA19-9, Alpha-fetoprotein, CA72-4, and CA125) in Gastric Cancer. *Hepatogastroenterology.* 2014;61(131):863-869.
- ⁹⁹ Tian SB, Yu JC, Kang WM, et al. Effect of Neoadjuvant Chemotherapy Treatment on Prognosis of Patients with Advanced Gastric Cancer: a Retrospective Study. *Chin Med Sci J.* 2015;30(2):84-89.
- ¹⁰⁰ Kim KT, Jeong O, Jung MR, Ryu SY, Park YK. Outcomes of Abdominal Total Gastrectomy for Type II and III Gastroesophageal Junction Tumors: Single Center's Experience in Korea. *J Gastric Cancer.* 2012 Mar;12(1):36-42.

-
- ¹⁰¹ Zhang WH, Chen XZ, Liu K, Anil K, Yang K, Chen JP, Zhou ZG, Hu JK. Comparison of the clinicopathological characteristics and the survival outcomes between the Siewert type II/III adenocarcinomas. *Med Oncol*. 2014 Aug;31(8):116.
- ¹⁰² Postlewait LM, Squires MH, 3rd, Kooby DA, et al.: The importance of the proximal resection margin distance for proximal gastric adenocarcinoma: A multi institutional study of the US Gastric Cancer Collaborative. *J Surg Oncol* 2015;112:203–207.
- ¹⁰³ Lee CM, Jee YS, Lee JH, et al.: Length of negative resection margin does not affect local recurrence and survival in the patients with gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2014;20:10518–10524.
- ¹⁰⁴ Asplund J, Gottlieb-Vedi E, Leijonmarck W, Mattsson F, Lagergren J. Prognosis after surgery for gastric adenocarcinoma in the Swedish Gastric Cancer Surgery Study (SWEGASS). *Acta Oncol*. 2021;60(4):513-520.
- ¹⁰⁵ Powell, A.G.M.T., Parkinson, D., Patel, N. *et al*. Prognostic Significance of Serum Inflammatory Markers in Gastric Cancer. *J Gastrointest Surg* **22**, 595–605 (2018).
- ¹⁰⁶ Yu X, Hu F, Li C, Yao Q, Zhang H, Xue Y. Clinicopathologic characteristics and prognosis of proximal and distal gastric cancer. *Onco Targets Ther*. 2018 Feb 27;11:1037-1044.
- ¹⁰⁷ Del Rio P, Viani L, Bertocchi E, et al. The prognostic role of tumor size in patients with gastric cancer. *Ann Ital Chir*. 2017;88:478-484.
- ¹⁰⁸ Guo P, Li Y, Zhu Z, et al. Prognostic value of tumor size in gastric cancer: an analysis of 2,379 patients. *Tumour Biol*. 2013;34(2):1027-1035.
- ¹⁰⁹ Aoyama T, Komori K, Tamagawa A, et al. Clinical Influence of the Lymph Node Ratio on Lymph Node Metastasis-positive Gastric Cancer Patients Who Receive Curative Treatment. *In Vivo*. 2022;36(2):994-1000.
- ¹¹⁰ Giuffrida M, Viani L, Iapichino GG, Cozzani F, Dell'Abate P, Del Rio P. The metastatic lymph node ratio is a better prognostic factor than the number of metastatic lymph node after curative resection for gastric cancer. *Acta Biomed*. 2021;92(5):e2021284.
- ¹¹¹ Ke B, Song XN, Liu N, Zhang RP, Wang CL, Liang H. Prognostic value of the lymph node ratio in stage III gastric cancer patients undergoing radical resection. *PLoS One*. 2014;9(5):e96455.

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 27.04.2022

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Mide Kanserlerinde Tümör Lokalizasyonunun Metastatik Lenf Nodu Dağılımı ve Prognosa Etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof Dr Orhan Alimoğlu- Dr Cem Ilgın Erol- Doç. Dr İhsan Metin Leblebici-			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Genel Cerrahi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözlemsel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma		☐			
Retrospektif	☒				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama	
	SİĞORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐			
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
DİĞER:	☐				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2022/0255	Tarih: 27.04.2022			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				

* Oran

Sadık ÖNER

12/5