



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



**NEOADJUVAN TEDAVİ SONRASI RADİKAL
GASTREKTOMİ UYGULANAN MİDE KANSERLİ
HASTALARDA SARKOPENİNİN KISA DÖNEM VE
ONKOLOJİK SONUÇLARA ETKİSİ**

Dr. Volkan GÜNER

**GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Ali Ekrem ÜNAL**

ANKARA

2024

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

NEOADJUVAN TEDAVİ SONRASI RADİKAL
GASTREKTOMİ UYGULANAN MİDE KANSERLİ
HASTALARDA SARKOPENİNİN KISA DÖNEM VE
ONKOLOJİK SONUÇLARA ETKİSİ

Dr. Volkan GÜNER

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ali Ekrem ÜNAL

ANKARA

2024

Ankara Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığına,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Neoadjuvan tedavi sonrası radikal gastrektomi uygulanan mide kanserli hastalarda sarkopeninin kısa dönem ve onkolojik sonuçlara etkisi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımda yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler **Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu** tarafından, **28.09.2023** tarihinde, **İ08-569-23** numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Volkan Güner

Tarih: 12/04/2024

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

NEOADJUVAN TEDAVİ SONRASI RADİKAL GASTREKTOMİ UYGULANAN MİDE KANSERLİ HASTALARDA SARKOPENİNİN KISA DÖNEM VE ONKOLOJİK SONUÇLARA ETKİSİ

ORJİNALLİK RAPORU

% **13**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **5**

İNTERNET KAYNAKLARI

% **3**

YAYINLAR

% **9**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ



KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı: Dr. Volkan GÜNER	Sınav tarihi: 21 / 05 / 2024
Anabilim/Bilim Dalı: Genel Cerrahi Anabilim Dalı	
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ali Ekrem ÜNAL	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı : : Neoadjuvan Tedavi Sonrası Radikal Gastrektomi Uygulanan Mide Kanserli Hastalarda Sarkopeninin Kısa Dönem ve Onkolojik Sonuçlara Etkisi	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR		
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak		
☒ Kabulüne		
☐ Reddine		
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine		
☐ Oy birliği	☐ Oy çokluğu	ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız.

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Ali Ekrem ÜNAL
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Atıl ÇAKMAK
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Jüri Üyesi

Doç. Dr. Can KONCA
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

TEŞEKKÜR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde başladığım tıp öğrenciliği günlerinden itibaren genel cerrahi eğitimim süresince, bana bilgi ve beceri kazandıran, cerrahi deneyimlerimde derin izler bırakan genel cerrahi stajım ve intörn hekimlik dönemimde, doktorluk mesleğinin inceliklerini ve cerrahinin sadece teknik beceriden ibaret olmadığını bana gösteren, saygı ve hayranlık duyduğum değerli hocalarıma,

Tez dönemi boyunca büyük desteğini gördüğüm tez danışmanım değerli Prof. Dr. Ekrem Ünal hocama,

Hayatımızın bu safhasında birlikte çalışmaktan mutluluk ve onur duyduğum, bu süreçte ve bundan sonra her zaman kardeşleri olacağım, bu sanatı onlarla aynı yerde öğrenip icra etmekten gurur duyduğum, abi, abla ve kardeşlerime,

Teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde desteklerini asla esirgemeyen, benim yetişebilmem için bunca zaman kendinden veren, tarafımca daima övünç kaynağı olan canım ailem, her zaman yanımda olduğunuz için minnettarım.

Dr. Volkan Güner

Ankara, 2024

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Özgünlük Raporu	iii
Kabul Onay Sayfası	iv
Teşekkür	v
İçindekiler	vi
Kısaltmalar	viii
Şekiller Dizini	x
Tablolar Dizini	xi

1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	5
4.1. Mide Embriyolojisi	5
4.2. Mide Histolojisi	6
4.3. Mide Anatomisi	9
4.4. Mide Kanseri	12
4.4.1. Epidemiyoloji	12
4.4.2. Risk Faktörleri	13
4.4.2.1. Çevresel Faktörler	13
4.4.2.2. Genetik Faktörler	15
4.4.3. Sınıflama	15
4.4.3.1. Anatomik Sınıflama	15
4.4.3.2. Erken ve İleri Kanser olarak Sınıflama	16
4.4.3.3. Histolojik Sınıflama	18
4.4.3.3.1. WHO Sınıflaması	18
4.4.3.3.2. Lauren Sınıflaması	18
4.4.4. Klinik Özellikler, Evreleme, Tanı ve Tedavi	19
4.4.4.1. Klinik Özellikler	19
4.4.4.2. Tanı	20
4.4.4.3. Evreleme	22
4.4.4.4. Tedavi	23
4.4.4.4.1. Cerrahi Dışı Tedavi	23

4.4.4.2. Cerrahi Tedavi	25
4.5. Sarkopeni	28
5. GEREÇ VE YÖNTEM	31
5.1. İstatistiksel Yöntem	32
6. BULGULAR	34
6. TARTIŞMA	39
7. SONUÇLAR	43
8. KAYNAKLAR	44



KISALTMALAR

AJCC	: Amerikan Kanser Cemiyeti
BT	: Tomografi
CA19-9	: Kanser Antijeni 19-9
CEA	: Karsiyoembriyojenik antijen
EBV	: Epstein-Barr virüs
ECF	: Epirübisin, sisplatin, 5-florourasil
ECX	: 5-florourasil ve kapesitabin
EMR	: Endoskopik mukozal rezeksiyon
ESD	: Endoskopik submukozal disseksiyon
EUS	: Endoskopik ultrasonografi
EWGSOP	: Avrupa Yaşlı Kişilerde Sarkopeni Çalışma Grubu
FAP	: Familial Adenomatöz Polipozis
FDG-PET	: 18-fluorodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi
FIGC	: Ailesel İntestinal Gastrik Kanser
FLOT	: 5-florourasil, folik asit, oksaliplatin ve doksetaksel
FNLCC	: Fransız Ulusal Kanser Enstitüsü Mide Kanseri Çalışması
GAPPS	: Gastrik Adenokarsinoma Ve Midenin Proksimal Polipozu
GLOBOCAN	: Küresel Kanser Gözlem Verisi
H. pylori	: Helicobacter pylori
HCL	: Hidroklorik asit
HDGC	: Herediter Diffüz Gastrik Kanser
HUAC	: Hounsfield birimi ortalaması hesaplaması
KLASS-02	: Kore Laparoskopik Gastrointestinal Cerrahi Çalışma Grubu
LOGICA	: Mide Kanseri İçin Laparoskopik ve Açık Gastrektomi Karşılaştırması çalışması
MAGIC	: Tıbbi Araştırma Konseyi Adjuvan Mide İnfüzyonel Kemoterapi

MALT	: Mukoza İlişkili Lenfoid Doku Lenfoması
NCCN	: Uluslararası Kanser Çalışma Grubu
ÖGD	: Özofagogastroduodenoskopi
REGATTA	: Tamamen Rezekte Edilmiş Evre III veya Mide Kanseri Olan Hastalarda Cerrahi Sonrası S-1 ile S-1/Sisplatin Kombinasyonunun Karşılaştırılması İçin Rastgele Faz III Çalışma
SD	: Standart sapma
STOMACH	: Kemoterapi Sonrası Açık ve Minimal İnvaziv Gastrektomi Cerrahi Teknikleri Karşılaştırması çalışması
TNM	: Tümör Lenf Nodu Metastaz
TPA	: Total psoas alanı
TPI	: Total psoas indeksi
UICC	: Uluslararası Kanser Kontrol Birliği
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1:	Mide embriyolojisi	5
Şekil 2:	Mide mukozasında bulunan hücreler ve salgıları.....	7
Şekil 3:	Mide histolojisi	8
Şekil 4:	Mide anatomisi	9
Şekil 5:	Midenin vasküler anatomisi	11
Şekil 6:	Paris sınıflaması	17
Şekil 7:	Borrmann sınıflaması	17
Şekil 8:	Lenf nodu istasyonları	26
Şekil 9:	Psoas kası alan ölçümü.....	32
Şekil 10:	Sarkopenisi olan ve olmayan hastalarda hastanede toplam yatış süresi karşılaştırılması grafiği.....	35
Şekil 11:	Sarkopenisi olan ve olmayan hastalarda hastanede toplam ve hastalıksız sağkalım grafiği	36
Şekil 12:	Sarkopenisi olan ve olmayan hastalardan çıkarılan toplam ve metastatik lenf nodu sayıları	36
Şekil 13:	Kaplan meier ortalama sağkalım analizi grafiği.....	37
Şekil 14:	Kaplan meier sarkopenisi olan ve olmayan hastalarda ortalama sağkalım analizi karşılaştırmalı grafiği.....	38

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: TNM evreleme sistemi tümör invazyonu (T) patolojik lenf nodu (N) Metastaz (M) tanımlama sistemi.....	15
Tablo 2: WHO ve Lauren mide kanseri sınıflamalarında histolojik alt tiplerinin karşılaştırılması.....	19
Tablo 3: AJCC 2017 Sınıflamasına göre mide kanserinde evreleme	22
Tablo 4: Japon Mide Kanseri Sınıflaması mide kanseri lenf nodu istasyonları	27
Tablo 5: Sarkopenisi olan ve olmayan hastaların yaş, ameliyat sonrası toplam yatış, yoğun bakım yatışı, toplam ve hastalıksız sağkalım, disseke edilen toplam ve metastatik lenf nodu sayıları, komplikasyon gelişimi ve 30 gün içinde yeniden başvuru, operasyon durumlarının, intraoperatif komplikasyon durumunun karşılaştırılması.....	34

1. ÖZET

Amaç: Mide kanseri, küresel ölçekte beşinci sıklıkta görülen bir kanser türüdür ve mortalite açısından üçüncü sıradadır. Yenilikçi cerrahi teknikler, kısalan cerrahi süresi, mide kanseri hastalarının beklenen yaşam süresini ve hastalıksız sağkalımını artırmıştır. Günümüz mide kanseri tedavisinde hala etkili bir operasyon, önemli bir belirleyici faktör ve tedavide altın standarttır; ancak ameliyat öncesi hazırlık süreci, doğru planlanmış neoadjuvan ve adjuvan tedaviler gibi faktörler de tedavinin vazgeçilmez bir parçası haline gelmiş olup tedavide başarıyı arttırmıştır. Bu çalışmada, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Cerrahi Onkoloji Bilim Dalında, Ocak 2008-Nisan 2020 tarihi aralığında neoadjuvan tedavi sonrası radikal gastrektomi uygulanan mide kanserli hastalarda sarkopeni varlığının kısa dönem ve onkolojik sonuçlara etkisini retrospektif olarak değerlendirdik.

Yöntem: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Cerrahi Onkoloji Bilim Dalında, Ocak 2008-Nisan 2020 tarihi aralığında neoadjuvan tedavi sonrası radikal gastrektomi uygulanan mide kanserli hastaların verileri, hastane bilgi yönetim sisteminden ve hasta dosyalarından retrospektif olarak incelenmiştir. Oluşturulan veri takip formunda yaş, cinsiyet, operasyon tarihi, hastanın hastanede ameliyat sonrası toplam yatış süresi, yoğun bakımda kaldığı süre, 30 gün içinde meydana gelen komplikasyon durumu, yeniden başvuru durumu, yeniden operasyon durumu, toplam sağkalım süresi, hastalıksız sağkalım süresi, sarkopeni durumu, toplam lenf nodu sayısı, disseke edilen metastatik nod sayısı, intraoperatif komplikasyon durumu ve ölüm durumu sorgulanmıştır. Toplanan veriler gruplar arasında istatistiksel yöntemler kullanılarak karşılaştırılmıştır.

Bulgular: 50'si sarkopenik, 24ü sarkopenik olmayan, toplam 74 hastanın veri analizi yapıldı. Hastaların ameliyat sonrası toplam yatış süresi gün olarak ortalama $10,62 \pm 4,28$ olarak görüldü. Çalışmada incelenen verilerde sadece hastaların hastanede toplam yatış süresi, sarkopenisi olan hastalarda anlamlı olarak daha uzun olarak görüldü($p=0,015$). Diğer veriler arasında anlamlı farklılık olmadığı görüldü.

Sonuç: Neoadjuvan tedavi sonrası radikal gastrektomi uygulanan mide kanserli hastalarda sarkopeni varlığının hastanede toplam yatış süresini anlamlı olarak uzattığı; fakat yoğun bakım yatış süresini, hastalıksız ve toplam sağkalım süresini, ameliyat esnasında ve ameliyat sırasında oluşabilecek komplikasyonları, hastadan çıkarılan toplam ve metastatik lenf nodu sayısını, taburculuk sonrası 30 gün içinde yeniden yatışı, komplikasyon gelişimini, yeniden operasyon ihtiyacını anlamlı olarak etkilemediği izlendi. Ameliyat öncesi hazırlık sürecinde hastanın sarkopeni durumu dikkate alınmalı, değerlendirilmeli ve duruma uygun şekilde müdahil olunmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Mide kanseri, Neoadjuvan tedavi, Gastrektomi, Sarkopeni.

2. ABSTRACT

Objective: The fifth most common cancer worldwide is gastric cancer. Ranks third in terms of mortality. Innovative surgical techniques have led to a shortened surgical duration and improved overall and disease-free survival for gastric cancer patients. While effective surgery remains a cornerstone and gold standard in current gastric cancer treatment, factors such as preoperative preparation, appropriately planned neoadjuvant and adjuvant therapies have become essential components of treatment, enhancing treatment success. In this retrospective study, we assessed the influence of sarcopenia on short-term and oncological outcomes in patients with gastric cancer who underwent radical gastrectomy following neoadjuvant treatment. The study was conducted at the Department of Surgical Oncology, Ankara University School of Medicine, between January 2008 and April 2020.

Methods: Data from patients with gastric cancer who underwent radical gastrectomy has been collected and analyzed after neoadjuvant treatment in the Department of Surgical Oncology, Ankara University School of Medicine, between January 2008 and April 2020 were retrospectively reviewed from the hospital information management system and patient records. A data collection form was created to include age, gender, date of surgery, total hospital stay after surgery, duration of stay in the intensive care unit, occurrence of complications within 30 days, readmission, reoperation, total survival time, disease-free survival time, presence of sarcopenia, total number lymph nodes, number of metastatic lymph nodes, intraoperative complications, and death. The collected data were compared using statistical methods between groups.

Results: Data analysis was conducted on 74 patients, including 50 with sarcopenia and 24 without. The mean total hospital stay after surgery was 10.62 ± 4.28 days. Among the variables examined in the study, only the total hospital stay after surgery was significantly longer in patients with sarcopenia ($p=0.015$). There were no significant differences observed among the other variables.

Conclusion: The presence of sarcopenia in patients with gastric cancer undergoing radical gastrectomy after neoadjuvant treatment significantly prolonged the total hospital stay after surgery. However, it did not significantly affect duration of stay in the ICU(intensive care unit), disease-free and overall survival times, development of complications during and after surgery, total and metastatic lymph node dissection, readmission within 30 days after discharge, development of complications, or need for reoperation. The patient's sarcopenia status should be considered during the preoperative preparation process, and appropriate interventions should be made accordingly.

Keywords: Gastric cancer, Neoadjuvant treatment, Gastrectomy, Sarcopenia.

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Mide kanseri, küresel ölçekte beşinci sıklıkta görülen bir kanser türüdür ve mortalite açısından üçüncü sıradadır. (1) Pek çok Güney ve Orta Asya ülkesinde, erkekler arasında en sık görülen tümör türü mide kanseridir. GLOBOCAN 2022 istatistiklerine göre, Türkiye'de ise erkeklerde en sık rastlanan beşinci kanser türü mide kanseridir.(2).

Mide kanserinin ortalama teşhis yaşı 69'dur ve hastalar genellikle 70'li yaşlarda ve sonrasında tanı alır. Bu kanser türü, erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülür, bu hastalığın görülme sıklığı coğrafi ve sosyoekonomik durumla da ilişkilidir. Önceki yıllara kıyasla mide kanseri vakalarında bir düşüş gözlemlenmektedir. Hastalık vakalarının azalmasına rağmen, Amerika Kanser Derneği'nin verilerine göre, bu hastalık hala yüksek ölüm oranlarına sahiptir ve 5 yıllık sağkalım oranı %29 olarak belirlenmiştir. (3)

Yenilikçi cerrahi teknikler, kısalan cerrahi süresi, mide kanseri hastalarının beklenen yaşam süresini ve hastalıksız sağkalımını artırmıştır. Günümüz mide kanseri tedavisinde hala etkili bir operasyon, önemli bir belirleyici faktör ve tedavide altın standarttır; ancak ameliyat öncesi hazırlık süreci, doğru planlanmış neoadjuvan ve adjuvan tedaviler gibi faktörler de tedavinin vazgeçilmez bir parçası haline gelmiş olup tedavide başarıyı artırmıştır.

Cerrahi öncesinde, hastanın kardiyovasküler ve respiratuvar durumunun değerlendirilmesi gerekmekte; özellikle özel bir hazırlık gerektiren bir hastalık varsa, buna yönelik hazırlıklar yapılmalıdır. Ek olarak, solunum egzersizleri yapılmalı ve gerektiğinde beslenme desteği sağlanmalıdır. Yaşlı ve komorbid hastalıkları olan bireylerde ameliyat öncesi hazırlığın daha dikkatli yapılmasıyla hem operasyon sırasında hem de sonrasında komplikasyon riskinin azalacağı, hastanede kalış süresinin kılalacağı ve maliyetlerin azalacağı öngörülmektedir.(4)

Cerrahi öncesi hazırlığın önemli bir parçası, hastanın beslenme durumunun değerlendirilmesidir. Beslenme durumunu değerlendirmek için birçok beslenme testi mevcuttur.(5) Bu testlerin sonuçlarına göre, bazı hastaların cerrahi öncesi dönemde kalori hesaplamaları yapılarak özel solüsyonlarla enteral veya parenteral beslenme desteği gerekebilir.(6)

Ameliyat öncesi hastaların değerlendirilmesinde bir diğer önemli nokta da sarkopeni varlığıdır. Sarkopeni 2010 yılında EWGSOP(Avrupa Yaşlı Kişilerde Sarkopeni Çalışma

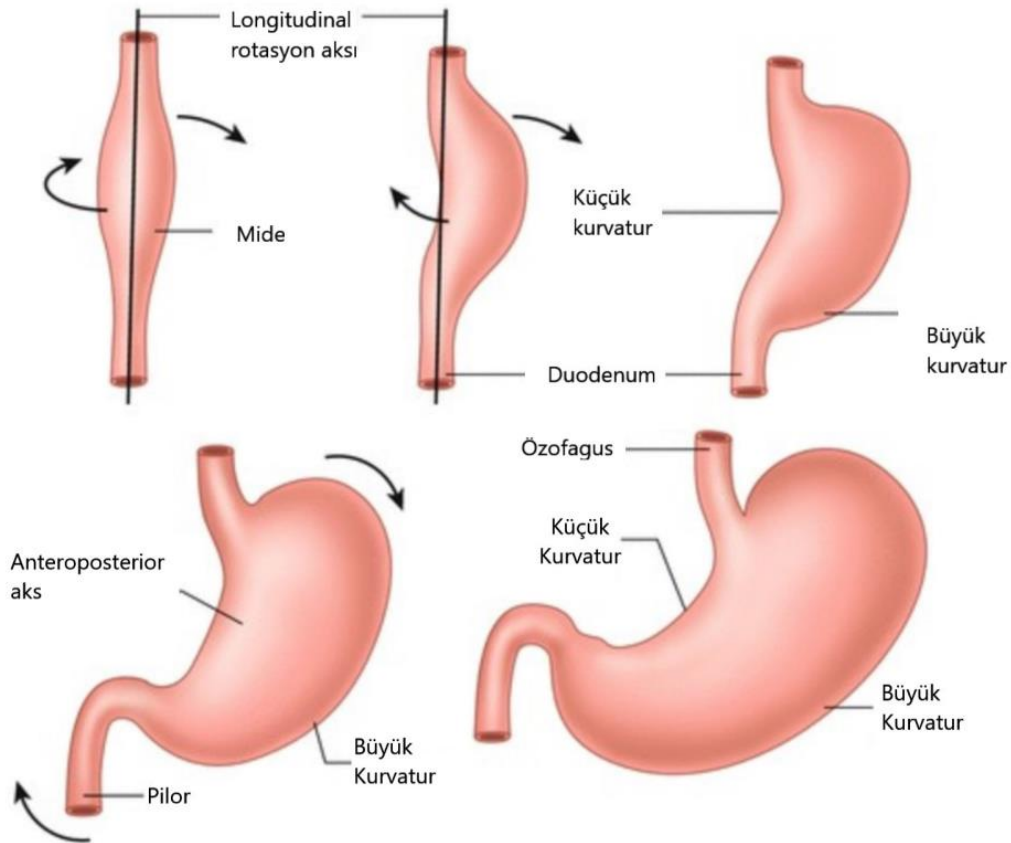
Grubu) tarafından yayınlanan konsensüs neticesinde tanımlanmıştır. Sarkopeni, ilerleyici kas kütlesi ve kas gücü kaybının fiziksel kısıtlılık, yaşam kalitesinin düşmesi ve ölüm gibi istenmeyen sonuçlara yol açtığı klinik bir sendromdur.(7) Yaşlılık, sedanter yaşam, yetersiz beslenme, kronik hastalıklar, iltihabi durumlar ve genetik faktörler neticesinde şekillenen kas kütlesi, kas lifi miktarı ve kalitesi hastanın sarkopeni riskini ve dolayısıyla prognozu etkiler.(8) Gastrointestinal kanserli hastalarda neoadjuvan tedavi sırasında iskelet kasının önemli ölçüde azaldığını ve iskelet kası kaybının daha kötü genel sağkalım ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu ortaya koyan çalışmalar da bildirilmiştir(9).

Biz yaptığımız bu çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Cerrahi Onkoloji Bilim Dalında, Ocak 2008-Nisan 2020 tarihi aralığında neoadjuvan tedavi sonrası radikal gastrektomi uygulanan mide kanserli hastalarda sarkopeni varlığının kısa dönem ve onkolojik sonuçlara etkisini retrospektif olarak değerlendirdik.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Mide Embriyolojisi

Sindirime ek olarak bir rezervuar görevi de gören mide, hacim olarak yenidoğanda yaklaşık 30 mililitre olup yetişkinlikte yaklaşık 1,5-2 litre arasına ulaşabilir. Gebeliğin dördüncü haftasında, ön bağırsağın distalinde genişleyen bir yapı olarak gelişimine başlayan midenin dorsal kısmının, ventral kısmına göre daha hızlı büyümesi sonucu büyük ve küçük kurvaturlar oluşur. Midenin gelişiminin başlangıcında sefalik ve kaudal uçları ortadayken, gelişim sürecinde ön-arka ekseninde dönerler. Bu dönüşle birlikte kaudal pilorik kısım sağa ve yukarı doğru, sefalik kardiya kısmı ise sola ve hafifçe aşağı doğru yer değiştirir. Yedinci haftanın sonunda, büyük kurvaturun üst kısmının büyümesiyle fundus ve kardiak çentik oluşur. Yedinci ve sekizinci haftalarda, mide kraniokaudal ekseninde 90 derece dönerek büyük kurvatur sola, küçük kurvatur ise sağa yerleşir. Mezoderm kökenli sağ ve sol vagal pleksuslar da bu dönüş sonrasında posterior (dorsal) ve anterior (ventral) olarak konumlanır. (10, 11)



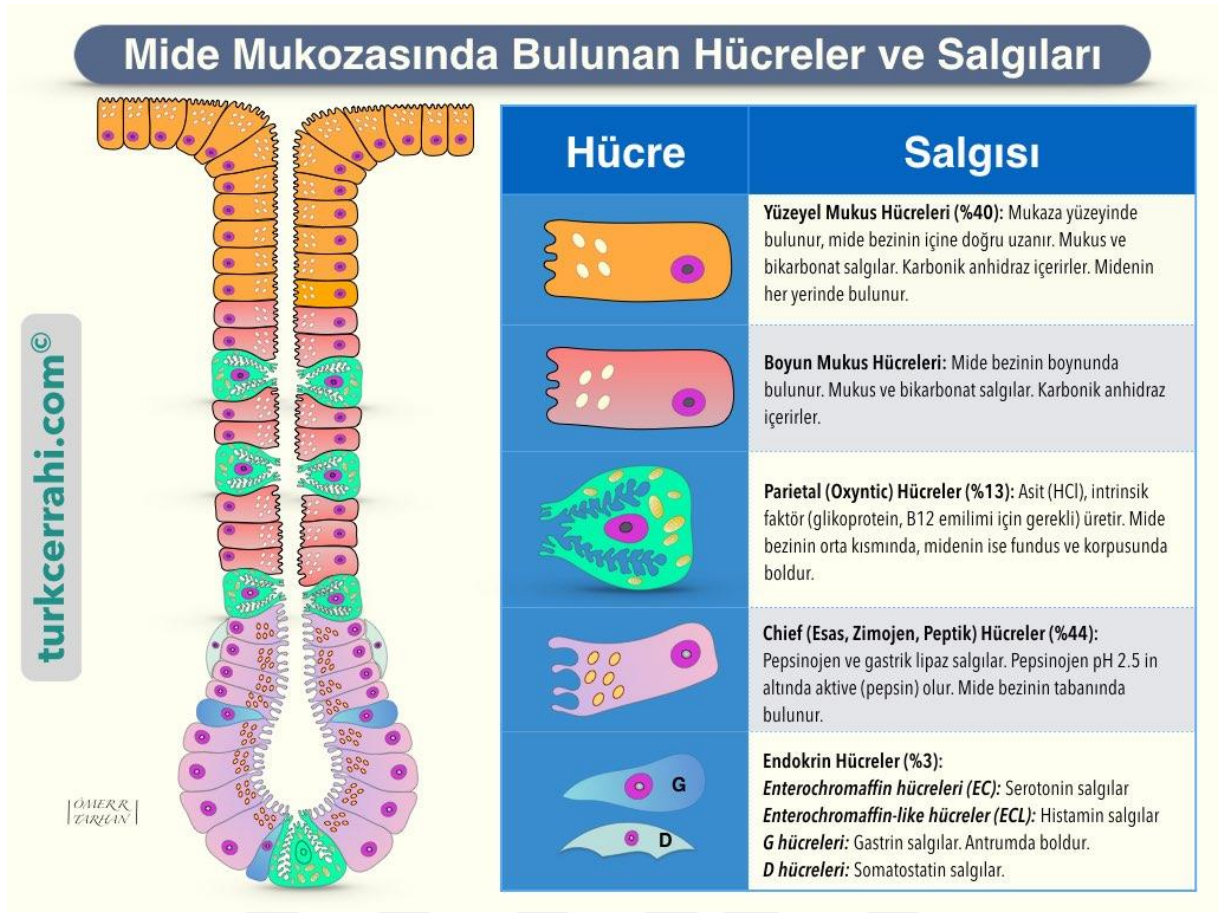
Şekil 1: Mide embriyolojisi

Thomson, M. (2017). Embryology of the Stomach. In: Till, H., Thomson, M., Foker, J., Holcomb III, G., Khan, K. (eds) Esophageal and Gastric Disorders in Infancy and Childhood. Springer, Berlin, Heidelberg.

Bu mide rotasyonu sonucunda, embriyolojik süreçte duodenum C şeklini alarak posterior abdominal duvara itilir, böylece mide, retroperitoneal gelişimi sürdürür. Embriyolojik gelişim sürecinde 14. haftaya ulaşıldığında, fetüste fundus, korpus, pilor, büyük kurvatur ve küçük kurvatur gibi yapılar netleşmeye başlar.(12) Fetüs, amniyotik sıvı yutmaya başladıktan sonra fetüsün midesi genişler ve bu yutulan sıvının hücre farklılaşmasında ve diferansiyasyonda etkileri olduğu düşünülmektedir. Gelişimin 20. Haftasında bu yapı, makroskopik ve mikroskopik özellikleri açısından mideye benzerlik gösterir. 32.-34. haftalarda ise mide histolojisi bakımından yetişkin midesine benzerlik göstermeye başlar. İntrensek faktör 12. haftada oluşmaya başlar ve pariyetal hücre sayısının artmasıyla birlikte sayısı artar, ancak midedeki asidik salgının başlaması 32. haftayı bulabilir.(13)

4.2. Mide Histolojisi

Mide duvarı, dıştan içe doğru sırasıyla seroza, muskularis propria, submukoza ve mukoza olmak üzere dört ana tabakadan oluşur. En dış tabaka olan seroza, gevşek bağ dokusundan oluşur ve periton tarafından sarılır. Bu tabakanın altında, üç katmanlı bir kas tabakası olan muskularis propria bulunur. Bu kas tabakası, dıştan içe doğru longitudinal, sirküler ve oblik kas liflerinden oluşur. Bu kas tabakaları arasında, otonom sinir sistemi yapıları olan Auerbach (myenterik) pleksusu ve pacemaker hücreleri olan Cajal'ın interstisiyel hücreleri bulunur. Orta bölümde bulunan sirküler kaslar, pilor seviyesinde kalınlaşarak anatomik bir sfinkter görevi görür.(14) Kas tabakasının altında, lenfatik ve damar yapıları, elastik lifler ve kolajen içeren bağ dokusu zengin, otonom sinir sistemi ağı olan Meissner pleksusunu içeren submukoza tabakası bulunur. Bu tabaka, mide duvarının en sağlam tabakası olarak kabul edilir ve gastrointestinal anastomozlar açısından önemlidir. En içteki mukoza tabakası ise üç kısımdan oluşur. Muskularis mukoza tabakası, ince düz kas liflerini içeren ve sekresyonu kolaylaştıran ruga yapısını oluşturan tabakadır. Lamina propria, yüzey epitelinin besleyen yapıları ve inflamatuvar hücreleri içerir. Mukozanın en iç tabakası olan epitelyum, yüksek kolumnar epitelyumdan oluşur ve bazal membran ile lamina propriadan ayrılır. Mukoza tabakası foveolar ve sekretuar bezleri içerir.(15)



Şekil 2: Mide mukozasında bulunan hücreler ve salgıları

Türk Cerrahi, "Mide anatomisi" (Erişim tarihi: 14/04/2024) <https://www.turkcerrahi.com/makaleler/mide/mide-anatomisi/>

Mide, konumlarına bağlı olarak üç farklı tip gastrik bez içerir. Kardiak bezler, diğerlerine göre daha nadir ve daha kısadır ve mukozanın yalnızca %10'unu kaplarlar. Temel görevleri, gastroözofageal reflüyü engelleyen koruyucu bir mukus bariyeri oluşturmaktır. Korpus ve fundus bezleri ise daha yaygındır ve mukozanın %25'ini oluşturan mide ana bez yapılarıdır. Fundus bezleri, genellikle dallanarak sonlanır. Kardianın tübüler bezleri genellikle kıvrımlıdır ve bazen dallanabilirler. Pilorik bezler ise lamina propriada nispeten düz bir seyir izlerler, ancak muskularis mukozada kıvrılırlar.(15)

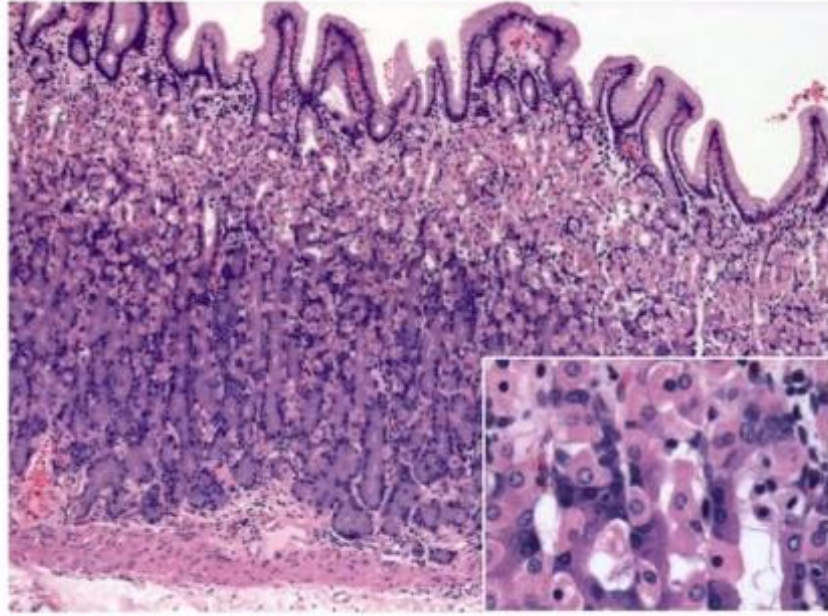
Midede temel hücre grupları pariyetal, principal (şef), müköz boyun ve endokrin hücrelerdir. Mide mukozasındaki epitel hücrelerinin %10-15'i pariyetal hücrelerden, %40-45'i principal hücrelerden, %40'ı mukus salgılayan hücrelerden ve %3-5'i endokrin hücrelerden oluşur. Pariyetal hücreler asit ve intrinsik faktör salgılar, principal hücreler pepsinojen üretir ve genellikle fundusta bulunur.

Fundik bezlerin tabanında principal hücreler, gövde kısmında pariyetal hücreler, boyun kısmında ise mukus hücreleri, principal ve pariyetal hücreler bir arada bulunur.

Enterokromafin (enteroendokrin) hücreler her seviyede bulunur. Histamin salgılayan enterokromafin hücreleri fundus mukozasında baskın endokrin hücre grubudur. Pariyetal hücreler, gastrin, histamin (H2) ve asetilkolin (M3) reseptörlerini içerir.

Pilorik bölgedeki endokrin hücreler, gastrin salgılayan G hücreleri, serotonin salgılayan enterokromafin hücreler ve somatostatin salgılayan D hücreleridir. Gastrik bezler dallanmıştır ve pariyetal hücreler az miktarda bulunur.

Mide sıvısı, hidroklorik asit (HCl), protein sindiriminde etkili pepsin, asiditeden koruyucu mukus ve B12 vitamini emilimine yardımcı olan pariyetal hücrelerden salınan intrinsik faktörden oluşur. HCl, esas hücrelerden salınan pepsinojenin aktifleşmesini sağlayarak protein sindirime yardımcı olur.



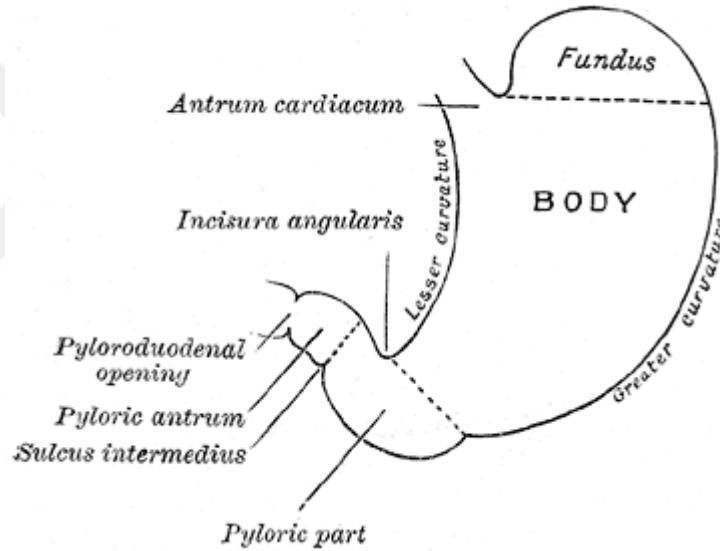
Şekil 3: Mide histolojisi

Carrasco, G., & Corvalan, A. H. (2013). *Helicobacter pylori*-Induced Chronic Gastritis and Assessing Risks for Gastric Cancer. *Gastroenterology research and practice*, 2013, 393015.

Bezlerin dip kısımlarında kök hücreler yer alır ve bu hücreler farklılaşarak dökülür ve yeniden oluşur. Mide yüzeyini örten ve mide boşluklarına doğru uzanan mukus üreten yüzey epitel hücreleri bulunmaktadır. Bu yüzey epitel hücreleri aynı zamanda bikarbonat salgılar, böylece mideyi asit ve pepsin gibi zararlı maddelere karşı korur. (16)

4.3. Mide Anatomisi

Mide, karın epigastrik ve sol hipokondriyal bölgesinde bulunan genişlemiş silindirik J şeklinde bir organdır. Ön tarafta diyaframın sol yarısı, karaciğerin sol ve sağ loblarının bir kısmı ve ön karın duvarının parietal peritonu ile sınırlanmıştır. Arkada ise pankreas, sol böbrek ve sol böbrek üstü bezi ile sınırlanır. Dalak midenin posterolateralinde, midenin inferiorunda ise transvers kolon bulunur. Mide, süperiorunda gastroözofageal bileşke ile inferiorunda ise retroperitoneal duodenum ile bağlantılıdır. Mide bu bağlantılar sayesinde sabit kalır ve dönmez. Midenin bu sabitliğinde önemli rol oynayan ligamentler de vardır ve bu bağlar sayesinde de mide sabitlenir. Midenin çevresindeki organlarla bağlantıları; gastrofrenik ligaman ile diyafragma, hepatogastrik ligaman ile karaciğer, gastrosplenik ligaman ile dalak ve gastrokolik ligaman ile transvers kolon arasındadır.



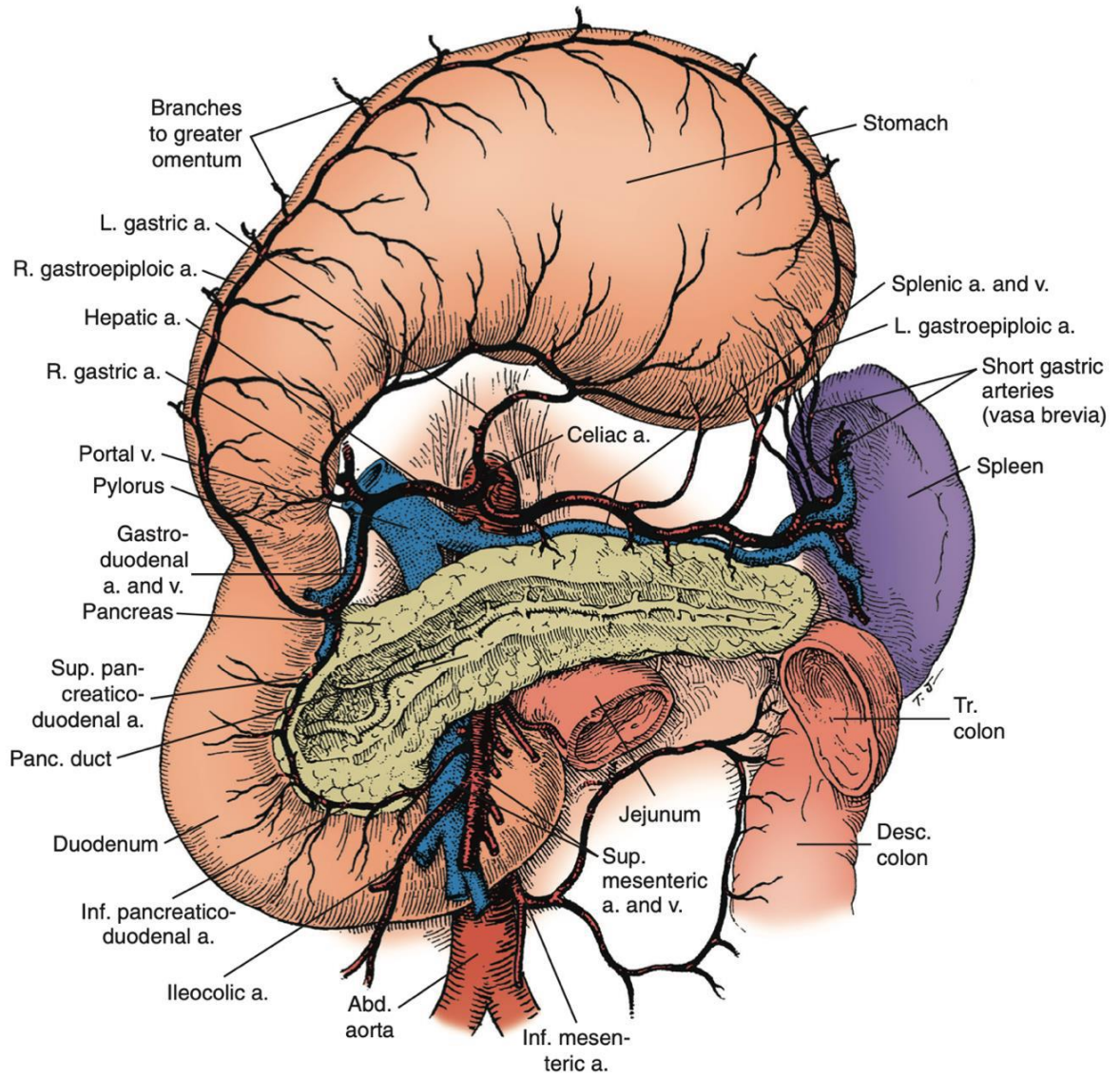
Şekil 4: Mide anatomisi

Henry Gray (1825–1861). *Anatomy of the Human Body*.

Midenin anatomik bölümleri cerrahi referans noktalarına göre tanımlanır. Üstte gastroözofageal bileşke ile başlayan mide, kardiya olarak devam eder. Kardiya, fundus bölgesine uzanır ve fundus, özofagogastrik bileşkenin solundan yukarı doğru açılarak yer alır. Fundus ve özofagogastrik bileşke arasındaki bu açığa his açısı denir. Fundus, korpus olarak devam eder ve korpus, yemek sırasında genişleyerek rezervuar görevi görür. Korpus, aşağıya doğru eğimli bir şekilde uzanırken sağ tarafına küçük kurvatur, sol tarafına ise büyük kurvatur denir. Küçük kurvatur, inferiora doğru ilerlerken insisura angularis adı verilen sağa doğru bir açı yapar ve bu açının hemen altında antrum başlar. Antrum, halka şeklindeki düz kas

yapısındaki pilor ile devam eder ve bu pilor, antrum ile duodenumun birinci kısmı arasındaki bağlantıyı sağlar.

Midenin kanlanması, çölyak arterden gelen dallar aracılığıyla sağlanır ve büyük kurvatur kısmından gelen sağ-sol gastroepiploik arterler ile küçük kurvatur üzerinden gelen sağ-sol gastrik arterler ile beraber olarak dört ana arter tarafından desteklenir. Ayrıca, mide proksimalinin bir bölümüne kan sağlayan damarlar arasında inferior frenik arterler ve splenik arterden köken alan kısa gastrik arterler yer alır. Sol gastrik arter, mideye kan taşıyan en büyük damardır ve sol hepatik arterin %15-20'si bu damardan anormal bir şekilde çıkar. Gastrektomi operasyonları sırasında, eğer aberran sol hepatik arter varsa ve sol gastrik arter proksimal kısmından bağlanırsa, iatrojenik akut sol hepatik iskemi riski oluşabilir. Bu yüzden, operasyon öncesi görüntülemelerde ve operasyon sırasında değerlendirmelerde aberran sol hepatik arterin bulunup bulunmadığı kontrol edilmelidir. Sağ gastrik arter genellikle hepatik arterden (veya gastroduodenal arterden) çıkarken, sol gastroepiploik arter gastroduodenal arterden, sağ gastroepiploik arter ise splenik arterden kaynaklanır. Midenin ana damarları arasında yoğun anastomozlar bulunur; bu nedenle, dört ana arterden üçü kesildiğinde bile iskemi oluşmayabilir. Midenin venöz yapıları genelde ona kan sağlayan arterleri takip eder; koroner ve sağ gastrik ven çoğunlukla portal vene, sol gastrik, splenik vene, sağ gastroepiploik ise süperior mezenterik vene açılır.



Şekil 5: Midenin vasküler anatomisi

Shackelford Sindirim Sistemi Cerrahisi 8. Baskı

Midenin lenfatik drenaj ağı, vasküler yapıların seyriyle paralel bir şekilde ilerler ve dört ana gruptan oluşur: süperior gastrik grup, pankreatikolineal grup, suprapilorik grup ve inferior (subpilorik) grup. Süperior gastrik grup, küçük kurvaturun üst bölgesinden parakardiyal ve sol gastrik lenf nodlarına drene olur. Suprapilorik grup, antrum segmentinin lenfatik drenajını suprapankreatik lenf nodlarına yapar. Büyük kurvaturdan splenik ve sol gastroepiploik lenf nodlarına drenaj pankreatolineal grup ile sağlanır. Sağ gastroepiploik trase boyunca ise lenfatik drenaj inferior gastrik grup ile gerçekleşir. Midenin lenfatik drenajı bu farklı gruplar üzerinden sağlanırken, mide kanseri lenf nodu metastazı lokalizasyondan bağımsız olarak herhangi bir gruba yayılabilir. Ayrıca, submukozadaki lenfatik kanalların yoğun pleksusları sayesinde, tümörden birkaç santimetre uzakta bile mikroskopik tümör hücreleri görülebilir.

Mide innervasyonu sempatik ve parasempatik sinir sistemleri tarafından gerçekleştirilir. Sempatik lifler, splanknik sinir lifleri yoluyla sempatik sinir sistemine, vagus lifleri ise parasempatik sinir sistemine girdi sağlayan enterik sinir sistemi üzerinden mideye ulaşır. Enterik sinir sistemi, sempatik ve parasempatik sistemlerden sonra otonom sinir sisteminin üçüncü kısmı olarak kabul edilir ve omurilik kadar bağımsız çalışan bir sinir ağına sahiptir. Efferent presinaptik parasempatik sinir lifleri, dorsal motor nükleustan köken alır ve vagus lifleri yoluyla özofagusun ön ve arka yüzeylerinde seyrederek karına girer. Bu lifler, mide sirküler ve longitudinal kas lifleri arasındaki Auerbach (myenterik) plexus ve mide submukozasındaki Meissner (submukozal) plexusu ile sinaps yapar. Afferent lifler ise mideden çıkıp, vagus lifleriyle beyindeki soliter sistem hücre nükleuslarına sinyaller taşır. Sempatik lifler ise splanknik (çölyak) gangliondan gelen sinir lifleri aracılığıyla mideyi uyarır. Mideden çıkan afferent sempatik lifler, torasik spinal sinirlerin dorsal kök ganglionlarına uyarı götürür.(17)

4.4. Mide Kanseri

4.4.1. Epidemiyoloji

Mide kanseri ilk olarak MÖ 3000 yılı civarında eski Mısır'da hiyerogliflerinde ve papirüse el yazmalarında tanımlanmıştır. Yapılan istatistiksel ilk büyük analiz, 1760-1839 yıllarında İtalya'da gerçekleştirilmiş ve mide kanserinin yüksek mortalite oranına sahip bir kanser olduğunu göstermiştir. Hastalığın yayılmasında coğrafi, etnik ve sosyoekonomik faktörlerin etkili olduğu belirlenmiştir.(18) Mide kanseri, dünya üzerinde görülen en sık kanser türlerindendir. 1980'lere kadar mide kanseri, kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedeniyken, sonrasında yerini akciğer kanserine bırakmıştır.(19) *Helicobacter pylori* tedavisinin yaygınlaşması ve beslenme alışkanlıklarındaki değişiklikler gibi nedenlerle mide kanseri görülme sıklığında düşüş yaşanmaktadır.(20) Görülme sıklığı coğrafi bölgelere göre değişiklik gösterir. Güney Amerika, Doğu Avrupa ve Doğu Asya'da hastalık daha sık görülürken, Kuzey Avrupa, Kuzey Amerika ve Güneydoğu Asya'da görülme sıklığı düşüktür.(19) Göçlerin hastalık prevalansı üzerindeki etkisine ilişkin çalışmalar, Amerika'ya göç eden Japonlar üzerinde gerçekleştirilmiştir. Bu araştırmalarda elde edilen veriler, çevresel faktörlerin ve yaşam tarzının genetik faktörlere göre daha fazla etkili olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, Amerika'da doğan sonraki göçmen nesillerinde mide kanseri görülme oranlarının Amerika ortalamalarına benzer olduğu belirlenmiştir.(21)

Ülkemizde durum dünyadakine benzer şekildedir. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanser Dairesi Başkanlığının yayınladığı 2018 yılı kanser verilerine göre ülkemizde mide kanseri yaşa standardize değerlendirildiğinde erkeklerde 5. en sık, kadınlarda 7. en sık kanserdir.(22) GLOBOCAN 2022 verilerinde de sıklığının benzer olduğu görülmüştür.(2) Ülkemizde mide kanseri ile ilgili herhangi bir tarama programı uygulanmamaktadır.

4.4.2. Risk Faktörleri

Etiyolojik olarak risk faktörlerini çevresel ve genetik olarak değerlendirmek mümkündür. Etnik, sosyoekonomik ve coğrafi bölgesel farklılıklar önemli olmakla birlikte, *Helicobacter pylori* enfeksiyonu varlığı ve sendromlar, genetik yatkınlıklar ana risk faktörlerindendir.

4.4.2.1. Çevresel Faktörler

Mide kanserinin risk faktörleri arasında *Helicobacter pylori* varlığı, mukoza ilişkili lenfoid doku lenfoması(MALT) öyküsü, Epstein-Barr virüsü enfeksiyonu, adenomatöz gastrik polipler, geçirilmiş mide cerrahisi, tütün kullanımı, atrofik gastrit, pernisiyöz anemi, intestinal metaplazi, beslenme alışkanlıkları ve aile öyküsü bulunmaktadır.

Helicobacter pylori enfeksiyonu, toplumda mide şikâyetlerinin en sık sebeplerinden biridir. *Helicobacter pylori*nin mukozada neden olduğu inflamasyonun ardından, intestinal metaplazi ve atrofi süreci başlar ve bu süreç özellikle intestinal tip mide kanserinin oluşumunda önemli bir rol oynar. *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, mide kanserinin kardiya distalinde gelişimi için önemli bir risk faktörüdür, enfeksiyonu taşıyan kişiler, kardiya dışı tümör riski açısından taşımayanlara göre altı kat daha risk barındırmaktadır.(23) *Helicobacter pylori* taşıyan insanların çoğu belirti göstermezken, konakçı genetik varyasyonlar, bakteriyel virülans faktörleri ve çevresel etkenler gibi birçok faktör kanser oluşumunda etkili olabilir.(24) Preneoplastik kaskad gelişen bu hastalarda mide mukozasında endoskopik biyopsi örnekleri ile ortaya konabilen bir süreç başlar. Öncelikle nonatrofik gastrit görülür. Bu aşamada *Helicobacter pylori* kolonizasyonu görülür. Daha sonra glandların kaybı ile seyreden atrofik gastrit görülür. Bu aşama preneoplastik kaskadın histopatolojik olarak ilk lezyonudur. Atrofinin şiddeti ile kanser gelişme sıklığı artar.(25) Atrofiyi takip eden dokularda intestinal metaplazi gelişebilir. Sonraki süreçte ise gastrik displazi oluşumu başlar ki bu yapı mide

karsinomunun öncü lezyonudur. Bu aşamada displazi sahaları endoskopik olarak düz, deprese veya polipoid şekilli izlenebilir.(25)

Beslenme alışkanlıklarının mide kanseri görülme sıklığını arttırması durumu değişik mekanizmalarla açıklanabilir. Mide mukozasında hasar oluşumu veya tüketilen besinlerin mide asiditesini arttırarak premalign lezyonların gelişimine neden olması beslenme alışkanlığına bağlı izlenebilir. Tuzlu, salamura edilmiş gıdalar mukoza bariyerini bozar ve *Helicobacter pylori*'nin tutunmasını arttırarak sinerjistik etki geliştirir. Nitratlı gıdalar da mide pH değerini düşürür ve bu mekanizma ile premalign lezyon oluşumunu arttırır.(26).

Obezite ve mide kanseri ilişkisi de araştırılmış, obezite de mide kanserinde risk faktörü olarak tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalar, vücut kitle indeksi 30-35 kg/m² olmasının kardiyaya tipi mide kanseri riskini 2 kat kadar, 40 kg/m² üzerinde olmasının ise 3 kat kadar arttırdığını göstermiştir.(27) Obezite ile mide kanseri ilişkisi genelde obezitenin gastroözofajiyal reflü hastalığı insidansını arttırması ve dolayısıyla premalign lezyonların oluşması şeklinde gösterilmiştir.(28)

Herpesviridae familyasında gamma herpes virüslerinden olan Epstein Barr virüsü gen metilasyonunu bozarak vücutta birçok kanserin etiyolojisinde yer alır. Bunlardan biri de mide kanseridir. Mide kanserinin yaklaşık %9'luk kesiminin EBV ilişkili olduğu görülmüştür.(29)

İlk olarak 1849 yılında tanımlanan pernisiyöz anemi, otoimmün sebeple oluşan bir kronik atrofik gastrit türüdür. Pariyetal hücreye ya da intrinsik faktöre karşı otoantikorlar izlenir. Kronik atrofik gastrite ikincil gelişen intestinal metaplazi mide kanseri görülme sıklığını arttırır.(30)

Radyasyon ve kemoterapötik ilaçlar da mide kanseri ile ilişkilendirilmiştir. Hiroşima ve Nagazaki'nin sağ kalanlarının uzun vadeli takibi, mide kanseri için radyasyonun bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur. Hodgkin lenfoma sağ kalanları üzerinde yapılan son bir çalışma da, mideye uygulanan radyasyonun, mide kanseri riskinde doz-tedavi ilişkisi olduğunu göstermiştir. Bu etki, özellikle yüksek doz radyasyon ve prokarbazin alanlarda izlenmiş olup, mide kanseri riskinde 77 kat artış görülmüştür.(27)

4.4.2.2. Genetik Faktörler

Mide kanserleri genellikle sporadiktir, ancak vakaların yaklaşık %10'unda aile öyküsü bulunmaktadır. Gerçek herediter mide kanserleri, küresel olarak görülen mide kanseri vakalarının %1-3'ünü oluşturur. Ailesel mide kanserleri üç gruba ayrılır: Ailesel İntestinal Gastrik Kanser (FIGC), Gastrik Adenokarsinoma, Midenin Proksimal Polipozu (GAPPS) ve Herediter Diffüz Gastrik Kanser (HDGC). Ailevi geçişin olduğu ailelerde mide kanseri riski artar, ancak sadece Herediter Diffüz Gastrik Kanser (HDGC) için genetik geçiş belirlenmiştir.(31) Ayrıca, Familial adenomatöz polipozis (FAP) ve Peutz-Jeghers gibi ailevi sendromlarda mide kanseri gelişme sıklığının arttığı görülmüştür. Mide kanseri riskini artıran bir diğer faktör ise bireylerde E-cadherin, BRCA2 ve p53 mutasyonlarının varlığıdır.(28)

4.4.3. Sınıflama

Mide kanserleri, yerleşim yerlerine, hastalığın ciddiyetine, moleküler alt tiplere ve histomorfolojik özelliklere göre sınıflandırılmıştır.

4.4.3.1. Anatomik Sınıflama

AJCC ve UICC tarafından mide ve özofagogastrik bileşkedeki kanser tanımlamalarında TNM evreleme sistemini kullanılmıştır.(32)

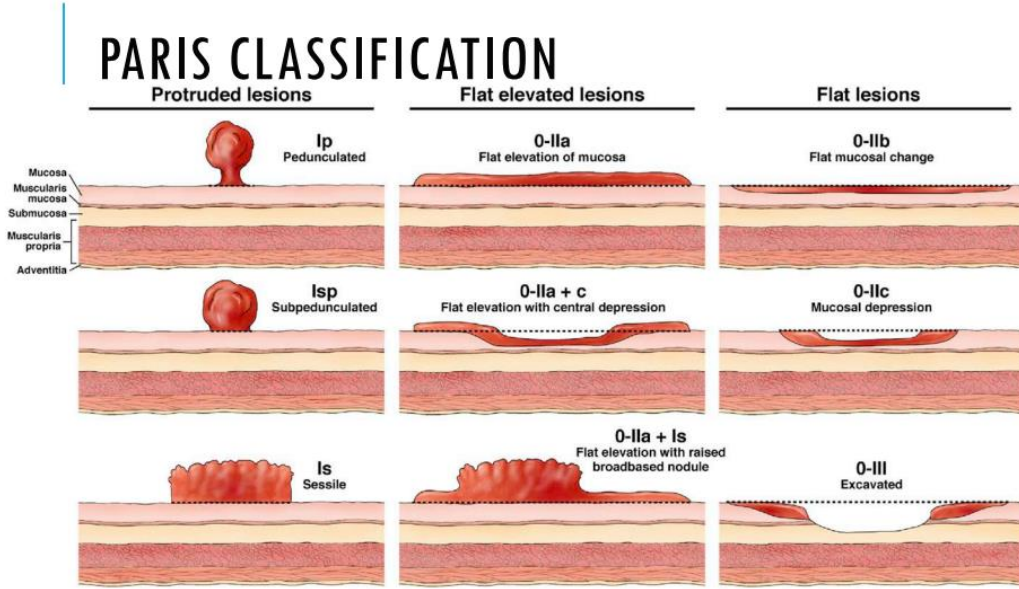
Tablo 1: TNM evreleme sistemi tümör invazyonu (T) patolojik lenf nodu (N) Metastaz (M) tanımlama sistemi

T Tümör
Tis - Yüksek dereceli displazi (Bazal membran ile sınırlı)
T1 - Tümör lamina propria muskularis mukoza ya da submukozaya invaze
T2 - Tümör muskularis propriaya invaze
T3 - Tümör adventisya tabakasına invaze
T4 - Tümör komşu organlara invaze
N Patolojik lenf nodu sayısı
NO - Patolojik lenf nodu yok
N1 - 1-2 adet patolojik bölgesel lenf nodu
N2 - 3-6 adet patolojik bölgesel lenf nodu
N3 - 7 ve üzeri patolojik bölgesel lenf nodu
M Metastaz
M0 - Uzak metastaz yok
M1 - Uzak metastaz var

4.4.3.2. Erken ve İleri Kanser olarak Sınıflama

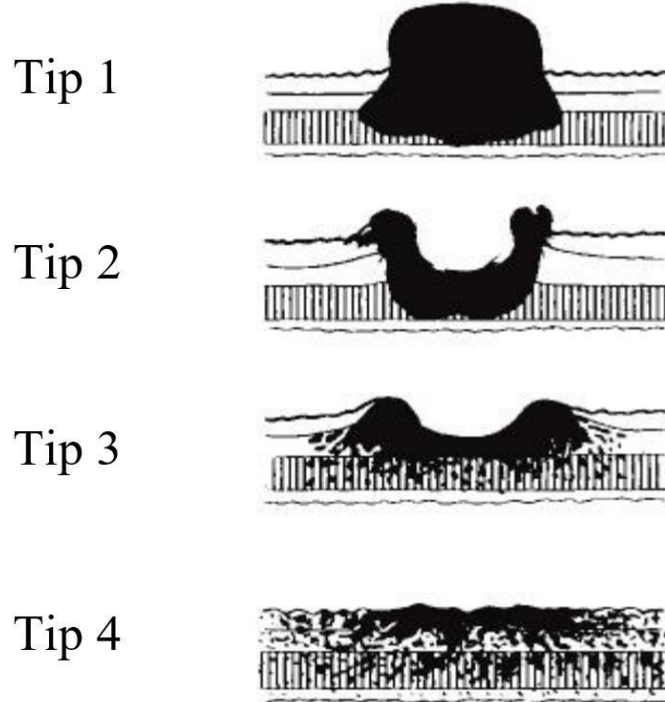
Erken mide karsinomu, tümör büyüklüğüne bakılmaksızın mukozaya ve/veya submukozaya sınırlı invaziv karsinom olarak tanımlanır ve lenf nodu metastazları olabilir veya olmayabilir (33). Çoğu erken mide karsinomu, genellikle 2 ila 5 cm büyüklüğünde olan ve sıklıkla antrum etrafındaki küçük kurvaturda yer alan küçük tümörlerdir. Bazı erken mide karsinomları çok odaklı görülür ve bu durum genellikle kötü bir prognozun işaretidir. Makroskopik olarak, erken mide karsinomu, protrüde büyüme için Tip I, süperfisiyal büyüme için Tip II, ülserle büyüme için Tip III ve lateral yayılan infiltratif büyüme için Tip IV olarak kendi içinde sınıflanır. Tip II tümör, Japon Endoskopi Derneği tarafından önerildiği gibi eleve (IIa), düz (IIb) ve deprese (IIc) olarak alt tiplere ayrılır (34). Daha güncel olan Paris sınıflaması, gastrointestinal sistemde yüzeysel neoplastik lezyonlar için makroskopik ve endoskopik olarak, polipoid büyüme için Tip 0-I (0-Ip için saplı büyüme ve 0-Is için sessil büyüme alt kategorilerine ayrılır), nonpolipoid büyüme için Tip 0-II (hafif yükselen(flat eleve) büyüme için Tip 0-IIa, düz büyüme(tam flat) için Tip 0-IIb ve hafif çökük(deprese) büyüme için Tip 0-IIc alt tiplere ayrılır) ve ülserle(çökük) büyüme için Tip 0-III olarak sınıflandırılır.(35) Histolojik olarak, erken mide karsinomunun en yaygın formları iyi diferansiye olmuş, çoğunlukla tübüler ve papiller yapıya sahip olan formlardır. İyi diferansiye karsinom ile yüksek dereceli displazi veya insitu karsinom arasındaki ayrım, sadece mukozal doku histolojik değerlendirme için kullanılabilirken zor olabilir. İntramukozal invazyon, stromal desmoplazi belirgin olmadığı sürece, submukozaya invaziv karsinom kadar kolayca doğrulanmayabilir. Mukozal invazyon ile insitu karsinom veya yüksek dereceli displazi arasındaki ayrım önemlidir çünkü mide mukozasının intramukozal karsinomu, kolonun intramukozal karsinomunun aksine metastaz yapabilir. Genellikle, intramukozal invazyonun yararlı histolojik özellikleri lamina propria içinde tek tümör hücreleri ve çeşitli boyutlarda kaynaşmış neoplastik bezlerdir. Erken mide karsinomunun prognozu çok iyidir, 5 yıllık sağkalım oranı %90'a kadar çıkabilir. Buna karşılık, mide duvarını veya ötesini işgal eden ileri evre mide karsinomu, sağkalım oranı %60 veya daha az olan çok daha kötü bir prognoza sahiptir. İleri mide karsinomlarının makroskopik görünümü ekzofitik, ülserle, infiltratif veya bunların kombinasyonu şeklinde olabilir. Borrmann sınıflandırmasına göre, ileri mide karsinomlarının makroskopik görünümü, polipoid büyüme için tip I, mantar şeklinde büyüme(fungatif) için tip II, ülseratif büyüme için tip III ve genellikle mide duvarının çoğunu infiltratif tümör hücreleri ile etkileyen diffüz infiltratif büyüme için tip IV olarak ayrılabilir. Histolojik olarak, ileri mide karsinomu sıklıkla belirgin yapı ve sitolojik heterojenite gösterir. Rezeksiyondan önce erken ve ileri mide karsinomu arasındaki ayrım klinik açıdan önemlidir

çünkü ameliyat öncesi tedavinin (neoadjuvan tedavi), hastalıksız sağkalımı ve genel sağkalımı iyileştirdiği gösterilmiştir. Makroskopik görünüm bilgilendirici olsa da, en doğru ameliyat öncesi evreleme bilgileri genellikle endoskopik ultrasonografi (EUS) ve bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri ile elde edilir.(36)



Şekil 6: Paris sınıflaması

Mathews AA, Draganov PV, Yang D. Endoscopic management of colorectal polyps: From benign to malignant polyps. World J Gastrointest Endosc 2021; 13(9): 356-370



Şekil 7: Borrmann sınıflaması

Şimşek, İ. Mide kanserlerinin tanı ve endoskopik tedavisi.

4.4.3.3. Histolojik Sınıflama

4.4.3.3.1. WHO Sınıflaması

Mide kanseri, kronik atrofik gastrit sonucunda gelişen intestinal metaplazi ile ilişkilidir. Bu süreçte, intestinal metaplazi displaziye, in situ karsinoma ve invaziv karsinoma dönüşebilir. Mide kanserleri, histolojik özellikler ve diferansiyasyon derecesine göre sınıflandırılır. WHO sınıflamasına göre adenokarsinom, adenoskuamöz karsinom, skuamöz hücreli karsinom, undiferansiye karsinom ve sınıflandırılmayan karsinomlar olmak üzere 5 histolojik gruba ayrılır.

Bu histolojik çeşitler arasında en yaygın görülen tübüler tipken, papiller tip de yaygın olarak rastlanır ve sıklıkla karaciğer metastazı ile bağlantılıdır. Müsinöz adenokarsinomlar, mide kanserlerinin yaklaşık %10'unu oluşturan, ekstraselüler mukusun büyük bir kısmını barındıran türlerdir. Lauren sınıflamasına göre, papiller, tübüler ve müsinöz tipler, intestinal tiplere tekabül eder. Az koheziv karsinomlar ise diğer alt tiplere göre daha agresif bir seyir gösterir ve Lauren Diffüz tipine uygun düşer. Mikst tip adenokarsinomlar ise beşinci alt tip olarak kategorize edilir. (37)

4.4.3.3.2. Lauren Sınıflaması

Lauren sınıflaması, mide kanserlerini diffüz tip (kötü diferansiye) ve intestinal tip (iyi diferansiye) olmak üzere iki ana gruba ayırır.

İntestinal tip, mide mukozası ve glandlardan köken alır. Bu tip, genellikle erkek ve yüksek risk altındaki yaşlı bireylerde daha sık görülür ve çoğunlukla kan yoluyla yayılır. Tipik olarak mide distalinde gelişir ve H.pylori enfeksiyonu, nitrozamin içeren diyetle, intestinal metaplazi ve kronik atrofik gastrit ilişkilidir.

Diffüz tip mide kanseri, lamina propriyadan başlayarak submukozaya doğru ilerler. Bu kanser türü genellikle kadınlarda daha yaygın olarak görülür ve intestinal tipine kıyasla daha genç yaşlarda teşhis edilir. Diffüz tip, özgün bir glandüler yapıya sahip olmaması ve daha çok mide proksimal bölgesinde bulunmasıyla intestinal türden ayrılır. Bu kanser türünde, transmural yayılım sonrasında peritoneal metastaz meydana gelebilir. Ayrıca, tam kat mide tutulumu ile karakterize, son derece agresif bir diffüz mide kanseri olan Linitis Plastica formu

da ortaya çıkabilir. Bununla birlikte, Linitis Plastica, diffüz tip mide kanserlerinin %10'dan daha azını teşkil eder. (36)

Tablo 2: WHO ve Lauren mide kanseri sınıflamalarında histolojik alt tiplerinin karşılaştırılması

WHO(2019)	Lauren(1965)
Papiller tip Tübüler, iyi diferansiye tip Tübüler, orta derece diferansiye tip	İntestinal tip
Tübüler, kötü diferansiye tip	
Az koheziv, taşlı yüzük hücreli fenotip Az koheziv, taşlı yüzük dışı tipler	Diffüz tip
Müsinöz tip	
Mikst tip	Mikst tip
Diğer histolojik alt tipler; Adenoskuamöz karsinom Skvamöz hücreli karsinom Undiferansiye karsinom Lenfoid stromal karsinom Hepatoid karsinom Enteroblastik diferansiyasyon gösteren adenokanser Fundik gland tipli adenokarsinom Mikropapiller adenokarsinom	

4.4.4. Klinik Özellikler, Evreleme, Tanı ve Tedavi

4.4.4.1. Klinik Özellikler

Erken evre mide kanserleri genellikle belirti vermez ve muayenede genellikle herhangi bir patolojik bulgu tespit edilmez. İlk olarak, genellikle malign olmayan mide hastalıklarında da görülen ağrı, hazımsızlık, bulantı gibi belirtiler ortaya çıkar. Bu nedenle tanı genellikle gecikir ve mide kanserleri genelde ileri evrelerde teşhis edilir. (27) Tarama programlarının yapılmadığı ülkelerde, vakaların %80'inden fazlası ileri evrede teşhis edilir. İnatçı epigastrik karın ağrısı ve kilo kaybı en sık görülen semptomlardır. Ayrıca, iştahsızlık, anoreksi, hazımsızlık, yutma güçlüğü, bulantı, kusma, erken doyma hissi, karın muayenesinde palpe edilen epigastrik kitle, zayıflama gibi belirtiler görülebilir. (38)

Fizik muayenede genellikle ileri evrede patolojik bulgular tespit edilir. Bu evrede metastazlara bağlı muayene bulguları ortaya çıkabilir. Örneğin, hepatomegali, asit, sol

supraklavikular bölgede (Virchow nodülü), sol aksiller bölgede (Irish nodülü), periumblikal bölgede (Sister Mary Joseph nodülü) veya rektal muayenede rektovezikal veya rektouterin boşlukta (Blumer shelf) metastatik kitleler palpe edilebilir. Tümörden kaynaklanan kanama da görülebilir ve buna bağlı olarak kanlı kusma, gaitada gizli kan pozitifliği, melena ve anemi gibi belirtiler ortaya çıkabilir.(39)

4.4.4.2. Tanı

Anamnez ve fizik muayene, tıpkı diğer kanser türlerinde olduğu gibi mide kanseri tanısında da temel rol oynar,. bu nedenle hastaların öyküleri titizlikle alınmalı ve detaylı bir fizik muayene yapılmalıdır. Tanı sürecinde hastalardan tam kan, biyokimya içeren kan testleri istenmelidir.

Serum tümör belirteçleri arasında CEA, CA-125, CA 19-9 değerleri mide kanseri olan hastalarda yüksek olabilir ancak düşük duyarlılık ve özgünlükleri nedeniyle sınırlı tanısal değer taşırlar. Serum pepsinojen II seviyesinin artışı, mide kanseri riski taşıyan hastaları belirlemek için kullanılmıştır ancak tanısal değer sağlama konusunda yetersiz duyarlılık ve özgünlüğe sahiptir. (40) Mide kanseri şüphesi olan hastalarda daha önceki zamanlarda görüntüleme olarak çift kontrastlı baryumlu grafi, tanısal görüntülemelerde tercih edilen invaziv olmayan bir yöntemdir. Baryumlu görüntülemeler hem malign mide ülserlerini hem de infiltratif lezyonları belirleyebilir. Ancak yanlış negatiflik baryumlu görüntülemelerin %50'sinde görülebilir. Bu durum özellikle erken evre mide kanserlerinde karşımıza çıkar ve baryumlu görüntülemelerin duyarlılığının %14'lere kadar düşebildiği görülmüştür. Endoskopi, baryum incelemesinde belirlenen şüpheli lezyonları analiz etmek için kullanılır, bu durumda darlık, şekil bozukluğu, rijidite, girinti, duvardaki doldurma defektleri, düzleşme ve mide katlarının değişiklikleri, baryum havuzlanması veya polipoid lezyonun varlığı gibi bulgular mevcut olabilir. Günümüzde üst gastrointestinal sistem endoskopisi ve bilgisayarlı tomografi (BT) incelemelerinin yaygın olarak bulunabilir olması nedeniyle, baryum çalışmaları mide kanseri için tanısal bir yöntem olarak daha az tercih edilir hale gelmiştir.(41)

Günümüzde özofagogastroduodenoskopi(ÖGD) mide kanserinde doku tanısı ve tümör lokalizasyonunda tanısal görüntüleme prosedürü olarak tercih edilmektedir. ÖGD, özellikle doku tanısı için endoskopik biyopsi ile birlikte kullanıldığında, yüksek duyarlılığa ve özgünlüğe sahip bir tanı testidir. Mide kanseri genellikle endoskopik olarak kırılğan ve kolayca kanayan ülserli bir kitle olarak görünür. Mide ülseri endoskopik bulguları olan hastalarda, nodüler katlar veya kalınlaşmış düzensiz sınırların varlığı da malignite belirtisi

olarak kabul edilir. Üst gastrointestinal sistem endoskopisinde şüpheli görünen mide lezyonları veya ülserasyonlar varsa, erken evre mide kanserinin tanısı için biyopsi yapılmalıdır. Tek bir biyopsi bile mevcut bir mide kanserini teşhis etme duyarlılığına sahiptir ve duyarlılık, ülser kenarı ve tabanı boyunca yedi biyopsi alındıktan sonra %98'e kadar artar. Yüksek riskli mide kanseri olan hastalarda, şüpheli görünen lezyonlardan, daha küçük, benign görünen mide ülserlerine göre çok sayıda biyopsi almak önemlidir, çünkü erken evre mide kanserinin tanısı, iyileşme ve uzun süreli sağkalım için en büyük fırsatı sunar.(39)

Mide kanserine dair doku tanısı alındıktan sonra, hastanın prognozunu belirlemek ve tedaviyi yönlendirmek için tam bir evreleme değerlendirmesinden geçmesi gerekmektedir. AJCC tarafından geliştirilen ve lenf nodu, tümör, metastaz sınıflandırmalarına dayanan TNM evreleme kriterlerine dayanan mevcut daha yaygın kullanılan evreleme sistemi ile değerlendirme yapılır. Mide kanseri olan tüm hastalarda metastatik hastalığı (M evresi) değerlendirmek için göğüs, karın ve pelvis tomografi taramaları yapılmalıdır.(42) Metastatik hastalık için radyografik kanıt olmayan mide kanseri olan hastalarda, primer mide kanserlerinin invazyon derinliğinin değerlendirilmesi için endoskopik ultrasonografi (EUS) önerilmektedir. Son meta-analizler, EUS'un invazyon derinliğini değerlendirmede genel olarak yüksek bir doğruluğa sahip olduğunu göstermektedir ve bu duyarlılık %86'dır. İnvazyon derinliğinin doğru değerlendirilmesi, tedavinin yalnızca rezeksiyon yönünde mi yoksa neoadjuvan kemoterapinin gerekip gerekmediği konusunda yönlendirilmesi açısından önemlidir.(43) Ayrıca, şüpheli lenf nodlarının değerlendirilmesi için EUS ile ince iğne aspirasyonu biyopsisi ve tomografi birlikte kullanılabilir.(39)

18-fluorodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) taraması, lokal hastalığı olan hastalarda uzak metastazların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. FDG-PET'in lenf nodu tutulumunu ve uzak metastazları tespit etmede tomografiden daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. Tanısal laparoskopi, EUS'da T1a lezyonundan fazlasına sahip ancak evre IV hastalık için radyografik veya histolojik onayı olmayan hastalarda okült peritoneal dağılımın tespiti için kullanılabilir. Diğer evreleme yöntemlerinden daha invaziv olmasına rağmen, laparoskopi karaciğer yüzeyini ve peritonu doğrudan görselleştirmenin avantajına sahiptir ve bölgesel lenf nodlarının derinlemesine incelenmesi için kullanılabilir. Daha önceki çalışmalar, EUS'da T1 evresinin ötesinde hastalığı olan hastaların %20-30'unun, negatif evreleme tomografisine rağmen peritoneal metastaza sahip olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, rezeke edilebilir mide kanseri olan hastalarda sağkalımı etkileyen iki en önemli faktör, mide duvarı boyunca kanser invazyonunun derinliği ve tutulan lenf nodu sayısıdır.(44)

4.4.4.3. Evreleme

Yaygın olarak Amerika Kanser Komitesi'nin TNM evrelemesi kullanılmaktadır. Tümörün yüzeyden invazyon derinliği "T", en az 15 lenf nodu ile değerlendirilen ve bunlardaki metastaz varlığı "N" ile, uzak metastaz ya da peritoneal lavajda metastatik hücre saptanması durumu "M" ile ifade edilir.

Mide kanserinde NCCN kılavuzunda sınıflandırma şu şekildedir: Erken evre kanser, cTis ve cT1a; Lokal ileri kanser ise cT1b-cT4a, cM0 olarak tanımlanmaktadır. Metastatik kanser ise cT4b ve cM1 olarak belirlenmiştir.(45)

Tablo 3: AJCC 2017 Sınıflamasına göre mide kanserinde evreleme

Evre	T	N	M
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1A	T1	N0	M0
Evre 1B	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
Evre 2A	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
Evre 2B	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
Evre 3A	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
Evre 3B	T4b	N0	M0
	T4b	N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
Evre 3C	T4b	N2	M0
	T4b	N3	M0
	T4a	N3	M0
Evre 4	Herhangi T	Herhangi N	M1

4.4.4.4. Tedavi

Mide kanserinde tedavi planlanırken hastaların performans durumu, komorbiditeleri, yaşları, hastalığın evresi gibi faktörler birlikte değerlendirilmeli ve multidisipliner olarak kararlaştırılmalıdır. Evre 1A tümörlerde, eğer uygunsa, öncelikli tedavi seçeneği genellikle endoskopik mukozal rezeksiyondur. Evre 1B ile Evre 3C olan tümörlerde tedavi genellikle çoklu yöntemlerle planlanır ve cerrahi sonrası adjuvan kemoterapiyle devam edilir. Lokal ileri evre mide kanserinde, hastalar genellikle gastrektomi ile tamamen iyileştirilemez. Bu evrede, mezenterik kök, paraaortik lenf nodları ve splenik arter dışındaki büyük damarlarla invazyon söz konusu olabilir. Lokal ileri mide kanserinde cerrahi genellikle palyatif olabilir ve obstrüksiyona neden olan tümörlerde gastrojejunostomi yapılarak drenaj sağlanabilir. Ancak, endoskopik tedavi seçeneklerinin gelişmesi ile endoskopik stentler artık drenajı sağlamak için kullanılabilir. Evre 4, uzak metastaz ve peritoneal yayılımı ifade eder ve genellikle cerrahi olarak çıkarılamazlar, bu nedenle bu hastalara kemoterapi uygulanması gerekmektedir.(46)

4.4.4.4.1. Cerrahi Dışı Tedavi

Ameliyat öncesinde planlanan neoadjuvan tedavilerin amacı tümörün evresinin düşürülmesi, R0 rezeksiyonun gerçekleştirilebilmesini sağlamaktır. Randomize kontrollü çalışmaların sonuçlarına göre, preoperatif-perioperatif kemoterapinin, Avrupa ve Uzak doğu bölgesinin bazı bölgelerinde lokal ileri evre mide kanserli hastaların yönetimi için standart haline geldiği görülmüştür. İngiltere Tıbbi Araştırma Konseyi'nin MAGIC çalışması, ameliyat öncesi ve sonrası olmak üzere altı döngü (üç preoperatif ve üç postoperatif) ECF (epirübisin, sisplatin ve 5-florourasil) kemoterapisi alan, rezektabl evre 2 ve 3 mide kanserli hastalarda, beş yıllık sağkalım oranında bir iyileşme göstermiştir. Bu oran, sadece cerrahi tedavi uygulanan hastalarda %23 iken kemoterapi ile birlikte %36'ya yükselmiştir.(1) Fransız FNCLCC çalışmaları, sadece cerrahi tedaviye göre toplam ve hastalıksız sağkalımın ve küratif rezeksiyonların arttığını gösterir.(47,48). FLOT rejimi (5-florourasil, folik asit, oksaliplatin ve doksetaksel), ECF veya epirübisin, 5-florourasil ve kapesitabin (ECX) ile karşılaştırıldığında daha iyi patolojik yanıt oranları ve daha yüksek R0 rezeksiyon oranlarına sahiptir. FLOT, genel sağkalım açısından da daha iyi sonuçlar vermiştir. FLOT şu anda, perioperatif üç ilaç kombinasyon rejimini tolere edebilen lokal ileri evre mide kanserli hastalar için önerilen standart bir tedavi protokolüdür. Bu ilerlemelere rağmen, tedavi başarıları oranları (%40 civarında) hala yetersizdir ve yeni stratejilere ihtiyaç vardır.(49). HER-2 pozitif gruplarda da trastuzumab kullanımının önemini gösteren çalışmalar mevcuttur.(50)

Çeşitli Japon ve Güney Kore çalışmaları, adjuvan kemoterapi kullanımı ile genel sağkalımın iyileştiğini göstermiştir. Adjuvan kemoterapi, S-1 (tegafur, gimeracil ve oteracil kombinasyonu) ile tek ajan veya kapesitabin ve oksaliplatin veya S-1 ve doksetaksel kombinasyon tedavisi kullanılarak floropirimidine dayalıdır. Bu çalışmalarda, adjuvan kemoterapinin etkinliğini kanıtlayan hastalara D2 lenfadenektomi de yapılmıştır. Buna karşılık, Avrupa’da yapılan adjuvan kemoterapi çalışmaları genel sağkalımı iyileştirmemiştir, ancak hastalara D2 lenfadenektomiyi her zaman içermeyen daha farklı cerrahi yöntemler uygulanmıştır. Mide kanserinde adjuvan kemoterapiye yönelik geniş çaplı bir bireysel hasta düzeyindeki meta-analiz, tüm test edilen alt gruplarda cerrahiye kıyasla %6 mutlak fayda sağlayan 5-florourasil bazlı kemoterapinin orta düzeyde etkili olduğunu göstermiştir. Adjuvan kemoterapi, neoadjuvan kemoterapiye göre daha az tolere edilebilir olduğundan, Doğu Asya dışında, postoperatif tedavinin uygulanamayacağı durumlarda bile daha fazla hastanın sistemik tedaviden faydalanabilmesi için perioperatif bir yaklaşım tercih edilir.(51)

Perioperatif veya adjuvan kemoterapiye postoperatif radyoterapi eklenmesi günümüzdeki çalışmalar ışığında önerilmez. Randomize kontrollü çalışmalar, D1 veya D2 lenfadenektomiden fazlasıyla yapılan gastrektomi sonrası radyoterapi eklemenin genel sağkalımı iyileştirmedeğini göstermiştir. D1+ veya D2 lenfadenektomi yapılmayan veya R1 rezeksiyonu olan hastalar postoperatif radyokemoterapiden faydalanabilir. Bazı çalışmalarda da mide adenokarsinomu veya gastroözofageal bileşke adenokarsinomu nüksü yüksek risk altındaki tüm hastalar için küratif rezeksiyon geçirmiş olsalar bile postoperatif kemoradyoterapi önerilir.(52)

İleri evre mide kanseri olan hastalar, kemoterapiye ek olarak bütüncül bir bakım yaklaşımından fayda görürler. Kilo kaybını en aza indirmek için beslenme önerileri sunulmalıdır; beslenme değişiklikleri veya takviyeler önerilebilir. Kanama yapan tümörlerde endoskopik koagülasyon yapılması, traneksamik asit verilmesi, radyoterapi, embolizasyon veya nadiren cerrahi girişim uygulaması gerekebilir. REGATTA çalışması, kemoterapiye ek olarak palyatif gastrektominin sağkalımı iyileştirmedeğini göstermiştir.(53) Radyoterapi, ağrılı metastazları olan hastalarda ağrı palyasyonu açısından veya disfajiyi hafifletmek için faydalı olabilir. Endoskopik stent yerleştirme, proksimal mide kanseri olan hastalarda disfajiyi hafifletebilir veya mide çıkışını tıkayan hastalarda kusmayı hafifletebilir. Palyatif bakım hizmetlerine erken yönlendirme, semptom kontrolünü ve yaşam kalitesini artırabilir.(54)

4.4.4.4.2. Cerrahi Tedavi

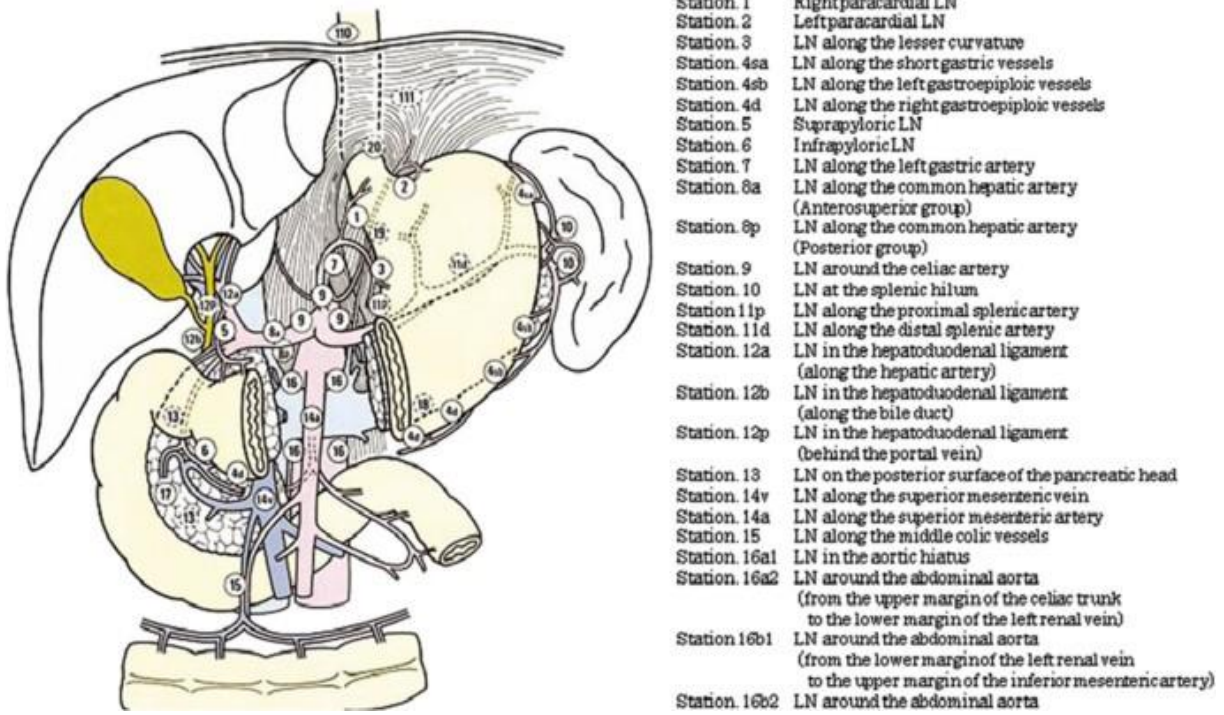
Endoskopik rezeksiyon artık çoğu erken mide kanseri vakası için ilk basamak tedavi olarak kabul edilmektedir ve lenf nodu metastazları için önemli risk faktörleri yoksa bu durumda kesin tedavi olarak değerlendirilebilir. Lenf damar invazyonu varlığı, lenf nodu metastazları için en güçlü risk faktörüdür. Diğer risk faktörleri arasında submukozal invazyon (T1b), düşük diferansiyasyon, ülserasyon ve büyük tümör boyutu bulunmaktadır.(55) İki temel endoskopik rezeksiyon tekniği bulunmaktadır: endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR) ve endoskopik submukozal diseksiyon (ESD). EMR sağlam ve teknik olarak tekrarlanabilir bir yöntem olup kısa bir öğrenme eğrisine sahiptir, ESD ise teknik olarak daha zorlayıcı olup dolayısıyla daha uzun bir öğrenme eğrisine sahiptir ve bu süre zarfında morbidite görülebilir. Bununla birlikte, ESD genellikle en-blok spesimenler, tam rezeksiyon oranının daha yüksek olması ve daha az lokal nükslerin olmasıyla sonuçlanır.(56) Asya ve Avrupa kılavuzları, erken mide kanseri için endoskopik rezeksiyon yöntemi olarak ESD'yi önermektedir.(57)

Klinik olarak evrenilmiş T1 lenf nodu pozitif (N+) ve T2-T4a herhangi bir nodal durumu ve uzak metastazı olmayan mide kanseri için ana tedavi, yeterli lenf nodu diseksiyonu ve kemoterapi ile cerrahi rezeksiyondur; bu kemoterapi cerrahi öncesi ve sonrasında (perioperatif) veya sadece sonrasında (adjuvan) uygulanabilir. Cerrahinin amacı, lokal olarak radikal bir rezeksiyon elde etmektir (örneğin, tüm rezeksiyon sınırlarının tümörden arındırılması ve tüm ilgili bölgesel lenf nodlarının çıkarılması). Kullanılan ana prosedürler distal gastrektomi (midesinin distal üçte birinin rezeksiyonu ve proksimal midesinin ince bağırsağa anastomozu) veya total gastrektomi (özofagusun ince bağırsağa anastomozu) ile yapılır. Bu prosedürler, pilorun rezeksiyonunu içerir ve bu da hızlı bolus geçişine ve dolayısıyla dumping sendromu ve kilo kaybı gibi uzun vadeli sorunlara neden olabilir.(58)

Dumping sendromu ve kilo kaybı olmaksızın kabul edilebilir onkolojik sonuçlarla birlikte daha az dumping belirtileri ve kilo kaybı ile ilişkilendirilen pilor fonksiyonunu koruyan prosedürler, örneğin pilor koruyucu gastrektomi veya çift yola rekonstrüksiyonlu proksimal gastrektomi de uygun vakalarda yapılabilir. Hepatik ve pilorik vagus sinirinin dallarını ve pilorik fonksiyonu korumak için infrapilorik arteri korumaya özen gösterilmelidir. (59)

Lenf nodu diseksiyonunun optimal genişliği geçmiş on yıllarda detaylı bir şekilde tartışılmıştır. Japon verileri, her bir primer tümör lokasyonundan lenf nodu metastaz ihtimalini belirli lenf nodu istasyonlarına haritalandırmış ve bu durum, belirli lenf nodu

disseksiyon seviyelerinin tanımlanmasına yol açmıştır. D1 disseksiyonu, sadece en yüksek riskli lenf nodlarını temizlemeyi amaçlar ve bu nedenle tüm perigastrik ve sol mide arteri lenf nodları çıkarılır. D2 disseksiyonda ise, tüm D1 lenf nodları ve common hepatik, proper hepatik ve splenik arter boyunca lenf nodları, splenik hiler nodlar ve çölyak aks boyunca olanlar hariç olmak üzere çıkarılır. Ek olarak, D3 disseksiyonu tanımlanmış olup, bu, tüm D2 lenf nodu istasyonlarını, tanımlanmış abdominal paraaortik ve hepatoduodenal lenf nodlarını içerir.(57)



Şekil 8: Lenf nodu istasyonları

Wu, W., Dong, P., Wu, X. *et al.* Three-step method for systematic lymphadenectomy in gastric cancer surgery using the 'curettage and aspiration dissection technique' with Peng's multifunctional operative dissector. *World J Surg Onc* 12, 322 (2014).

Önceki yayınlarda, bu hastalarda distal pankreatektomi ve splenektominin önerildiği görülmüştür; ancak son çalışmalar, bu prosedürlerin gereksiz morbiditeye neden olduğunu göstermektedir, bu nedenle sadece invazyon durumlarında bu prosedürlerin tecrübeli cerrahlar tarafından gerçekleştirilmesi önerilir. Ayrıca, yapılan çalışmalar, D2 ve D3 disseksiyonu arasında sağkalım açısından önemli bir fark olmadığını göstermektedir; ancak onkolojik cerrahi sırasında D2 disseksiyonunun uzun vadeli sağkalım üzerinde olumlu etkisi olduğu gözlemlenmiştir.(60)

Tablo 4: Japon Mide Kanseri Sınıflaması mide kanseri lenf nodu istasyonları

Lenf nodu istasyonu	Yerleşim yeri
1	Kardia sağ tarafı
2	Kardia sol tarafı
3	Mide küçük kurvaturu
4sa	Kısa gastrik damarlar
4sb	Sol gastroepiploik damarlar
4d	Sağ gastroepiploik damarlar
5	Suprapiloric
6	İnfrapiloric
7	Sol gastrik arter
8a	Ana hepatik arter anterosüperior
8p	Ana hepatik arter posterior
9	Çölyak arter
10	Dalak hilusu
11p	Proksimal splenik arter
11d	Distal splenik arter
12a	Hepatik arter boyunca uzanan hepatoduodenal grup
12b	Koledok boyunca uzanan hepatoduodenal grup
12p	Portal ven posteriorunda bulunan hepatoduodenal grup
13	Pankreas başının posterioru
14v	Süperior mezenterik ven
14a	Süperior mezenterik arter
15	Orta kolik arter
16a1	Aortik hiatus
16a2	Çölyak trunkustan sol renal artere uzanan abdominal aort grubu
16b1	Sol renal venden inferior mezenterik artere doğru uzanan abdominal aort grubu
16b2	İnferior mezenterik arterden aortik bifurkasyona uzanım gösteren abdominal aorta grubu
17	Pankreas başı anterioru
18	Pankreas alt sınırı
19	İnfradiafragmatik
20	Diafragma özofageal hiatusu
110	Toraks alt seviyesindeki paraözofageal lenf nodları
111	Supradiafragmatik
112	Mediasten posterioru

Laparoskopik gastrektomi, geleneksel açık gastrektomiye bir alternatif olarak ortaya çıkmıştır. Doğu Asya'daki erken evre mide kanseri vakalarında yapılan araştırmalar, laparoskopik distal gastrektominin genel yaşam süresi üzerindeki etkisinin açık distal

gastrektomiye göre daha az olmadığını ve aynı zamanda açık yöntemle kıyasla daha düşük yara komplikasyon oranlarına sahip olduğunu belirtmiştir. (61) T2-T4a mide kanseri vakalarında, Kore'deki KLASS-02 araştırmasının paylaşılan kısa dönem sonuçlarına göre, laparoskopik distal gastrektomi, açık distal gastrektomiye kıyasla daha az morbidite, daha az postoperatif ağrı ve daha kısa hastanede kalış süreleri sağlamıştır. Sağkalım oranlarına ilişkin olarak, KLASS-02, Avrupa'nın STOMACH ve LOGICA çalışmalarından elde edilen ilk sonuçlar, laparoskopik yöntemin sağkalım açısından daha az etkili olmadığını ortaya koymuştur. Laparoskopik gastrektomi, üç boyutlu yüksek çözünürlüklü görüntüleme ve gelişmiş becerilerle yapılan robotik gastrektomi ile giderek daha fazla popülerlik kazanmaktadır; yine de bugüne kadar elde edilen sonuçlar, geleneksel laparoskopik gastrektomiye önemli bir farklılık göstermemiştir. (62, 63, 64)

4.5. Sarkopeni

Sarkopeni, ilerleyici kas kütlesi ve kas gücü kaybının neden olduğu bir klinik sendromdur ve fiziksel yetersizlikler, yaşam kalitesinde bozulmalar ve ölüm gibi sonuçlar doğurabilir. Genellikle ileri yaşta kas dokusunun yağ ve bağ dokusu ile yer değiştirmesi sonucunda ortaya çıksa da, malnutrisyon, immobilizasyon, akut veya kronik hastalıklar gibi durumlarda da görülebilir.

Sarkopeni ile birçok benign veya malign hastalık arasındaki karşılıklı nedensel ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir. Farklı grupların farklı tanımlamaları olmasına rağmen, Avrupa Yaşlı Kişilerde Sarkopeni Çalışma Grubu'nun 2010'da yayınladığı konsensüs raporundaki tanım en yaygın ve etkili olanıdır. Bu tanıma göre, sarkopeni tanısı koymak için düşük kas kütlesinin yanı sıra kas gücü veya fiziksel performans gibi fonksiyonel değerlendirmelerin en az birinde normal değerlerin altında olması gerekmektedir. Bu nedenle, sarkopeni tanısını doğrulamak için bu üç parametrenin de objektif olarak değerlendirilmesi gerekmektedir.(7)

Avrupa Yaşlı Kişilerde Sarkopeni Çalışma Grubu, 2018'de ikinci kez bir araya gelmiştir. Bu toplantıda, sarkopeni tanı kriterlerinde kas kitlesi yerine kas gücünün daha önemli olduğu vurgulanmış ve sarkopeni tanısı konulurken kas gücünün esas alınmasının daha doğru sonuçlar verdiği belirtilmiştir.(65)

Son dönemde sarkopeni ile kanser arasındaki ilişki üzerine birçok çalışma yapılmaktadır. Kolorektal kanser, pankreas kanseri, mesane kanseri gibi çeşitli kanser

türlerinde sarkopeninin cerrahi tedavi sonrası hem erken dönem hem de uzun dönem sağkalım üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Japonya'dan yapılan bir çalışmada, özofajektomi uygulanan hastalarda sarkopeni bulunan grupta pulmoner komplikasyonların daha yüksek olduğu bulunmuştur.(8) Batı kaynaklı çalışmalardan birinde sarkopeninin ne erken dönemde ne de sağkalım sonuçlarında olumsuz etkisinin olmadığı, başka bir çalışmada ise sarkopeninin erken dönemde etkisinin olmadığı ancak uzun dönem sağkalım için bağımsız bir belirleyici olduğu gösterilmiştir.(66)

Tümör hücrelerinin büyümesine tepki olarak bağışıklık sistemi tarafından salgılanan yanıya yol açan sitokinler (örneğin, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), interlökin (IL)-1, IL-6, interferon-gama (IFN- γ)) ve tümör hücrelerince üretilen lipid parçalayıcı faktör (LMF) ile protein yıkımını teşvik eden faktör (PIF), kanser kaynaklı zayıflama sendromu olan kaşeksinin temel aktörleridir. Bu bileşenler, katabolizmanın artışı ve beslenme yetersizliğinin oluşumunda birlikte etkileşim içindedirler. Sitokinlerin temel üç etkisi; besin metabolizmasının değiştirilmesi, iştahın azaltılması ve akut faz reaksiyonunun tetiklenmesidir. Akut faz reaksiyonunun başlaması ile kas dokusundan aminoasitlerin karaciğere taşınması, hem glukoneogenez hem de akut faz proteinlerinin üretimi için gereklidir. Bu sürecin hızlanması, glikoz intoleransı ve insülin direncinin ortaya çıkmasına neden olur. Kanser kaynaklı zayıflamada, insülin direnci sonucu artan insülin seviyeleri, iştahı baskılayarak POMC hücrelerini aktive eder. İnsülin direnci nedeniyle hücrelerin glikoz alımı zorlaşır ve kas hücrelerinde protein yıkımı, yağ hücrelerinde lipoliz ve karaciğer hücrelerinde glukoneogenez artar. Kas yıkımı ve glukoneogenez için gerekli enerji, yağ dokusunun parçalanmasından sağlanır. Ayrıca, TNF- α , yağ dokusu sentezini azaltırken lipolizi artırarak yağ yıkımını hızlandırır. TNF- α aynı zamanda lipoprotein lipazı inhibe ederek yağ asidi oluşumunu engeller, bu da yağ asitlerinin oksidasyonunu ve depolanmasını engeller ve hipertrigliseridemiye yol açar. IL-1 ve IL-6, protein yıkımına neden olur ve albümin sentezini azaltır. Tümör hücrelerinden salgılanan LMF ve PIF, yağ ve kas dokusunun yıkımını teşvik eder ve vücutta negatif protein-enerji dengesi oluşur. Sitokinlerin, iştah merkezi olan hipotalamusta reseptör direnci oluşturmasıyla, negatif protein-enerji dengesi devam eder, kilo kaybı ve kas kaybı (sarkopeni) artar. Sarkopeni, kas güçsüzlüğü ile karakterize bir yaşlılık sendromudur ve ileri yaş ile kronik inflamasyon ile ilişkilidir. Primer sarkopeni, yaşlanma sonucu ortaya çıkar ve 65-70 yaş aralığında ciddi kas kaybı sıklığı %13-24, 80 yaş üstünde ise %50 civarındadır. Sekonder sarkopeni, organ yetmezliği veya kanser gibi hastalıkların neden olduğu kronik inflamasyonun bir sonucu olarak ortaya çıkar. Hastalarda kaslarda güçsüzlük, kas miktarında azalma ve düşük fiziksel performans görülür. Primer sarkopeninin nedenleri

arasında fiziksel aktivitede azalma, yetersiz beslenme ve yaşlanma ile ilişkili anabolik etmenlerin azalması yer alır. Sekonder sarkopeni, altta yatan hastalığa bağlı olarak salınan proinflatuvar sitokinlerle ilişkilidir. Kaşeksi mekanizmasında olduğu gibi, sitokinler protein sentezini azaltırken, protein yıkımını artırır. Yaşlı kanser hastalarında sarkopeni şiddeti, yaşlanma ile ilişkili etmenler nedeniyle daha fazladır. Obez hastalarda sarkopeni, kötü bir prognoz ile ilişkilidir. Obez kanser hastalarında yüksek beden kitle indeksi saptansa da, yağ kaybı olmaksızın protein yıkımı olabileceğinden, bilgisayarlı tomografi kesitlerinden kas hacminin değişimine bakılarak sarkopeni varlığı araştırılmalıdır.



5. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı'nda mide kanseri sebebi ile neoadjuvan tedavi sonrasında total gastrektomi yapılan hastalarla yapılmış olup tüm hasta verileri Başhekimlik izni ile retrospektif olarak incelenerek yapılmıştır.

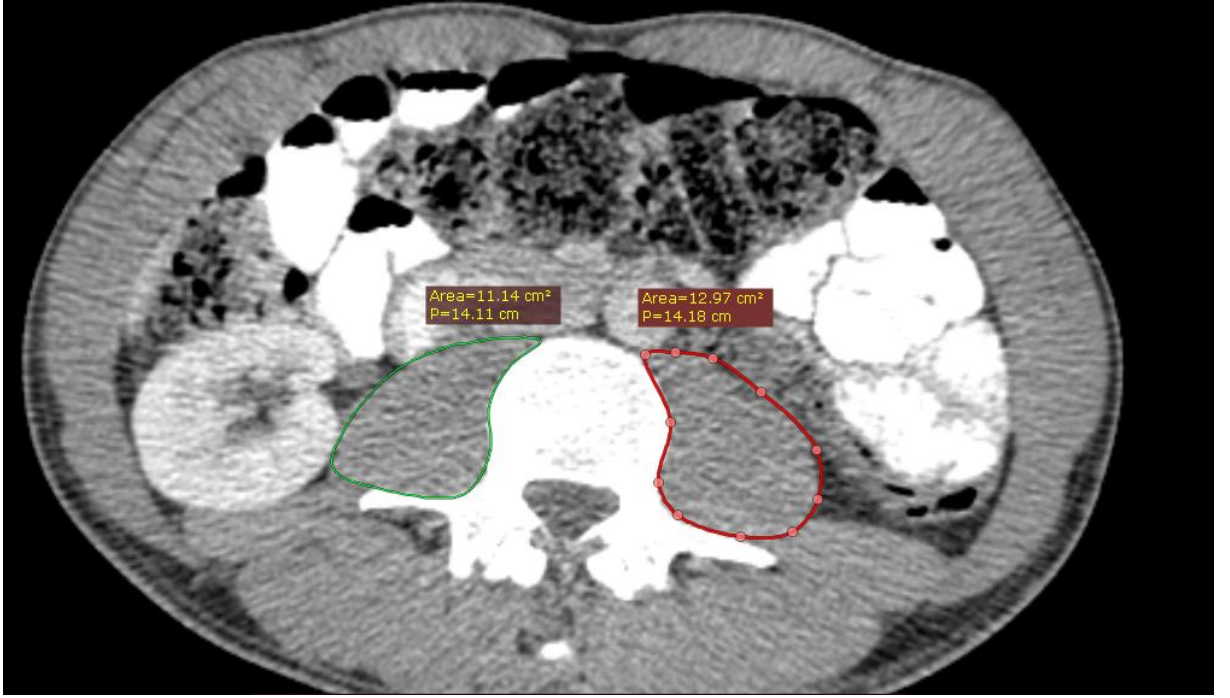
Çalışma öncesi Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 19.09.2023 tarihli, 2023000527-1 başvuru numaralı çalışma olarak AUTFKAEK no: 2023/527 etik kurul onayı alındı. Etik kurul onayı sonrası Ocak 2008-Nisan 2020 tarihleri arasında mide kanseri sebebi ile total gastrektomi yapılan hastaların bilgileri Ankara Üniversitesi Bilgi İşlem Daire Başkanlığı'na yazılan üst yazı sonrası temin edildi.

Çalışmaya mide kanseri tanısı alan, neoadjuvan tedavi alan, 18 yaşından büyük, kliniğimiz Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı'nda opere edilmiş hastalar dahil edildi. Çalışmaya primer mide kanseri nedeniyle tedavi almayan, neoadjuvan tedavi almayan, radikal gastrektomi uygulanmayan hastalar dahil edilmemiştir. Bu kriterler uygulandıktan sonra çalışmaya 74 hasta dahil edildi.

Hasta verileri, hastane bilgi yönetim sisteminden ve hasta dosyalarından retrospektif olarak incelenmiştir. Bütün veriler Microsoft Excel dosyası üzerinde veri takip formu oluşturularak toplanmıştır. Oluşturulan veri takip formunda yaş, cinsiyet, operasyon tarihi, hastanın hastanede ameliyat sonrası toplam yatış süresi, yoğun bakımda kaldığı süre, 30 gün içinde meydana gelen komplikasyon durumu, yeniden başvuru durumu, yeniden operasyon durumu, toplam sağkalım süresi, hastalıksız sağkalım süresi, sarkopeni durumu, disseke edilen toplam lenf nodu sayısı, disseke edilen metastatik lenf nodu sayısı, intraoperatif komplikasyon durumu ve ölüm durumu sorgulanmıştır. Toplanan veriler gruplar arasında istatistiksel yöntemler kullanılarak karşılaştırılmıştır.

Sarkopeni değerlendirmesi için, skorlama yöntemi kullanılarak psoas kası hacmi üzerinden hesaplama yapıldı. L3 omurları, aksiyal kesitte belirlendi ve sağ ve sol psoas kası alanları santimetre kare olarak (cm²) omurun üst kenarından serbest el yöntemiyle çizim yaparak ölçüldü. Bu yöntemlerden ilki, total psoas indeksi (TPI) olarak adlandırılmaktadır. Toplam psoas alanı, hesaplama içinde total vücut kas kitlesinin bir temsili olarak kullanılabilir. Sağ psoas alanı ve sol psoas alanının toplamıyla elde edilen TPA değerleri, hastanın boyunun karesine (m²) bölündü ve hastalara göre normalize edildi ve TPI elde

edildi. Diğer bir yöntem, Hounsfield birimi ortalaması hesaplamasıdır (HUAC). Bu yöntem aynı zamanda alanların Hounsfield birimi (HU) değerlerini ve kas yoğunluğunu ölçer ve kasın kalitesi hakkında fikir verir. Bu değer, daha fazla yağ dokusuna sahip kaslarda düşüktür, HU değerleri ise daha zengin olan psoas kaslarında daha yüksektir. Hesaplama için $[(\text{Sağ psoas ortalama HU} * \text{Sağ psoas alanı})/\text{TPA}] + [(\text{Sol psoas ortalama HU} * \text{Sol psoas alanı})/\text{TPA}]/2$ formülü kullanılır. Her iki cinsiyet için, hesaplanan TPI ve HUAC değerlerinin son dörtte birinde olan hastalar sarkopenik olarak kabul edildi. TPI veya HUAC'de sarkopenik kabul edilen hastalar, toplamda sarkopenik olarak kabul edildi.



Şekil 9: Psoas kası alan ölçümü

5.1. İstatistiksel Yöntem

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında kayıtlı mide kanseri tanılı ve neoadjuvan kemoterapi almış hastalarda operasyon sonrası hastanede yatış süresi bakımından sarkopenisi olan ve sarkopenisi olmayan hastalar arasındaki 0,8 (Cohen-d) büyüklüğündeki etkiyi 0,05 anlamlılık düzeyinde 0,85 güç ile saptamak için çalışmaya dahil edilmesi gereken kişi sayısı sarkopenisi olan 44, sarkopenisi olmayan 22 olmak üzere toplam minimum 66'dır. Örneklem büyüklüğü hesabı G*Power (versiyon 3.1.9.2) hesabı Bağımsız İki Örneklem T Testi ile gerçekleştirilmiştir.

Kategorik verilerin tanımlayıcı istatistikleri sayı ve yüzde (%) olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri, veri dağılımına bağlı olarak ortalama $\pm$ standart sapma

ve medyan $\pm$ IQR kullanılarak raporlandı. Tanımlayıcı istatistikler; nicel değişkenler için normal dağılıma uygunluk durumuna göre ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum), nitel değişkenler için ise frekans (yüzde) olarak sunuldu. Hasta grubunda demografik parametreler ve nicel değişkenlerin değerlendirilmesi için normal dağılım varsayımına bağlı olarak Mann Whitney U Testi kullanıldı. Nitel değişkenlerin değerlendirilmesi ise Pearson Ki-Kare Testi ve Fisher's Exact Testi ile yapıldı. Ortalama sağkalım süresinin hesaplanmasında ise Kaplan-Meier Analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilip analizlerin geręekleřtirilmesinde Statistical Package for Social Sciences (SPSS, Versiyon 15.0, Chicago, IL.) kullanıldı.



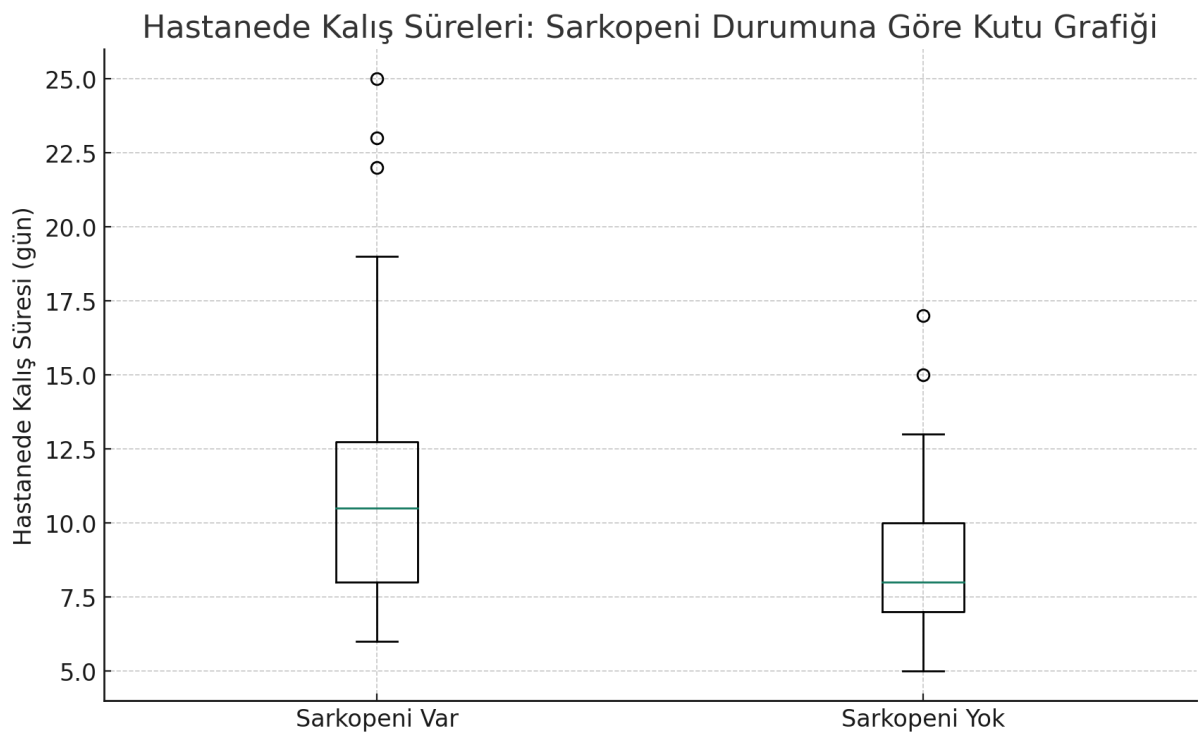
6. BULGULAR

Tablo 5: Sarkopenisi olan ve olmayan hastaların yaş, ameliyat sonrası toplam yatış, yoğun bakım yatışı, toplam ve hastalıksız sağkalım, disseke edilen toplam ve metastatik lenf nodu sayıları, komplikasyon gelişimi ve 30 gün içinde yeniden başvuru, operasyon durumlarının, intraoperatif komplikasyon durumunun karşılaştırılması

Ölçüt	Genel Bilgi	Sarkopeni Var	Sarkopeni Yok
Hasta Sayısı	74	50 (%67,6)	24 (%32,4)
Cinsiyet Dağılımı	Erkek: 46 (%62), Kadın: 28 (%38)	-	-
Ortalama Yaş (yıl)	58,96 ± 10,169	59,94 ± 10,4	56,92 ± 9,427
Ortalama Hastanede Yatış Süresi (gün)	10,62 ± 4,28	11,4 ± 4,607 (Median: 10,5 gün)	9 ± 2,978 (Median: 8 gün)
Ortalama Yoğun Bakım Süresi (gün)	1,47 ± 0,78	1,52 ± 0,707 (Median: 1 gün)	1,38 ± 0,924 (Median: 1 gün)
Ortalama Sağkalım Süresi (ay)	47,41 ± 38,82 (Median: 34 ay)	42,18 ± 38,27 (Median: 25 ay)	58,29 ± 38,459 (Median: 46,5 ay)
Ortalama Hastalıksız Sağkalım Süresi (ay)	43,85 ± 39,50 (Median: 25 ay)	40,02 ± 39,262 (Median: 20,5 ay)	51,83 ± 39,647 (Median: 39,5 ay)
Disseke Edilen Lenf Nodu Sayısı	22,68 ± 9,436 (Median: 22)	22,52 ± 9,859 (Median: 22)	23 ± 8,683 (Median: 22,5)
Metastatik Lenf Nodu Sayısı	6,14 ± 7,537 (Median: 3)	6,08 ± 7,788 (Median: 3)	6,25 ± 7,146 (Median: 2,5)
Komplikasyon Gelişimi (%)	9,5 (7 hastada komplikasyon: 2 kanama, 3 özofagojejnustomi kaçağı, 2 duodenum kaçağı)	12 (6 hastada)	4,2 (1 hastada)
30 Gün İçinde Yeniden Başvuru (%)	4,1 (3 hastada yeniden başvuru ve operasyon: 2 kanama, 1 distal cerrahi sınır pozitifliği)	6 (3 hastada)	0
İntraoperatif Komplikasyon (%)	8,1 (6 hastada: 2 transvers kolon rezeksiyonu, 3 splenektomi, 1 renal arter onarımı)	8,1 (3 hastada)	8,1 (3 hastada)
İstatistiksel Anlamlılık (p-değerleri)	-	Hastanede Yatış Süresi: p=0,015	Diğer ölçütlerde anlamlı fark yok

Çalışmada toplam 74 hasta verisi incelendi. Hastaların 46'sı(%62) erkek, 28'i(%37) kadındı. Tüm hastaların yaş ortalaması 58,96 ± 10,169 idi. Hastaların ameliyat sonrası toplam yatış süresi gün olarak ortalama 10,62 ± 4,28 olarak görüldü. Hastaların ameliyat sonrası yoğun bakımda kaldığı gün sayısı ortalama 1,47 ± 0,78 olarak görüldü. Tüm hastaların 7'sinde(%9,5) komplikasyon gelişti, 2 hastada kanama, 3 hastada özofagojejnustomi kaçağı, 2 hastada duodenum güdüğünden kaçak görüldü. Hastaların 3'ü (%4,1), taburculuk sonrası 30

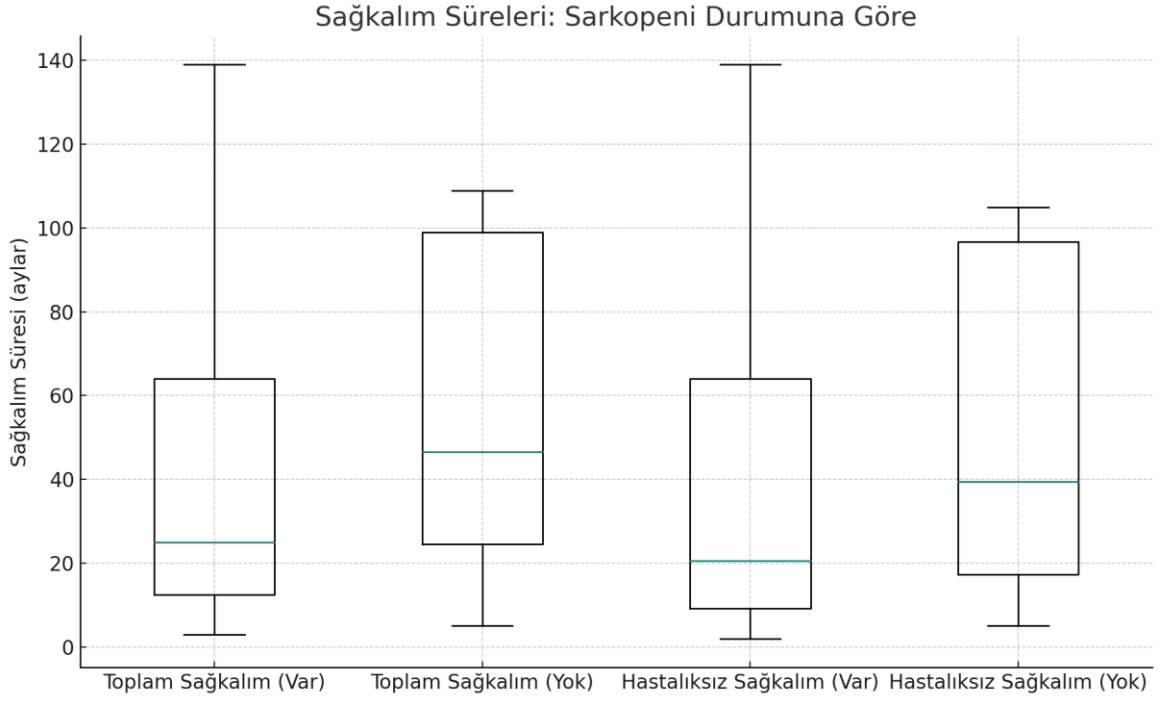
gün içinde yeniden başvurdu ve yeniden opere edildi, bunların ikisi kanama nedeniyle biri distal cerrahi sınır pozitifliği nedeniyle idi. Çalışmadaki hastaların 6'sı(%8,1) intraoperatif komplikasyon yaşadı, bunların 2'sinde transvers kolon segmenter rezeksiyonu yapıldı, 3 hastada splenektomi yapıldı ve 1 hastada renal arter onarımı yapıldı. Ameliyatta ortalama $22,68 \pm 9,436$ (median 22 tane) lenf nodu disseke edilirken, bunların ortalama $6,14 \pm 7,537$ 'si(median 3 tane) metastatik olarak raporlandı. Çalışmadaki hastaların toplam sağkalım süresi ay olarak ortalama $47,41 \pm 38,82$ (median 34 ay) olarak görülürken, hastalıksız sağkalım süresi ay olarak ortalama $43,85 \pm 39,50$ (median 25 ay) olarak görüldü. Hastaların 50'si(%67,6) sarkopenik, 24'ü(%32,4) normal kas kitlesine sahip olarak hesaplandı.



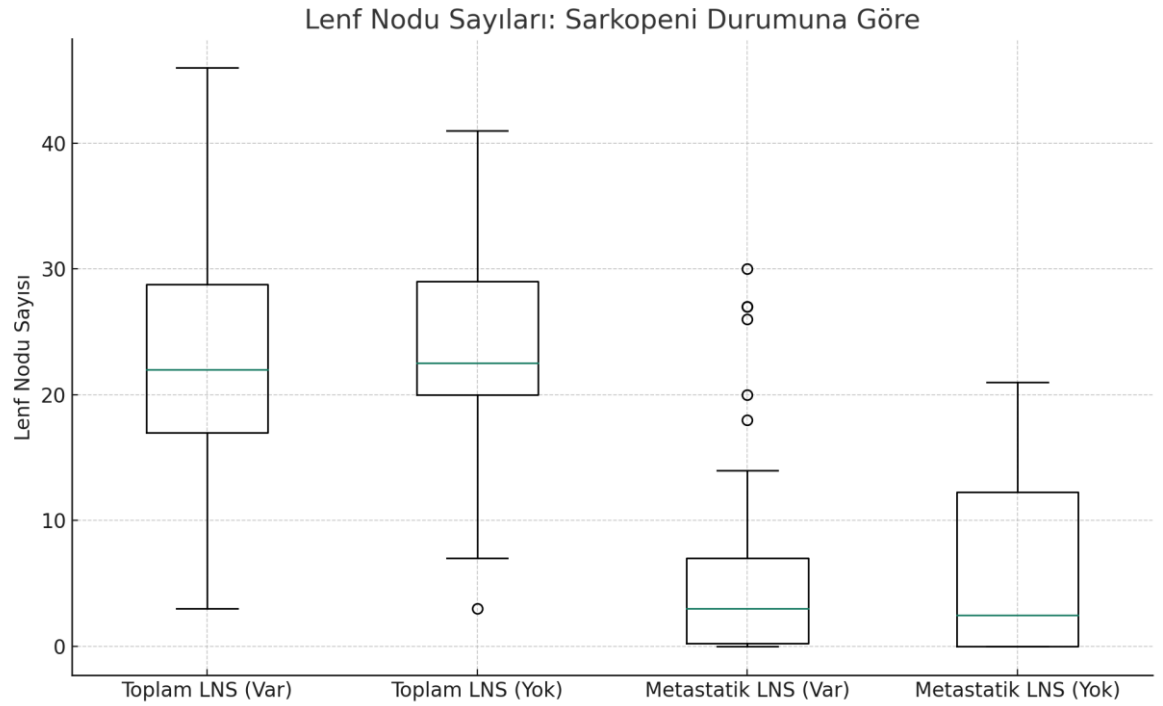
Şekil 10: Sarkopenisi olan ve olmayan hastalarda hastanede toplam yatış süresi karşılaştırılması grafiği

Sarkopenisi olan hastaların ortalama yaşı $59,94 \pm 10,4$ olarak, sarkopenisi olmayanların ortalama yaşı $56,92 \pm 9,427$ olarak görüldü. Sarkopenisi olan hastalarda ameliyat sonrası ortalama hastanede kalış süresi $11,4 \pm 4,607$ (median 10,5) gün olarak görülürken sarkopenisi olmayanlarda ortalama $9 \pm 2,978$ (median 8) gün olarak izlendi. Sarkopenisi olan hastaların toplam sağkalım süresi ortalama $42,18 \pm 38,27$ (median 25) ay, hastalıksız sağkalım süreleri ortalama $40,02 \pm 19,26$ (median 20,5) ay olarak görülürken sarkopenisi olmayanlarda toplam ortalama sağkalım süresi $58,29 \pm 38,459$ ay(median 46,5 ay), hastalıksız sağ kalım ortalama $51,83 \pm 39,647$ ay(median 39,5 ay) olarak görüldü. Sarkopenisi olan hastalarda disseke edilen lenf nodu sayısı ortalama $22,52 \pm 9,859$ (median 22) tane bulunurken sarkopenisi olmayanlarda

toplam sayı ortalama $23 \pm 8,683$ (median 22,50 tane) bulundu. Metastatik lenf nodu sayılarına bakıldığında da sarkopenisi olanlarda ortalama $6,08 \pm 7,788$ (median 3) tane, sarkopenisi olmayanlarda ortalama $6,25 \pm 7,146$ (median 2,5) tane görüldü.



Şekil 11: Sarkopenisi olan ve olmayan hastalarda hastanede toplam ve hastalıksız sağkalım grafiği

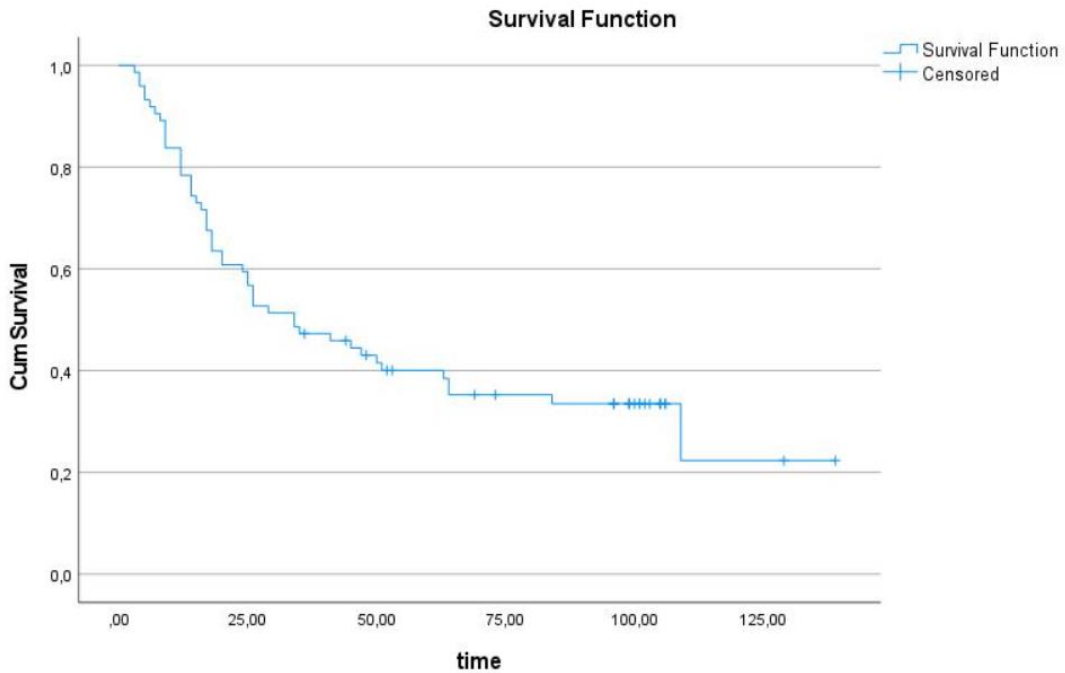


Şekil 12: Sarkopenisi olan ve olmayan hastalardan çıkarılan toplam ve metastatik lenf nodu sayıları

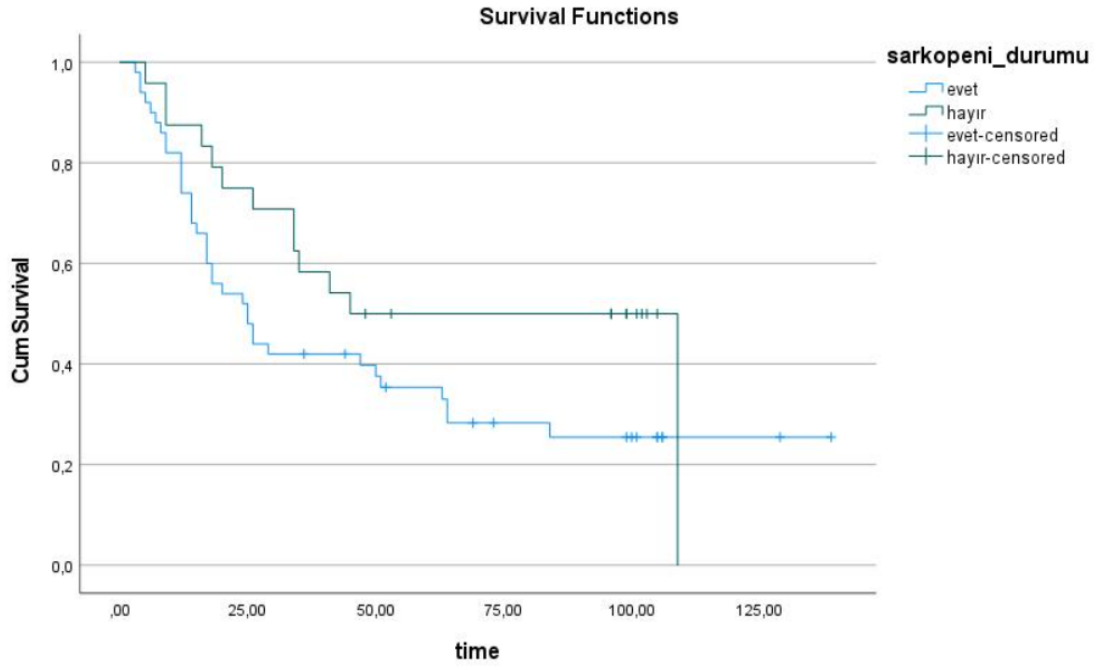
Sarkopenisi olan hastaların 6'sında(%12), sarkopenisi olmayan hastaların 1'inde(%4,2) komplikasyon izlendi. Sarkopenisi olan 3 hastada(%6) 30 gün içinde yeniden başvuru ve yeniden operasyon olurken, sarkopenisi olmayan hastalarda 30 gün içinde yeniden başvuru olmadı. İntraoperatif komplikasyon ise iki grupta da eşit izlendi.

Çalışmada incelenen verilerde sadece hastaların hastanede toplam yatış süresi, sarkopenisi olan hastalarda anlamlı olarak daha uzun olarak görüldü($p=0,015$). Yoğun bakımda toplam kalınan gün sayısı($p=0,116$), hastalıksız sağ kalım süresi($p=0,162$), hastalardan çıkarılan toplam($p=0,677$) ve metastatik($p=0,93$) lenf nodu sayısı verilerinde anlamlı fark izlenmedi. Toplam sağkalım süresi($p=0,078$) anlamlı olarak farklı görülmedi. Sarkopenisi olan hastalarda ameliyat sonrası($p=0,416$) ve ameliyattaki($p=0,382$) komplikasyon görülme durumlarında, sarkopenisi olmayan hastalara göre anlamlı olarak fark izlenmedi. Yine hastaların taburculuk sonrası ilk 30 gün içerisinde yeniden başvuru($p=0,546$) ve yeniden operasyon gerekliliği($p=0,546$) açısından sarkopenisi olanlarda sarkopenisi olmayanlara göre anlamlı fark izlenmedi.

Toplam sağkalım süresinin $p=0,078$ çıkması üzerine ortalama sağkalım süreleri Kaplan-Meier Analizi yapılarak hesaplandı. Ortalama sağkalım süresi ortanca: 34 ay %95 CI:15.46-52.54 olarak bulundu. Sarkopenisi olanlarda ortanca 25 ay, olmayanlarda 45 ay olarak hesaplandı fakat istatistiksel olarak anlamlı görülmedi.



Şekil 13: Kaplan meier ortalama sağkalım analizi grafiği



Şekil 14: Kaplan meier sarkopenisi olan ve olmayan hastalarda ortalama sağkalım analizi karşılaştırmalı grafiği

6. TARTIŞMA

Sarkopeni, kanser hastalarında azalmış vücut kitle endeksi ve kilo kaybı ile karakterize olan kaşeksiden farklılık gösterir ve beslenme durumunun bir göstergesi olarak yorumlanır (67). Sarkopeni, kas kütlesinin kaybını gösterirken obez hastalarda da görülebilir çünkü kilo kaybı değil, kas kütlesinin azalması anlamına gelir. Bu durum, obezite ile ilişkili olmayan kas kütlesi kaybının önemini vurgular. Sarkopeni, gastrointestinal sistem malignitelerinde olduğu gibi birçok kanser türünde yaygın olarak görülebilir. Kanserli hastalarda sarkopeninin yaygın olması, kanser tedavisinin ve hastalığın kendisinin metabolik etkileri ile ilişkilidir. Bu nedenle kanser hastalarında sarkopeninin erken tanısı ve uygun tedavisi, hastalığın seyrini ve tedavi yanıtlarını iyileştirebilir. Sarkopeni, mide kanserli hastalarda gastrektomi sonrası kötü prognozun temel nedenlerinden biri olarak öne çıkmaktadır. Bu durumun altında yatan mekanizmalar arasında, postoperatif komplikasyonlara bağlı uzun süreli inflamasyonun kötü prognozla ilişkilendirildiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Ayrıca bu duruma, sarkopenik hastaların mide kanseri tedavisine karşı toleransının zayıf olması ve bu hastalarda sarkopeniden dolayı daha düşük oranda postoperatif adjuvan kemoterapi uygulanması gibi faktörler de rol oynamaktadır. Bunun nedeni kemoterapi dozu belirlenmesi sürecinde vücut yüzey alanının hesaplamaya dahil edilmesidir. Bu durum sarkopenik hastalarda vücut kompozisyonunun değişmesiyle birlikte kemoterapötik ilaçların da vücutta dolaşımını etkileyebileceği gerçeğini yansıtmaktadır. Son olarak, sarkopeninin adaptif ve doğal bağışıklık sistemi üzerindeki olumsuz etkileri de dikkate alınmalıdır; çünkü iskelet kas kütlesindeki azalmalar, miyokin ekspresyonundaki düşüş ve doğal öldürücü lenfositlerin gelişiminin baskılanması gibi etkilerle kanser bağışıklığını olumsuz yönde etkileyebilir. Bu faktörlerin kombinasyonu, sarkopeninin ameliyat sonrası kısa ve uzun dönemdeki ve prognoz üzerindeki olumsuz etkisini açıklayabilir. (68-73)

Mide kanseri nedeniyle neoadjuvan tedavi almış olan hastalarda sarkopeni durumunun, ameliyat sonrası kısa dönem ve onkolojik sonuçlara etkisinin karşılaştırıldığı bu çalışma, sarkopeni durumunun ameliyat sonrası hastanede kalış süresini anlamlı olarak uzattığı; bunun dışında toplam ve hastalıksız sağkalıma, komplikasyonlara, yeniden yatış ve yeniden operasyon ihtiyacına, disseke edilen lenf nodu sayısına ve intraoperatif komplikasyonlara etkisi olmadığını gösterdi.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda sarkopeni oranı %67,6 olarak görüldü. Diğer araştırmalar incelendiğinde, sarkopeni oranlarında belirgin farklılıklar olduğu görülmektedir.

Örneğin, Tegel'in çalışmasında sarkopenik hasta oranı %57,7 iken, Zhuang'in çalışmasında bu oran %14,8 olarak belirlenmiştir. Fukuda'nın çalışmasında sarkopenik hasta oranı yaklaşık %21 olarak belirlenmiştir. Bu durum, çalışmalar arasındaki oransal farklılıklara bir örnektir. Sarkopeni oranlarındaki bu büyük farklılıklar sadece çalışmalara katılan hastaların demografik özellikleriyle açıklanamaz. Bu oranlardaki farklılık, sarkopeni tanısında kullanılan farklı tanı kriterlerinden kaynaklanabilir. Örneğin, Lou'nun çalışması EWGSOP 2018 kriterlerine göre yapılmış ve kas gücü ölçümlerinde erkekler için <26 kg, kadınlar için <18 kg sınır değerlerini kullanmıştır. Diğer yandan, Fukuda'nın çalışmasında EWGSOP 2010 kriterleri esas alınmış ve kas gücünde erkekler için <30 kg, kadınlar için <20 kg sınır değerleri kullanılmıştır. Kas kütlesi ölçümünde de farklı sınır değerler kullanıldığı gözlemlenmiştir. Örneğin, Tegel'in çalışmasında kadınlar için 41 cm²/m², erkekler için ise vücut kitle indeksinin 25'ten büyük olup olmamasına göre 53 cm²/m² ve 43 cm²/m² sınır değerleri alınmıştır. Buna karşılık, Wang'ın çalışmasında kadınlar için 29 cm²/m², erkekler için ise 36 cm²/m² sınır değerleri belirlenmiştir. Bu farklılıklar, sarkopenik hasta oranlarındaki farklılıkların nedenlerinden biri olabilir. (68, 69, 73) Çalışmamızda inceleme retrospektif gerçekleştiğinden kas gücüne bakılamamıştır.

Mide kanseri ve sarkopeni durumunun ameliyat sonrası sonuçlarının değerlendirildiği çalışmalarda, sarkopeninin, ameliyat sonrası takiplerde mortalite, komplikasyon oranı ve yatış süresini ne yönde etkilediği konusunda çeşitli ihtilaflar mevcuttur. Tegel ve arkadaşlarının 152 hastada yaptığı çalışmada, sarkopenisi olan hastalarda mide kanseri nedeniyle yapılan total gastrektomi sonrası hasta takiplerinde, sarkopeni durumunun hastaların hastanede toplam kalış süresini, mortalite durumunu ve komplikasyon oranını değiştirmediği görülmüştür. Sarkopenik olmayan ve sarkopenik hastalarda hastane içi ölüm (%5,3 vs. %9,7), ciddi advers olaylar (%31,6 vs. %26,4), 6 aylık ölüm (%12,3 vs. %16,7) ve hastanede kalış süresi (16,9 vs. 15,6 gün) açısından benzer sonuçlar bulunmuştur. (68) Benzer şekilde Mirkin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da ameliyat sonrası komplikasyon ve hastanede kalış süresi, sarkopeniden etkilenmemiştir. (72) Buna karşın Zhuang ve arkadaşlarının 937 hastalık geniş Asya çalışması tek başına sarkopeni varlığının komplikasyon gelişimi ve hastanede kalış süresini uzattığı, buna ilişkin artmış maliyetlere sebep olduğu raporlanmıştır. Sarkopeni olan hastalarda medyan postoperatif hastane kalış süresi 11 gün iken, sarkopeni olmayan hastalarda bu süre 10 gün olarak görülmüş, istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmiştir. İntraoperatif komplikasyonlarda iki grup arasında fark görülmemiştir; fakat ameliyat sonrası komplikasyonlara bakıldığında sarkopeni olan hastalar, sarkopeni olmayanlara göre total komplikasyonlar ve ciddi komplikasyonlar açısından anlamlı derecede daha yüksek insidansa

sahipti (%28,5'e karşı %21,2, %10,3'e karşı %3,8, sırasıyla). Çok değişkenli analiz, sarkopeninin ciddi komplikasyonlar için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir; ancak total komplikasyonlar için sarkopeni durumu bağımsız bir risk faktörü değildir. (69) Yine başka bir Asya çalışmasında Wang ve arkadaşları 255 hastalık çalışmalarında sarkopeni hastanede yatış süresinin uzaması, artmış komplikasyon ve artmış maliyet ile ilişkili görülmüştür. (70) Yamamoto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da ameliyat sonrası Clavien Dindo sınıflamasına göre IIIa ve üzeri komplikasyonların insidansı, sarkopenik hastalarda sarkopenik olmayanlara göre önemli ölçüde daha yüksekti (%31,6'ya karşı %7,0). Bizim çalışmamızda yalnızca hastanede toplam kalış süresinin, sarkopeni nedeniyle uzadığı; fakat komplikasyon gelişimi ile ilişkili olmadığı görüldü. Çalışmamızda sarkopenisi olan hastalarda %12, olmayan hastalarda %4,2 komplikasyon görülmüştü. Diğer araştırmalara göre, Zhou'nun çalışmasında sarkopenik hastaların komplikasyon oranı %49,3 iken, sarkopenik olmayan hastalarda bu oran %24,6 olarak tespit edilmiştir. Sakurai'nin araştırmasında ise komplikasyon oranı sarkopenik hastalarda %10,6 olarak rapor edilmiştir. Huang'ın çalışmasında ise sarkopeni durumu presarkopenik, sarkopenik ve ciddi sarkopenik olarak incelenmiş, cerrahi komplikasyon geçiren hastaların %14,5'inin ciddi sarkopenisi olduğu belirlenirken, presarkopenik ve sarkopeniklerde anlamlı fark görülmemiştir. Bu komplikasyon oranları, majör kanser cerrahisi için düşük bir oran gibi görünebilir; ancak Fukuda'nın çalışmasında sarkopenik hastaların komplikasyon oranı %57,1 olarak bulunmuştur.(74, 75). Hastaların ayrıca yoğun bakım kalış sürelerini değerlendiren bir çalışma mevcut değildir, bizim çalışmamızda da sarkopenisi olan hastaların olmayanlara göre yoğun bakım yatış süresinde anlamlı farklılık görülmemiştir.

Tegel ve arkadaşlarının ve Mirkin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda hastaliksız sağkalım süresi ve toplam sağkalım süresinin sarkopeniden etkilenmediği bulunmuştur, bu sonuçlar bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir (67, 70). Ancak, Zhuang ve arkadaşlarının çalışmasında Hastalar arasında, sarkopenisi bulunanlar sarkopenisi bulunmayanlara göre daha düşük genel sağ kalım oranına sahiptir. Sarkopenik bulunan hastalar için 1, 3 ve 5 yıllık genel sağ kalım oranları sırasıyla %78,9, %53,8 ve %42,6 iken; sarkopeni bulunmayanlar için bu oranlar %91,4, %73,6 ve %69,4 olarak belirlenmiştir. Sarkopeni bulunan hastalar hastaliksız sağ kalım oranları açısından da sarkopeni bulunmayanlara göre daha kötü sonuçlar göstermiştir. Sarkopenik hastalar için 1, 3 ve 5 yıllık hastaliksız sağ kalım oranları sırasıyla %74,7, %54,7 ve %47,2 iken; sarkopenisi bulunmayanlar için bu oranlar %88,8, %73,5 ve %69,7'dir. Subgrup incelemelerde TNM evresi 1 olan hastalar için sarkopenik ve sarkopeni bulunmayan gruplar arasında genel sağ

kalım ve hastalıksız sağ kalım açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır; ancak evre 2 ve evre 3 hastalarda toplam ve hastalıksız sağkalım anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. (69). Bu, sarkopeninin etkilerinin hastalık evresine bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Yamamoto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sarkopenik hastalarda hem toplam sağkalım hem de hastalıksız sağkalım anlamlı olarak daha kötü görülmüştür.(71) Sakurai ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği 569 hastalık retrospektif çalışmada, sarkopenik hastalar sarkopeni bulunmayan hastalara göre genel sağ kalım açısından uzun dönem sonuçları anlamlı ölçüde daha kötü görülmüştür. Sarkopeni bulunan ve bulunmayan hastalar için, hastalık evrelerine göre 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla evre 1 için %72,7'ye karşılık %83,7; evre 2 için %57,8'e karşılık %71,9; evre 3 için %44,4'e karşılık %54,8; ve evre IV için %4,7'ye karşılık %17,0 olarak görülmüştür. Evre 1 hastalığı için sarkopeni gösteren hastaların 5 yıllık sağkalım oranı, sarkopeni göstermeyenlere göre anlamlı bir farklılık göstermiştir. Ancak, evre 2, 3 ve 4 için sarkopeni durumu olan ve olmayan hastaların 5 yıllık sağkalım oranları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Öte yandan, hastalıksız sağ kalım oranları, evre ne olursa olsun gruplar arasında anlamlı bir fark göstermemiştir. (74)

Mirkin ve arkadaşlarının çalışmasında, disseke edilen toplam ve metastatik lenf nodu sayısının sarkopeni durumundan etkilenmediği gözlemlenmiştir. Hastalardan çıkarılan ortalama lenf nodu sayısı 24, medyanı 22 ve aralığı 4–45 idi. Pozitif lenf nodu ortalaması 5.4, medyanı 1 ve aralığı 0–33 idi. Bu bulgu, bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Sarkopeni durumunun, lenf nodu sayısı üzerindeki etkisinin olmaması, cerrahi sonrası lenf nodu diseksiyonunun sarkopenik hastalarda aynı şekilde gerçekleştiğini ve lenf nodu sayısını veya cerrahi tekniği etkilemediğini düşündürebilir. (72).

EWGSOP(Avrupa Yaşlı Kişilerde Sarkopeni Çalışma Grubu) sarkopeni tanısı koymak için düşük kas kütlelerinin yanı sıra kas gücü veya fiziksel performans gibi fonksiyonel değerlendirmelerin en az birinde normal değerlerin altında olması gerekmektedir. Bu nedenle, sarkopeni tanısını doğrulamak için bu üç parametrenin de objektif olarak değerlendirilmesi gerekmektedir.(7) Çalışmamızda değerlendirme retrospektif olarak yapıldığı için sadece kas kütlesi değerlendirilmiştir ve bu çalışmanın kısıtlamasıdır. Çalışmanın bir diğer kısıtlaması ise tek merkezli yapılmış olması ve küçük örneklem büyüklüğü olmasıdır.

7. SONUÇLAR

Mide kanseri, zaman içinde insidansında azalma görülse de, hala en yüksek mortalite oranına sahip kanserler arasında yerini korumaktadır. Özellikle lokal ileri evre mide kanserlerinin tedavisinde neoadjuvan tedavilerin toplam sağkalımı uzattığı ve küratif rezeksiyonların arttırdığı görülmüştür. Sarkopeni, kas kütlesinde ve gücünde ilerleyici bir kayba yol açan bir klinik durumdur. Bu durum, fiziksel zayıflık, yaşam kalitesinde düşüş ve hatta ölüm gibi istenmeyen sonuçlara neden olabilir. Çalışmada neoadjuvan tedavi almış hastalarda yapılan gastrektomide, sarkopeni varlığının hastanede toplam yatış süresini anlamlı olarak uzattığı; fakat yoğun bakım yatış süresini, hastalıksız ve toplam sağkalım süresini, ameliyat esnasında ve ameliyat sırasında oluşabilecek komplikasyonları, hastadan çıkarılan toplam ve metastatik lenf nodu sayısını, taburculuk sonrası 30 gün içinde yeniden yatışı, komplikasyon gelişimini, yeniden operasyon ihtiyacını anlamlı olarak etkilemediği izlendi. Bu sonuca göre sarkopeni durumu, hastaların ameliyat öncesi hazırlık döneminde göz önünde bulundurulması ve müdahil olunması gereken bir parametredir.

8. KAYNAKLAR

1. Smyth, E. C., Nilsson, M., Grabsch, H. I., van Grieken, N. C., & Lordick, F. (2020). Gastric cancer. *Lancet* (London, England), 396(10251), 635–648.
2. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2024). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
3. Salvon-Harman, J. C., Cady, B., Nikulasson, S., Khettry, U., Stone, M. D., & Lavin, P. (1994). Shifting proportions of gastric adenocarcinomas. *Archives of surgery* (Chicago, Ill. : 1960), 129(4), 381–389.
4. Lu, S., Yan, M., Li, C., Yan, C., Yao, X., Chen, M., Feng, R., Bi, R., Liu, W., Zhu, Z., & Zhu, Z. (2016). *Zhonghua wei chang wai ke za zhi* = Chinese journal of gastrointestinal surgery, 19(5), 514–521.
5. Leandro-Merhi, V. A., de Aquino, J. L. B., & Reis, L. O. (2017). Predictors of Nutritional Risk According to NRS-2002 and Calf Circumference in Hospitalized Older Adults with Neoplasms. *Nutrition and cancer*, 69(8), 1219–1226.
6. Parsons, H. M., Forte, M. L., Abdi, H. I., Brandt, S., Claussen, A. M., Wilt, T., Klein, M., Ester, E., Landsteiner, A., Shaukut, A., Sibley, S. S., Slavin, J., Sowerby, C., Ng, W., & Butler, M. (2023). Nutrition as prevention for improved cancer health outcomes: a systematic literature review. *JNCI cancer spectrum*, 7(3), pkad035.
7. Cruz-Jentoft, A. J., Baeyens, J. P., Bauer, J. M., Boirie, Y., Cederholm, T., Landi, F., Martin, F. C., Michel, J. P., Rolland, Y., Schneider, S. M., Topinková, E., Vandewoude, M., Zamboni, M., & European Working Group on Sarcopenia in Older People (2010). Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age and ageing*, 39(4), 412–423.
8. Jin, S. B., Tian, Z. B., Ding, X. L., Guo, Y. J., Mao, T., Yu, Y. N., Wang, K. X., & Jing, X. (2021). The Impact of Preoperative Sarcopenia on Survival Prognosis in Patients Receiving Neoadjuvant Therapy for Esophageal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in oncology*, 11, 619592.
9. Xu, X. Y., Jiang, X. M., Xu, Q., Xu, H., Luo, J. H., Yao, C., Ding, L. Y., & Zhu, S. Q. (2022). Skeletal Muscle Change During Neoadjuvant Therapy and Its Impact on Prognosis in Patients With Gastrointestinal Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in oncology*, 12, 892935.
10. Larsen William James. Development of the Gastrointestinal Tract. In: Larsen William James, editor. *Human Embryology*. Churchill Livingstone; 1993. p. 235–80.
11. Nebot-Cegarra, J., Maraculla-Sanz, E., & Reina-De La Torre, F. (1999). Factors involved in the 'rotation' of the human embryonic stomach around its longitudinal axis: computer-assisted morphometric analysis. *Journal of anatomy*, 194 (Pt 1)(Pt 1), 61–69.
12. Goldstein, I., Reece, E. A., Yarkoni, S., Wan, M., Green, J. L., & Hobbins, J. C. (1987). Growth of the fetal stomach in normal pregnancies. *Obstetrics and gynecology*, 70(4), 641–644.

13. McCracken, K. W., & Wells, J. M. (2017). Mechanisms of embryonic stomach development. *Seminars in cell & developmental biology*, 66, 36–42.
14. Schubert M. L. (2015). Functional anatomy and physiology of gastric secretion. *Current opinion in gastroenterology*, 31(6), 479–485.
15. Schubert M. L. (2017). Physiologic, pathophysiologic, and pharmacologic regulation of gastric acid secretion. *Current opinion in gastroenterology*, 33(6), 430–438.
16. Ramsay, P. T., & Carr, A. (2011). Gastric acid and digestive physiology. *The Surgical clinics of North America*, 91(5), 977–982.
17. Soybel D. I. (2005). Anatomy and physiology of the stomach. *The Surgical clinics of North America*, 85(5), 875–v.
18. Topi, S., Santacroce, L., Bottalico, L., Ballini, A., Inchingolo, A. D., Dipalma, G., Charitos, I. A., & Inchingolo, F. (2020). Gastric Cancer in History: A Perspective Interdisciplinary Study. *Cancers*, 12(2), 264.
19. Parkin D. M. (1998). Epidemiology of cancer: global patterns and trends. *Toxicology letters*, 102-103, 227–234.
20. Thrift, A. P., Wenker, T. N., & El-Serag, H. B. (2023). Global burden of gastric cancer: epidemiological trends, risk factors, screening and prevention. *Nature reviews. Clinical oncology*, 20(5), 338–349.
21. Maskarinec, G., & Noh, J. J. (2004). The Effect of Migration on Cancer Incidence Among Japanese in Hawaii. *Ethnicity & Disease*, 14(3), 431–439.
22. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanser Dairesi Başkanlığı Türkiye Kanser İstatistikleri 2018
23. Lu, Y., Xiao, F., Wang, Y., Wang, Z., Liu, D., & Hong, F. (2022). Prevalence of *Helicobacter pylori* in Non-Cardia Gastric Cancer in China: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in oncology*, 12, 850389.
24. Hatakeyama M. (2019). Malignant *Helicobacter pylori*-Associated Diseases: Gastric Cancer and MALT Lymphoma. *Advances in experimental medicine and biology*, 1149, 135–149.
25. Kuipers, E. J. (1997). *Helicobacter pylori* and the risk and management of associated diseases: gastritis, ulcer disease, atrophic gastritis and gastric cancer. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 11(S1), 71-88.
26. Lyons, K., Le, L. C., Pham, Y. T., Borron, C., Park, J. Y., Tran, C. T. D., Tran, T. V., Tran, H. T., Vu, K. T., Do, C. D., Pelucchi, C., La Vecchia, C., Zgibor, J., Boffetta, P., & Luu, H. N. (2019). Gastric cancer: epidemiology, biology, and prevention: a mini review. *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*, 28(5), 397–412.
27. Karimi, P., Islami, F., Anandasabapathy, S., Freedman, N. D., & Kamangar, F. (2014). Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*, 23(5), 700-713.

28. Herbella, F. A., Neto, S. P., Santoro, I. L., & Figueiredo, L. C. (2015). Gastroesophageal reflux disease and non-esophageal cancer. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 21(3), 815.
29. Sun, K., Jia, K., Lv, H., Wang, S. Q., Wu, Y., Lei, H., & Chen, X. (2020). EBV-Positive Gastric Cancer: Current Knowledge and Future Perspectives. *Frontiers in oncology*, 10, 583463.
30. Toh, B. H. (2017). Pathophysiology and laboratory diagnosis of pernicious anemia. *Immunologic research*, 65, 326-330.
31. Oliveira, C., Senz, J., Kaurah, P., Pinheiro, H., Sanges, R., Haegert, A., ... & Huntsman, D. (2009). Germline CDH1 deletions in hereditary diffuse gastric cancer families. *Human molecular genetics*, 18(9), 1545-1555.
32. Sierzega, M., Bobrzynski, L., Kolodziejczyk, P., Wallner, G., Kulig, J., Szczepanik, A., ... & Polish Gastric Cancer Study Group. (2023). Nomogram-Based Prognostic Evaluation of Gastric Cancer Patients with Low Counts of Examined Lymph Nodes Outperforms the Predictive Ability of the 7th and 8th Editions of the American Joint Committee on Cancer Staging System. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 27(1), 7-16.
33. Hamilton, S. R. (2000). WHO classification tumor of the digestive system. *Tumours of the Oesophagus*.
34. Murakami, T. (1971). Pathological diagnosis-definition and gross classification of early gastric cancer. *Gann Monogr Cancer Res*, 11, 53-55.
35. Lambert, R. (2003). The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc*, 58, S3-S43.
36. Hu, B., El Hajj, N., Sittler, S., Lammert, N., Barnes, R., & Meloni-Ehrig, A. (2012). Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *Journal of gastrointestinal oncology*, 3(3), 251–261.
37. Carneiro, F., & Lauwers, G. Y. (2013). Epithelial tumours of the stomach. *Morson and Dawson's Gastrointestinal Pathology*, 180-222.
38. Machlowska, J., Baj, J., Sitarz, M., Maciejewski, R., & Sitarz, R. (2020). Gastric cancer: epidemiology, risk factors, classification, genomic characteristics and treatment strategies. *International journal of molecular sciences*, 21(11), 4012.
39. Xia, J. Y., & Aadam, A. A. (2022). Advances in screening and detection of gastric cancer. *Journal of surgical oncology*, 125(7), 1104-1109.
40. Shimada, H., Noie, T., Ohashi, M., Oba, K., & Takahashi, Y. (2014). Clinical significance of serum tumor markers for gastric cancer: a systematic review of literature by the Task Force of the Japanese Gastric Cancer Association. *Gastric cancer*, 17, 26-33.
41. Debi, U., Kumar, I., Sharma, V., Sinha, A., Singh, L., Prasad, K. K., & Bhagat, G. (2020). Role of Barium Study in Various Gastric Malignancies. *Tropical Gastroenterology*, 40(1), 14-23.

42. Coburn, N., Cosby, R., Klein, L., Knight, G., Malthaner, R., Mamazza, J., ... & Ringash, J. (2018). Staging and surgical approaches in gastric cancer: A systematic review. *Cancer treatment reviews*, 63, 104-115.
43. Pei, Q., Wang, L., Pan, J., Ling, T., Lv, Y., & Zou, X. (2015). Endoscopic ultrasonography for staging depth of invasion in early gastric cancer: a meta-analysis. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 30(11), 1566-1573.
44. Chen, J., Cheong, J. H., Yun, M. J., Kim, J., Lim, J. S., Hyung, W. J., & Noh, S. H. (2005). Improvement in preoperative staging of gastric adenocarcinoma with positron emission tomography. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 103(11), 2383-2390.
45. Ajani, J. A., D'Amico, T. A., Bentrem, D. J., Chao, J., Cooke, D., Corvera, C., ... & Pluchino, L. A. (2022). Gastric cancer, version 2.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 20(2), 167-192.
46. Guan, W. L., He, Y., & Xu, R. H. (2023). Gastric cancer treatment: recent progress and future perspectives. *Journal of Hematology & Oncology*, 16(1), 1-28.
47. Choi, A. H., Kim, J., & Chao, J. (2015). Perioperative chemotherapy for resectable gastric cancer: MAGIC and beyond. *World journal of gastroenterology*, 21(24), 7343–7348.
48. Ychou, M., Boige, V., Pignon, J. P., Conroy, T., Bouché, O., Lebreton, G., Ducourtieux, M., Bedenne, L., Fabre, J. M., Saint-Aubert, B., Genève, J., Lasser, P., & Rougier, P. (2011). Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 29(13), 1715–1721.
49. Al-Batran, S. E., Homann, N., Pauligk, C., Goetze, T. O., Meiler, J., Kasper, S., ... & Hofheinz, R. D. (2019). Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *The Lancet*, 393(10184), 1948-1957.
50. He, Q., Chen, J., Zhou, K., Jin, C., Wang, A., Ji, K., Ji, X., Zhang, J., Wu, X., Li, X., Bu, Z., & Ji, J. (2021). Effect of Additional Trastuzumab in Neoadjuvant and Adjuvant Treatment for Patients with Resectable HER2-Positive Gastric Cancer. *Annals of surgical oncology*, 28(8), 4413–4422.
51. Smyth, E. C., Verheij, M., Allum, W., Cunningham, D., Cervantes, A., & Arnold, D. (2016). Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*, 27, v38-v49.
52. Macdonald, J. S., Smalley, S. R., Benedetti, J., Hundahl, S. A., Estes, N. C., Stemmermann, G. N., ... & Martenson, J. A. (2001). Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *New England Journal of Medicine*, 345(10), 725-730.
53. Fujitani, K., Yang, H. K., Mizusawa, J., Kim, Y. W., Terashima, M., Han, S. U., ... & Tsujinaka, T. (2016). Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for

advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*, 17(3), 309-318.

54. Vanbutsele, G., Van Belle, S., Surmont, V., De Laat, M., Colman, R., Eecloo, K., ... & Pardon, K. (2020). The effect of early and systematic integration of palliative care in oncology on quality of life and health care use near the end of life: a randomised controlled trial. *European Journal of Cancer*, 124, 186-193.
55. Hatta, W., Gotoda, T., Koike, T., & Masamune, A. (2020). History and future perspectives in Japanese guidelines for endoscopic resection of early gastric cancer. *Digestive Endoscopy*, 32(2), 180-190.
56. Facciorusso, A., Antonino, M., Di Maso, M., & Muscatiello, N. (2014). Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: A meta-analysis. *World journal of gastrointestinal endoscopy*, 6(11), 555.
57. Japanese Gastric Cancer Association [jgca@koto.kpu-m.ac.jp](http://jgca.koto.kpu-m.ac.jp). (2021). Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018. *Gastric cancer*, 24(1), 1-21.
58. Davis, J. L., & Ripley, R. T. (2017). Postgastrectomy syndromes and nutritional considerations following gastric surgery. *Surgical Clinics*, 97(2), 277-293.
59. Park, D. J., Lee, H. J., Jung, H. C., Kim, W. H., Lee, K. U., & Yang, H. K. (2008). Clinical outcome of pylorus-preserving gastrectomy in gastric cancer in comparison with conventional distal gastrectomy with Billroth I anastomosis. *World journal of surgery*, 32, 1029-1036.
60. Schwarz, R. E., & Smith, D. D. (2007). Clinical impact of lymphadenectomy extent in resectable gastric cancer of advanced stage. *Annals of surgical oncology*, 14(2), 317-328.
61. Kim, H. H., Han, S. U., Kim, M. C., Kim, W., Lee, H. J., Ryu, S. W., ... & Hyung, W. J. (2019). 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 oncology*, 5(4), 506-513.
62. Lee, H. J., Hyung, W. J., Yang, H. K., Han, S. U., Park, Y. K., An, J. Y., ... & Kim, M. C. (2019). Short-term outcomes of a multicenter randomized controlled trial comparing laparoscopic distal gastrectomy with D2 lymphadenectomy to open distal gastrectomy for locally advanced gastric cancer (KLASS-02-RCT).
63. van der Wielen, N., Straatman, J., Daams, F., Rosati, R., Parise, P., Weitz, J., ... & van der Peet, D. L. (2021). Open versus minimally invasive total gastrectomy after neoadjuvant chemotherapy: results of a European randomized trial. *Gastric Cancer*, 24, 258-271.
64. Haverkamp, L., Brenkman, H. J., Seesing, M. F., Gisbertz, S. S., van Berge Henegouwen, M. I., Luyer, M. D., ... & LOGICA study group. (2015). Laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer, a multicenter prospectively randomized controlled trial (LOGICA-trial). *BMC cancer*, 15, 1-7.
65. Cruz-Jentoft, A. J., Bahat, G., Bauer, J., Boirie, Y., Bruyère, O., Cederholm, T., Cooper, C., Landi, F., Rolland, Y., Sayer, A. A., Schneider, S. M., Sieber, C. C., Topinkova, E., Vandewoude, M., Visser, M., Zamboni, M., & Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group

for EWGSOP2 (2019). Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and ageing*, 48(1), 16–31.

66. Grotenhuis, B. A., Shapiro, J., van Adrichem, S., de Vries, M., Koek, M., Wijnhoven, B. P., & van Lanschot, J. J. (2016). Sarcopenia/Muscle Mass is not a Prognostic Factor for Short- and Long-Term Outcome After Esophagectomy for Cancer. *World journal of surgery*, 40(11), 2698–2704.
67. Fearon, K., Strasser, F., Anker, S. D., Bosaeus, I., Bruera, E., Fainsinger, R. L., Jatoi, A., Loprinzi, C., MacDonald, N., Mantovani, G., Davis, M., Muscaritoli, M., Ottery, F., Radbruch, L., Ravasco, P., Walsh, D., Wilcock, A., Kaasa, S., & Baracos, V. E. (2011). Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *The Lancet. Oncology*, 12(5), 489–495.
68. Tegels, J. J., van Vugt, J. L., Reisinger, K. W., Hulsewé, K. W., Hoofwijk, A. G., Derikx, J. P., & Stoot, J. H. (2015). Sarcopenia is highly prevalent in patients undergoing surgery for gastric cancer but not associated with worse outcomes. *Journal of surgical oncology*, 112(4), 403–407.
69. Zhuang, C. L., Huang, D. D., Pang, W. Y., Zhou, C. J., Wang, S. L., Lou, N., Ma, L. L., Yu, Z., & Shen, X. (2016). Sarcopenia is an Independent Predictor of Severe Postoperative Complications and Long-Term Survival After Radical Gastrectomy for Gastric Cancer: Analysis from a Large-Scale Cohort. *Medicine*, 95(13), e3164.
70. Wang, S. L., Zhuang, C. L., Huang, D. D., Pang, W. Y., Lou, N., Chen, F. F., Zhou, C. J., Shen, X., & Yu, Z. (2016). Sarcopenia Adversely Impacts Postoperative Clinical Outcomes Following Gastrectomy in Patients with Gastric Cancer: A Prospective Study. *Annals of surgical oncology*, 23(2), 556–564.
71. Yamamoto, K., Hirao, M., Nishikawa, K., Omori, T., Yanagimoto, Y., Shinno, N., Sugimura, K., Miyata, H., Wada, H., Takahashi, H., Yasui, M., Ohue, M., Yano, M., Fujitani, K., & Tsujinaka, T. (2019). Sarcopenia Is Associated With Impaired Overall Survival After Gastrectomy for Elderly Gastric Cancer. *Anticancer research*, 39(8), 4297–4303.
72. Mirkin, K. A., Luke, F. E., Gangi, A., Pimiento, J. M., Jeong, D., Hollenbeak, C. S., & Wong, J. (2017). Sarcopenia related to neoadjuvant chemotherapy and perioperative outcomes in resected gastric cancer: a multi-institutional analysis. *Journal of gastrointestinal oncology*, 8(3), 589–595.
73. Fukuda, Y., Yamamoto, K., Hirao, M., Nishikawa, K., Nagatsuma, Y., Nakayama, T., et al. (2016). Sarcopenia is associated with severe postoperative complications in elderly gastric cancer patients undergoing gastrectomy. *Gastric Cancer*, 19(3), 986–993.
74. Sakurai, K., Kubo, N., Tamura, T., Toyokawa, T., Amano, R., Tanaka, H., et al. (2017). Adverse Effects of Low Preoperative Skeletal Muscle Mass in Patients Undergoing Gastrectomy for Gastric Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 24(9), 2712–2719.
75. Huang, D. D., Zhou, C. J., Wang, S. L., Mao, S. T., Zhou, X. Y., Lou, N., et al. (2017). Impact of different sarcopenia stages on the postoperative outcomes after radical gastrectomy for gastric cancer. *Surgery*, 161(3), 680–693.