



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ADANA ŞEHİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI



**LOKAL İLERİ MİDE KANSERİ NEDENİYLE
PREOPERATİF KEMOTERAPİ ALAN
HASTALARIMIZIN ERKEN VE UZUN DÖNEM
CERRAHİ SONUÇLARININ ANALİZİ**

Dr. Ahmet Barış DİRİM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ADANA-2021



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ADANA ŞEHİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI



**LOKAL İLERİ MİDE KANSERİ NEDENİYLE
PREOPERATİF KEMOTERAPİ ALAN
HASTALARIMIZIN ERKEN VE UZUN DÖNEM
CERRAHİ SONUÇLARININ ANALİZİ**

Dr. Ahmet Barış DİRİM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Alper SÖZÜTEK**

ADANA-2021

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TEŞEKKÜR	iii
KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Mide Kanseri Epidemiyolojisi Ve Risk Faktörleri	3
2.2. Mide Kanseri Genetiği	4
2.3. Mide Embriyolojik Gelişimi	5
2.4. Mide Anatomisi	6
2.5. Mide Histolojisi Ve Fizyolojisi	13
2.6. Histopatolojik Sınıflama	14
2.6.1. Lauren Sınıflama Sistemi	17
2.6.2. Genomik Sınıflama Sistemleri	19
2.6.3. Mide Kanseri Patolojisinde Yeni Gelişmeler	20
2.6.3.1. Dijital Görüntü Analizi	20
2.6.3.2. Likit Biyopsiler	22
2.7. Şikayetler ve Tanı	23
2.7.1. UICC/AJCC Mide Kanseri İçin TNM Evreleme Sistemi 8.Edisyon	23
2.7.2. Görüntüleme	27
2.8. Mide Kanseri Tedavi Protokolleri	29
2.8.1. Lokal/Lokorejyonal Hastalığın Yönetimi	29
2.8.1.1. Endoskopik Rezeksiyon	29
2.8.2. Perioperatif Kemoterapi	31
2.8.3. Preoperatif Veya Postoperatif Radyoterapi	32
2.8.4. Postoperatif Adjuvan Kemoterapi	32
2.8.5. Perioperatif Tedavinin Gelecek Perspektifleri	33

2.8.6. İleri Evre Mide Kanseri İlk Sıra Tedavisinde Biyolojik Ajanlar:	
Trastuzumab	34
2.8.7. İleri Evre Mide Kanserinde Anti-Anjiogenik Tedavi ve İmmünoterapi....	34
2.8.8. Mide Kanseri Tedavisinde Zorluklar ve Yeni Hedefler.....	35
2.8.9. Mide Kanserinde Cerrahi Tedavi	36
2.8.9.1. Preoperatif Hazırlık.....	36
2.8.9.2. Cerrahi Rezeksiyon Sınırları	36
2.8.9.3. Gastrektomi Tipinin Belirlenmesi.....	37
2.8.9.4. Lenfadenektomi; “D” Seviyelerinin Tanımlanması.....	39
2.8.9.5. Minimal İnvaziv Cerrahi - Laparoskopik Cerrahi.....	41
3. GEREÇ ve YÖNTEM	43
3.1. Çalışma Tasarımı	43
3.2. Prosedür.....	45
3.3. İstatistiksel Analiz	47
4. BULGULAR.....	48
5. TARTIŞMA.....	58
6. SONUÇ	61
KAYNAKLAR	62
EKLER	75
8.1 Etik Kurul Karar Formu	75

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin her aşamasında emeğini ve tecrübelerini esirgemeyen, sabırla yol gösteren çok kıymetli hocam Doç. Dr. Alper SÖZÜTEK 'e,

Cerrahi eğitimim boyunca bilgi ve birikimime katkıda bulunan saygıdeğer hocalarım Op. Dr. Safa ÖNEL, Prof. Dr. Oktay İRKÖRÜCÜ, Prof. Dr. Koray DAŞ, Prof. Dr. Süleyman ÇETİNKÜNAR, Doç. Dr. Enver REYHAN, Doç. Dr. Ahmet ŞEKER, Doç. Dr. Edip AKPINAR, Dr. Öğr. Üy. Adnan KUVVETLİ, Dr. Öğr. Üy. Nazmi ÖZER ve başasistanlarım Op. Dr. Sefa ÖZYAZICI, Op. Dr. Ümit TURAN' a

Yoğun eğitim sürecimde hep beraber olduğum asistan arkadaşlarıma, çalışmaktan mutluluk ve gurur duyduğum tüm genel cerrahi ailesine,

Öğrencilik ve tüm meslek hayatım boyunca sabırla, sevgiyle, her zaman desteğini hissettiğim biricik eşime, hayatımın neşe kaynağı olan kızım ve oğluma,

Bugünlere gelmemde bütün zorlukları göğüsleyen annem, rahmetli babam ve abime,

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr.Ahmet Barış DİRİM

KISALTMALAR

AJCC	: Amerika Birleşik Kanser Komitesi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CIN	: Kromozomal İnstabil
ctDNA	: Hücreden bağımsız tümör DNA'sı
DG	: Distal Gastrektomi
EBV	: Epstein Barr Virüs
ECF	: Epirubisin Sisplatin Fluorourasil
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
ECX	: Epirubisin Sisplatin Kapesitabin
EMR	: Endoskopik Mukozal Rezeksiyon
ESD	: Endoskopik Submukozal Diseksiyon
EUS	: Endoskopik Ultrasonografi
FLOT	: Fluorasil Lökoverin Oksaliplatin Taksan (Dosetaksel)
FISH	: Floresan İn Situ Hibridizasyon
GÖRH	: Gastroözefageal Relü Hastalığı
HDGC	: Herediter Diffüz tip Mide Kanseri
HP	: Helikobakter Pylori
IHC	: İmmünohistokimya
IMV	: İnferior Mezenterik Ven
MSI	: Mikrosatellit İnstabil
MSS	: Mikrosatellit Stabil
NAKT	: Neoadjuvan Kemoterapi
PET-CT	: Pozitron Emisyon Tomografisi
SMV	: Superior Mezenterik Ven
UICC	: Uluslararası Kanser Kontrol Komitesi
USG	: Ultrasonografi
TG	: Total Gastrektomi

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo No:

Sayfa No:

Tablo 1. LAUREN Sınıflaması özellikleri	18
Tablo 2. TNM evrelemesi UICC/ AJCC 8.edisyon.....	25
Tablo 3. Mide kanseri klinik prognostik evreleme sistemi AJCC 8.edisyon	26
Tablo 4. Hedef tedavi hasta popülasyonu temel verileri	49
Tablo 5. Cerrahi ve Patolojik sonuçlar	51
Tablo 6. Tümörün midede ki anatomik lokasyonu ile klinik ve patolojik evreler arasında ilişki düzeyi ..	52
Tablo 7. Tümörün anatomik lokasyonu ile Becker, Lauren, C-erb B2 karşılaştırması	53
Tablo 8. Tümörün histolojik tipi ile C-erb-B2 ve Cerrahi rezeksiyon sınır değerlendirmesi arası ilişki	54
Tablo 9. Peroperatif cerrahi komplikasyonlar	54
Tablo 10. Modifiye Clavien Dindo cerrahi komplikasyon sınıflaması	55
Tablo 11. Re-operasyon nedenleri	55

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Şekil 1.	Mide kanseri görülme sıklığı.....3
Şekil 2.	Gelişen midenin pozisyon değişiklikleri.....5
Şekil 3.	Midenin karın içinde yerleşimi ve komşulukları.....6
Şekil 4.	Midenin anatomik bölgeleri7
Şekil 5.	Mide arteryal sistem8
Şekil 6.	Midenin venöz drenajı8
Şekil 7.	Perigastrik Lenf Nodları.....10
Şekil 8.	Perivasküler Lenf Nodu İstasyonları11
Şekil 9.	Midenin Diğer Lenf Nodları12
Şekil 10.	Midenin vagal innervasyonu13
Şekil 11.	Mide duvarının katmanları14
Şekil 12.	Erken gastrik kanser patolojik tipleri16
Şekil 13.	Borrmann makroskopik ilerlemiş mide kanseri sınıflaması17
Şekil 14.	Lauren sınıflaması histopatolojik patern17
Şekil 15.	Örtüşen sınıflamaların grafiksel gösterimi20
Şekil 16.	Tümörüçi MSI heterojenitesinin morfolojik ilişkisi ve dijital haritalama21
Şekil 17.	Çok katmanlı immünfloresan boyama yöntemiyle otomatik dijital görüntüleme analiz kombinasyonu22
Şekil 18.	Cerrahi rezeksiyon yapılan mide adenokanserlerinin survival grafiği26
Şekil 19.	BT metastatik lenf nodları27
Şekil 20.	Malign Lenf Nodu EUS görüntüsü28
Şekil 21.	Saline lifting EMR29
Şekil 22.	ESD işaretleme, lifting, insizyon, diseksiyon, rezeksiyon30
Şekil 23.	Perioperatif ve Adjuvan tedavi algoritması31
Şekil 24.	HER2 (C-erbB2) immünhistokimyasal sınıflama34
Şekil 25.	Corpus tümörü, total gastrektomi , intraoperatif görüntü38
Şekil 26.	Total gastrektomi lenf nodu diseksiyonu40
Şekil 27.	Distal gastrektomi lenf nodu diseksiyonu40
Şekil 28.	Mide kanseri güncel tedavi algoritması - Batı ve Doğu sentezi42
Şekil 29.	NCCN mide kanseri kılavuzu - 2.2021 versiyon tedavi algoritması42
Şekil 30.	Çalışma Profili44
Şekil 31.	Genel sağkalım (Kaplan-Meier).....56
Şekil 32.	Hastalıklı sağkalım (Kaplan-Meier).....56

ÖZET

Lokal ileri mide kanseri nedeniyle perioperatif FLOT rejimi kemoterapi alan hastalarımızın cerrahi sonuçlarının analizi

Amaç: Rezektabl lokal ileri mide kanseri hastalarında (LARGC) perioperatif FLOT (fluorourasil, lökoverin, oksaliptatin, doksataksel) rejiminin cerrahi ve onkolojik sonuçlar üzerine etkisini değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Bu prospektif kohort çalışma 1 Ocak 2016 – 30 Temmuz 2020 tarihleri arasında perioperatif 8 kür FLOT (fluorourasil, lökoverin, oksaliptatin, doksataksel) kemoterapisi alıp küratif gastrektomi geçiren ardışık 103 lokal ileri rezektabl mide kanseri hastasının (T2 ve/veya üzeri N herhangi) verilerini içermektedir. Demografik veriler, görüntüleme çalışmaları, cerrahi özellikler (operasyon tipi, yatış süresi, komplikasyonlar), lokalizasyon veya histotipe bağlı klinik/patolojik cevap değerlendirildi. Tümör regresyonu Becker sınıflamasına göre kaydedildi. Sağkalım oranları Kaplan-Meier metoduyla analiz edildi.

Bulgular: 103 hastanın 74'ü (%72) erkek, 29'u (28%) bayan, ortalama yaşı $60,7 \pm 14,2$ yılı. Lauren sınıflaması tümörün histolojik tipleri 49(47,5%) intestinal, 45(43,6%) diffüz ve 9(8,9%) mikst tipti. Mide yerleşimi antrum, korpus, kardiasırasıyla 35(34%), 40(39%) ve 28(27%) idi. İlk klinik evrelemede 8(8%), 87(84%) ve 8(8%) hasta sırasıyla evre 1,2 ve 3'tü. Preoperatif FLOT kemoterapisi tümör çapında anlamlı küçülme sağlamıştı ($p=0.001$). İntestinal histolojide tümör regresyon derecesi (TRG1) diffüz tipten daha fazlaydı. 2 yıllık takipte intestinal histolojik tipe sahip tümörlerin sağkalımı anlamlı derecede yüksekti ($p=0.03$). Postoperatif 30 günlük ve 90 günlük takipte mortalite sırasıyla 1,94% ve 3,88%, idi. Medyan hastalıksız sağkalım (DFS) ve genel sağkalım (OAS) sırasıyla 27 ve 29 ay idi.

Sonuç: Preoperatif FLOT tedavisi tümör çapında belirgin gerileme sağlayıp küratif cerrahi rezeksiyonu kolaylaştırırken, uzun dönem onkolojik sonuçlar üzerine etkisi sorgulanmalıdır. Özellikle taşlı yüzük komponentli diffüz histotip tümörlerde FLOT rejiminin etkisi sınırlıdır. Lokal ileri rezektabl mide kanserlerinin bu subtiplerinde tatmin edici uzun dönem onkolojik sonuçlar elde edebilmek için yeni moleküler tedavilerin geliştirilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Rezektabl mide kanseri, Neoadjuvan kemoterapi, FLOT rejimi

ABSTRACT

Surgical outcomes of the patients undergoing perioperative FLOT regimen for locally advanced gastric cancer: A prospective cohort results of a referral surgical center

Objective: To assess whether perioperative FLOT (fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, docetaxel) chemotherapy has a favorable effect on the surgical and oncologic outcomes of the patients with locally advanced resectable gastric cancer (LARGC).

Material-Method: This prospective cohort study included 103 consecutive LARGC patients (T2 or higher/Nx) who underwent curative gastric resection followed by receiving perioperative 8 cycles of FLOT between October 1, 2016, and July 30, 2020. Their demographic factors, imaging studies, surgical records (type of operation, length of stay, complications), clinical/pathologic tumor response according to the localization and histotype of the tumor and follow-up results were assessed. Tumor regression were assessed by Becker grading system. Survival rates were analyzed by Kaplan-Meier method.

Results: A total of 103 patients including 74(72%) male and 29(28%) female patients with a median age of $60,7 \pm 14,2$ years were enrolled. Lauren subtypes of the tumors were 49(47,5%) intestinal, 45(43,6%) diffuse and 9(8,9%) mixed, and localized at antrum, corpus, and cardia in 35(34%), 40(39%) and 28(27%) patients; respectively. The initial clinical stage of 8(8%), 87(84%) and 8(8%) patients was stage 1, 2 and 3; respectively. Preoperative FLOT administration significantly decreased the tumor size ($p=0.001$). Tumor regression grade (TRG 1) were higher in patients with intestinal histotypes than the patients with diffuse histotypes. However 2 year survival was significantly high in patients with intestinal histotypes ($p=0.03$). Postoperative 30-days and 90-days overall mortality were 1,94% and 3,88%, respectively. Median disease free survival (DFS) and overall survival (OAS) were 27 and 29 months; respectively.

Conclusion: Despite preoperative FLOT administration provides significant tumor down-sizing thus facilitating the curative surgical resection, its effect on long-term oncologic outcomes is questionable. Its interaction with tumors including diffuse histotypes, particularly including signet ring cells, seems to be limited even though promising survival results were reported with FLOT regimen. Novel molecular based treatment modalities that directly target these subtypes should be investigated to achieve more satisfactory long-term oncologic outcomes in the treatment of LARGC.

Key Words: Locally advanced resectable gastric cancer, Neoadjuvant chemotherapy, FLOT regimen

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Mide kanseri dünyada en sık görülen 5. Kanser olmakla birlikte kansere bağlı ölümler içinde 3.sırada yer almaktadır (1). Mide kanseri insidansı giderek düşmekteyken genel sağkalım süresi artmaktadır (2). Kardiya kaynaklı olmayan kanser yerleşim bölgelerinde diyet ve helicobakter pylori (HP) enfeksiyonu tedavi değişikliklerine bağlı olduğu düşünülen, kanser görülme sıklığında azalma mevcuttur (3,4). Kardiya yerleşimli kanserler ise obezite, epstein barr virüsü (EBV) ve gastroözefageal reflü (GÖRH) hastalığıyla ilişkili olarak artmaktadır (5). Son çalışmalar göstermektedir ki 40-84 yaş aralığında mide kanseri görülme sıklığı azalmaktayken, gençlerde (özellikle esmer erkekler) görülme sıklığı artmaktadır (4). Genç popülasyonda daha agresif histolojik faktörler (kötü diferansiasyon, taşlı yüzük hücreli komponent, diffüz tip, linitis plastika) görülmekte ve sonuç olarak tanı anında daha ileri lenf nodu metastatik tutulumla karşımıza çıkabilmektedir (6,7).

Erken evre mide kanserinde klinik olarak iyi evrelenmiş hasta grubunda endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR) veya submukozal diseksiyon (ESD), cerrahi rezeksiyon uygulanabilir (8-10).

Lokal ileri mide kanseri hasta grubu ise kombine tedavi rejimlerinden fayda görmektedir. Onkolojik prensiplerle rezektabl olan hastalarda negatif cerrahi sınırla tam lenfadenektomi yapılması uzun dönem sağkalımda hayati önem arz etmektedir. Peroperatif kemoterapi standart güncel tedavi yaklaşımıdır. FLOT (5-fluorourasil, lökoverin, oksaliptatin, dosetaksel) rejimi komplet patolojik yanıt oluşturma ve sağkalımı uzatan sonuçlarıyla üstünlüğünü kanıtlamış tavsiye edilen kemoterapi (KT) rejimidir (11).

Neoadjuvan kemoterapinin (NAKT) adjuvana üstünlükleri mevcuttur. İlk olarak NAKT'nin birçok çalışmada postoperatif KT'den daha iyi tolere edildiği saptanmıştır (12,13). İkincil olarak tümöre giden kan akımı cerrahi rezeksiyonla engellenmediği için mikrometastazlar daha erken dönemde tedavi edilebilir (14). Down-staging veya tümörün küçülmesi daha yüksek R0 rezeksiyon oranları elde edilmesini sağlamak ve preoperatif tedaviye verilen cevabın değerlendirilmesiyle kişiye özel postoperatif tedavi planlaması oluşturulabilmektedir (15).

Yaptığımız literatür ve kayıtlı tez taramalarında Türkiye’de peroperatif FLOT NAKT rejimi uygulanıp cerrahi sonrası alınan sonuca etkisini yeteri kadar sunan çalışma saptayamadık. Çalışmaların yoğunluklu olarak Batı (Avrupa, Amerika) ve Doğu-Asya (Çin, Japon, Kore) toplumları kaynaklı olduğu görülmektedir.

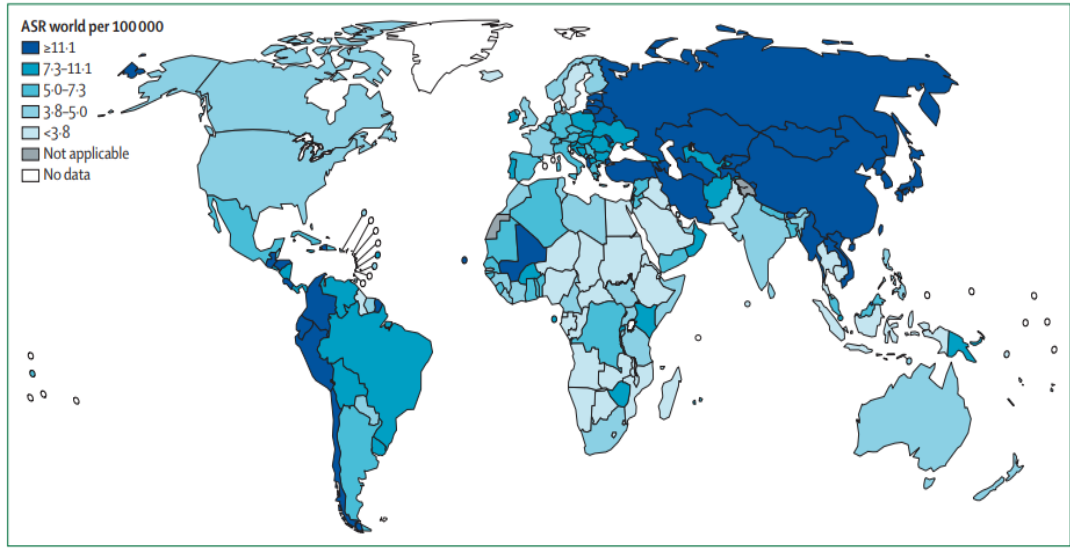
Çalışmamızda lokal ileri mide kanseri nedeniyle merkezimizde FLOT rejimiyle peroperatif kemoterapi alıp, cerrahi rezeksiyon uygulanan hastaların erken ve uzun dönem cerrahi sonuçlarını vermeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mide Kanseri Epidemiyolojisi Ve Risk Faktörleri

Mide kanseri Dünya çapında önemli bir hastalıktır, en sık tanı konulan 5.kanser olmakla birlikte kansere bağlı ölümlerde 3.sırada yer almaktadır (1). Erkeklerde kadınlardan 2 kat sık görülür (1). Dünya üzerinde mide kanseri görülme sıklığı dağılımı (Şekil 1).



Şekil 1. Mide kanseri görülme sıklığı (Erkek ve Kadınlarda yaş standardize edilmiş olarak) Data from GLOBOCAN 2018, reproduced from reference 2

Geçtiğimiz yüzyılda bu kanserin görülme ve ölüm sıklığında azalma izlendi. Buna rağmen, birçok ülkede azalma eğilimi devam etse de gelecekte yaşlanan nüfusun artışına bağlı olarak daha çok mide kanser vakası görülmesi beklenmektedir. Ekonomik gelişmelere bağlı yaşam koşullarında iyileşmelerin olması mide kanseri ana etkeni olan HP prevalansını azaltmıştır (16). Japonya ve Kore gibi yüksek insidans bölgelerinde tarama programları mide kanserine bağlı ölümleri önemli oranda azaltmıştır (17-19). Yüksek gelire sahip ülkelerdeki genç nüfusta mide kanseri görülme sıklığında artış gözlenmekte olup bu durum bize hastalığın epidemiyolojisi ve risk faktörlerinde değişiklik olduğunu göstermektedir. Meydana gelen bu değişiklikleri anlayabilmek gelecekte mide kanserini daha da kontrol altına alabilmemizi sağlayarak klinik pratiğimizi güçlendirecektir (20).

HP enfeksiyonu non-kardiya mide kanserleri için en iyi tanımlanmış risk faktörüdür. Gastrik mukozanın kronik enfeksiyonu adım adım atrofik gastrit ve intestinal metaplazi gelişmesine neden olur (21). HP enfeksiyonu taşıyan nüfusun büyük çoğunluğu asemptomatik kalır. HP ilişkili oluşan mide kanseri bakteriyel virölans, konağın genetik polimorfizmi ve çevresel etkenlere bağlıdır. Çoğu HP suşları cytotoxin-associated gene A (CagA) patojenite adacığına sahiptir. CagA proteini hücrel sinyal proteinlerinin ekspresyonunu etkileyen bir onkogendir (22,23). HP tedavisi gastrik kansere dönüşüm riskini azaltır, ancak azalan riskin derecesi eradikasyon esnasında mevcut gelişmiş olan hasarın büyüklüğüne bağlıdır. HP haricinde non-kardiya mide kanserleri için risk faktörleri ileri yaş, düşük sosyoekonomik düzey, sigara alkol tüketimi, ailesel predispozisyon, geçirilmiş mide cerrahisi, pernisiyöz anemi, yüksek riskli popülasyon içinde yaşıyor olmaktır (24-26). Tuzlu yemek alımı HP enfeksiyonu riskini arttırabilmekte ve aynı zamanda sinerjik olarak mide kanseri gelişimini destekleyebilmektedir. Bu sebeple, daha az tuz ve tuzlu yemek içeren diyet değişiklikleri yapmak önleyici çözümlerden birisi olabilir. Diğer de sebze ve meyve alımını arttırmaktır (27). Kardiya yerleşimli kanserler ise obezite, EBV ve GÖRH hastalığıyla ilişkili bulunmuştur (5).

2.2. Mide Kanser Genetiği

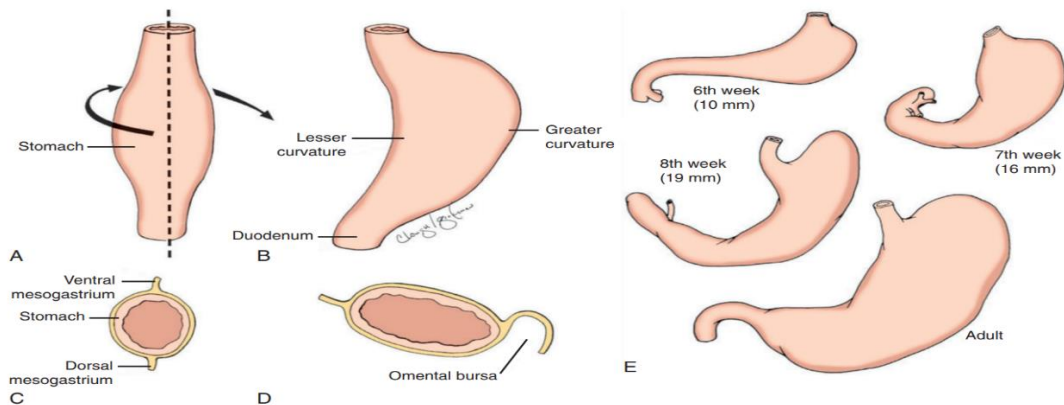
Mide kanser vakalarının yaklaşık %10'u ailesel geçiş gösterir ve mide kanserli hastaların %1-3 kadarı germline (üreme hücresi-sperm veya ovum) kaynaklı mutasyona sahiptir (28). Mide kanserinin herediter formları üç alt gruba ayrılabilir (28-30). Herediter diffüz tip (Otozomal Dominant geçiş (OD)), ailesel intestinal tip (OD), midenin proksimal polipozisiyle birlikte olan gastrik adenokarsinom görülen tip (OD).

Herediter diffüz tip mide kanseri (HDGC) hastalarının %30-40 kadarı E-cadherin kodlayan CDH1 geninde mutasyon taşırlar. Patojenik mutasyon saptanan hastalara profilaktik gastrektomi önerilmektedir (31). Bir kısım HDGC tiplerinde E-catenin kodlayan CTNNA1 germline mutasyonu mevcuttur (32). HDGC için potansiyel diğer aday genler PALB2, İnsülin reseptör, F-box Protein 24 (FBXO24) ,DOT1-like histone H3K79 metiltransferaz (DOT1-L) (33,34). Ancak, HDGC hastalarının yaklaşık %70'inde halen altta yatan genetik değişiklikler aydınlatılamamıştır. Midenin proksimal polipozisiyle birlikte olan gastrik adenokarsinom görülen tipin APC promoter 1B

geninde nokta mutasyonlarıyla ilgili olduğu gösterilmiştir (35). Dahası mide kanseri diğer hereditör hastalıklarla birlikte daha sık birlikte görülür, mesela ailesel adenomatöz polipozis (APC), Lynch sendromu (MLH1, MLH2, PMS2, MSH6), Cowden sendromu (PTEN), Juvenil polipozis (SMAD4), Li-Fraumeni sendromu (TP53), Peutz-Jeghers sendromu (STK11) (36).

2.3. Mide Embriyolojik Gelişimi

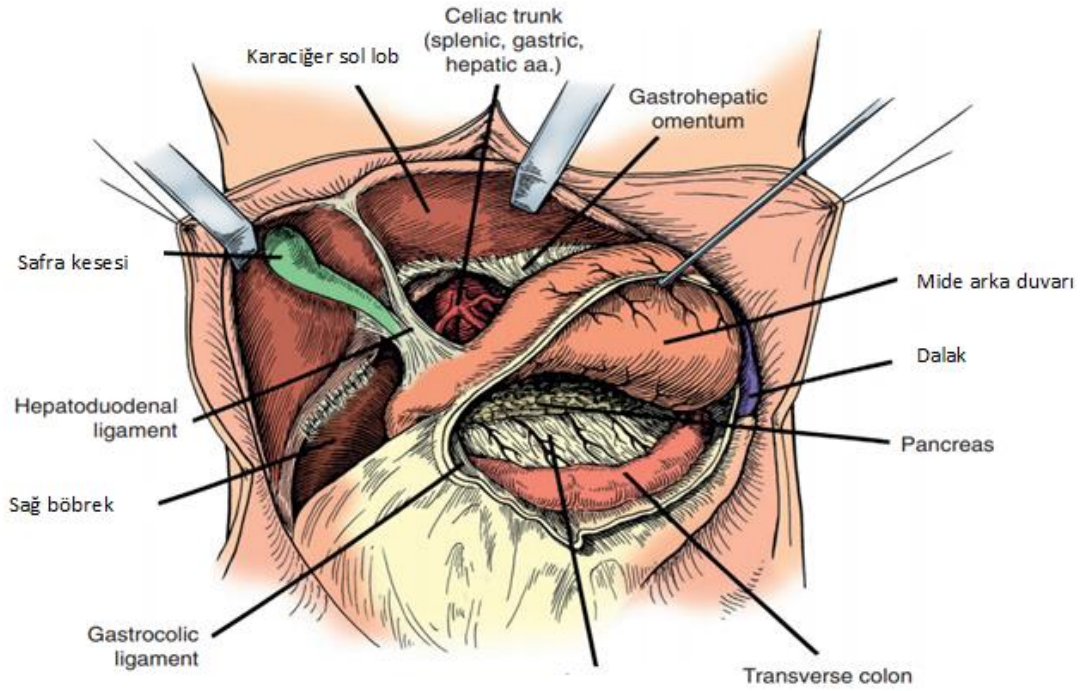
Mide embriyonik endodermden meydana gelir, özefagus ve duodenumun ilk kısmıyla birlikte foregut (ön barsağın) bir kısmından oluşum gösterir. Gebeliğin 4.haftasında primitif mideyle birlikte kranio-kaudal tüp şeklini almış foregut ve kaudal kısmı oluşturan duodenum 1.kısmı ortaya çıkar. Ventral ve Dorsal mezogastrium mideye ön ve arkadan tutunarak peritoneal kavitede askıda tutarlar. Mide duvarının dorsal kısmı ventral kısmından daha hızlı geliştiği için büyük ve küçük kurvaturalar oluşur (37). Yaklaşık 7. ve 8. haftalarda, foregut geliştikçe uzun aksı üzerinde saat yönünde 90 derece dönerek ventral mezogastrium midenin sağına ve dorsal mezogastrium midenin soluna konumlanır (Şekil 2). Ventral mezogastrium gastrohepatik ve hepatoduodenal ligamanı da oluşturan omentum minusu meydana getirir. Dorsal mezogastrium ise gastrofrenik, gastrosplenik ve gastrokolik ligamanları oluşturan omentum majusa dönüşür.



Şekil 2. Gelişen midenin pozisyon değişiklikleri. (A ve B) Longitudinal aksı üzerinde rotasyon yapan midenin önden görünüşü. (C ve D) Peritoneal askılarının transverse kesiti. (E) Çeşitli prenatal evrelerdeki ve yetişkin mide şekli. (Sadler TW. Langman's Medical Embryology. 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1985. In Skandalakis LJ, et al. Stomach. In: Skandalakis JE, et al, eds. Skandalakis' Surgical Anatomy. New York: McGraw-Hill; 2004 [Chapter 15]).

2.4. Mide Anatomisi

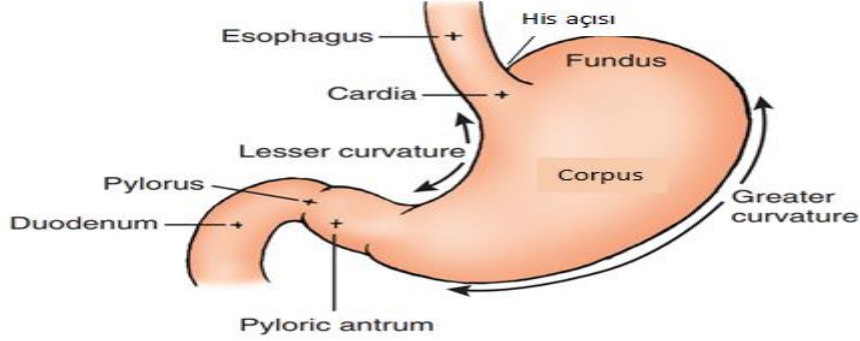
Mide genişlemiş silindirik J-şeklini almış, karın içinde 1.lomber vertebra seviyesinde epigastrik ve sol hipokondriyal bölgede yerleşmiş bir organdır (Şekil 3). Anterior yüzü sol hemidiyafram, karaciğerin sol ve bir kısım sağ lobu, karın ön duvarının parietal kısmıyla sınırlanmıştır. Posterior kısmı, pankreas (boyun, gövde ve kuyruk), sol böbrek ve adrenal bez ile komşuluk yapar. Dalak midenin posterolateralinde, Transverse kolon inferiorunda yer almaktadır. Çevresindeki organlarla ligamantöz bağlantıları vardır: gastrophrenik (diaphragm), hepatogastrik veya küçük omentum (karaciğer), gastrosplenik veya gastrolial (dalak), gastrokolik (transverse colon).



Şekil 3. Midenin karın içinde yerleşimi ve komşulukları

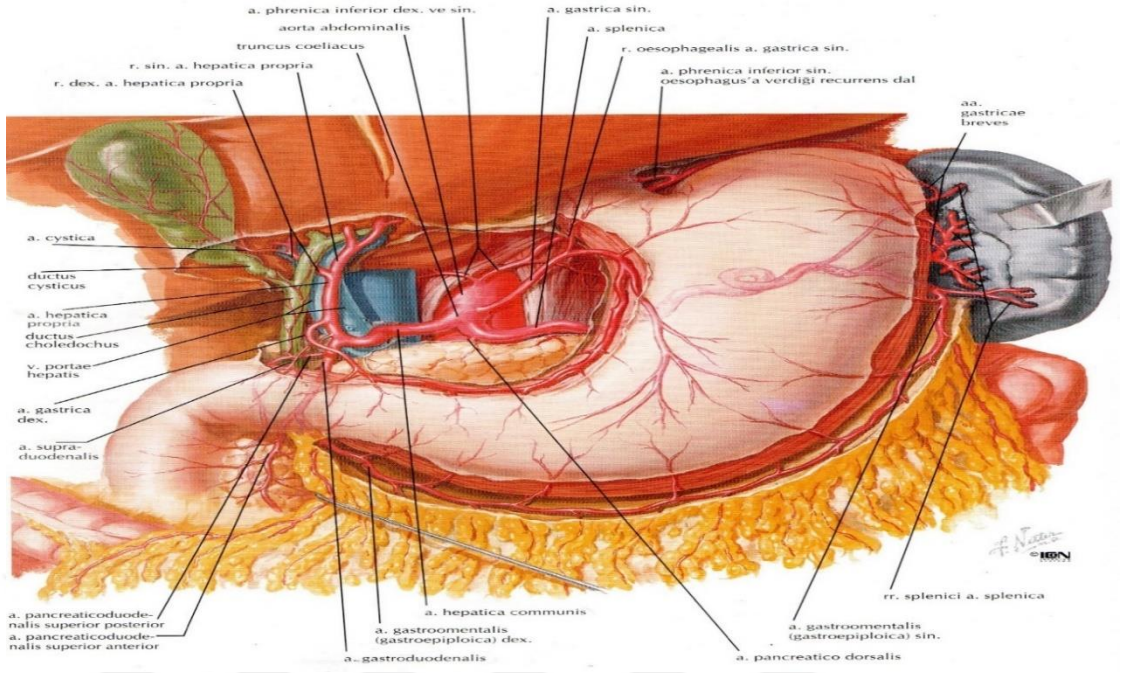
Özefagus ile duodenum arasında yer alan mide sırasıyla; kardiya, fundus, korpus, antrum ve pilor adını alan beş bölgeye ayrılır (Şekil 4). Kardiya; özefagus ile midenin birleşme yeridir. Özefagusun sol kenarı ile fundus arasındaki bölüm his açısını oluşturur. Fundus; kardiyanın solu ve üst kısmında kalan midenin en üst kısmıdır. Korpus; fundus ile incisura angularisten (midenin 1/3 alt ve orta kısmının birleştiği çentik) geçen yatay hat arasında kalan bölgedir. Bu yatay hat ile pilor arasında kalan

bölüm antrumdur. Mideden duodenuma geçiş bölgesi ise palpe edilebilen kalınlaşmış düz kas tabakası olan pilorik sfinkterdir.



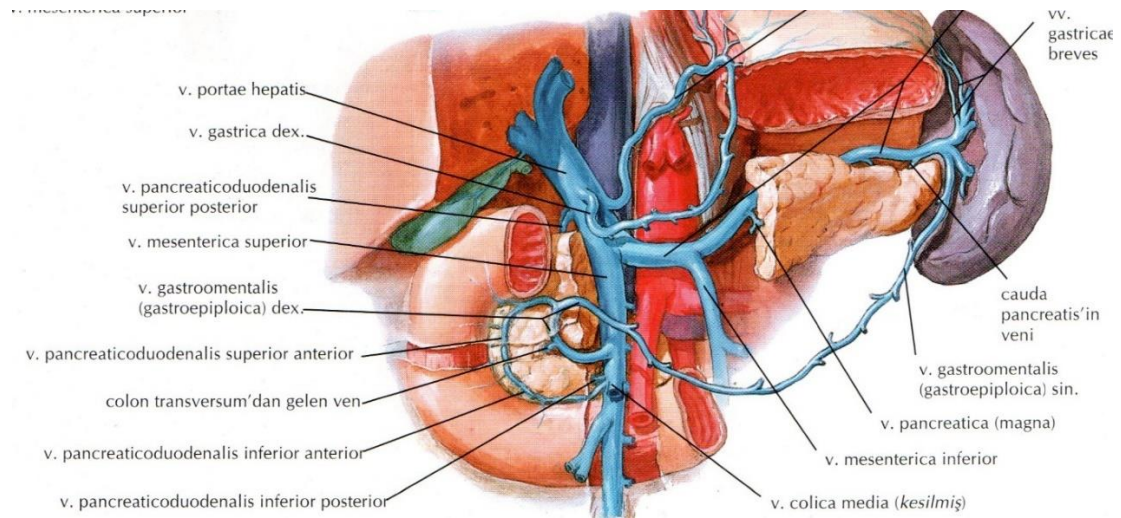
Şekil 4. Midenin anatomik bölgeleri

Midenin arteryal sistemi çölyak trunkus kaynaklı iyi gelişmiş anastomoz ağına sahiptir (Şekil 5). Bu güçlü kan akım desteği mideyi iskemiden korur ve mide kanamalarının kontrol edilmesine imkan verir. Sol gastrik arter çölyak trunkustan direkt çıkar ve küçük kurvatur boyunca ilerleyerek distalde sıklıkla common hepatik arterin dalı olan sağ gastrik arterle anastomoz yapar. Common hepatik arterin dalı olan gastroduodenal arter büyük kurvaturu sağ gastroepiploik (gastro-omental) arter aracılığıyla besler. Sol gastroepiploik arter splenik arterden dallanır ve sağ gastroepiploikle anastomoz yapmadan önce büyük kurvaturun proksimalini kanlandırır. Kısa gastrik arterler dalağın hilusundan dallanarak midenin fundus ve proksimal kısmını besler.



Şekil 5. Mide arteryal sistem (Netter anatomi atlası, 2.basım, şekil 282)

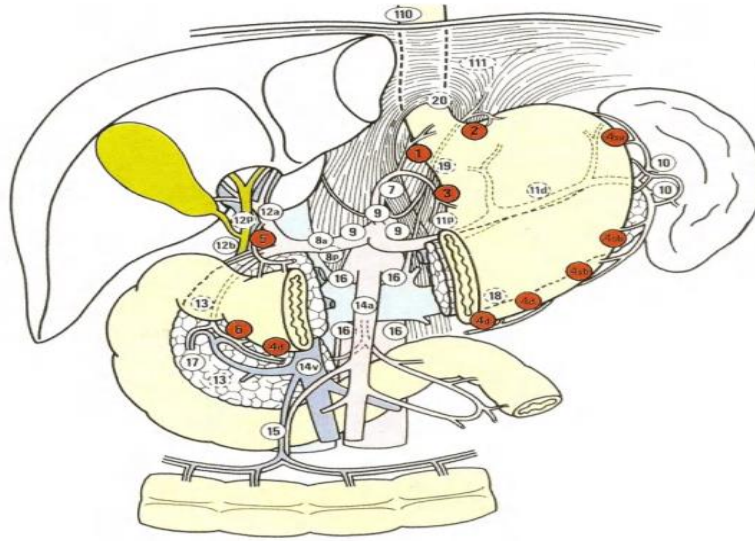
Midenin venöz drenajı arteryel dolaşıma paralel seyrederek Portal vene olur (Şekil 6). Sağ gastrik ven ve sol gastrik ven (koroner ven) küçük kurvaturda seyrederek direkt portal vene drene olurlar. Büyük kurvatur superior mezenterik vene (SMV) drene olan sağ gastroepiploik ven ve splenik vene boşalan sol gastroepiploik ven tarafından drene edilir. Splenik ven kısa gastrik venleri ve inferior mezenterik veni (İMV) drene ederek SMV ile birleşir, Portal veni oluşturur.



Şekil 6. Midenin venöz drenajı (Netter anatomi atlası, 2.basım, şekil 290)

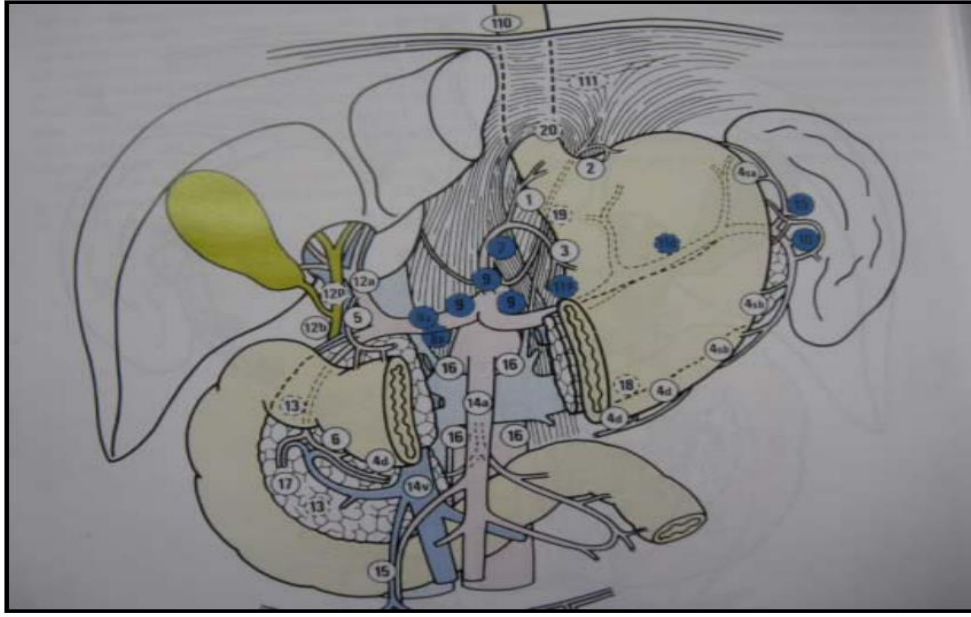
Midenin lenfatik drenajı da arteryal ve venöz akımı gibi çeşitlidir ve mide kanseri birçok lenf noduna yayılım yapabilir. Kardiya ve proksimal küçük kurvaturu drene eden lenfatik akım sol gastrik arter ve gastroözefageal bileşkeye yakın olan süperior lenf nodlarına dökülür. Küçük kurvaturun distal kısmı suprapilorik lenf nodu grubuna drene olur. Splenik hilusun yakınındaki pankreatikosplenik lenf nodları fundus ve proksimal büyük kurvaturu drene ederken, büyük kurvaturun distali, antrum, ve pilor subpylorik lenf nodlarına drene olur. En sonunda lenfatik akım çölyak aks lenf nodu havuzuna drene olur , burdan da sisterna şili ve duktus torasikusa drene olur.

Perigastrik lenf bezleri N1 grubu olarak adlandırılmaktadır. Bunlar Japon literatürüne göre 1 'den 6'ya kadar olan lenf bezi gruplarıdır. Sağ parakardiyal lenf bezleri (1): Kardiyanın sağ tarafındaki lenf bezleridir. Sol gastrik arterin kardiyoözofagiyal dalının çıkış yerinden özofagiya kadar olan bölgede bulunurlar. Sol parakardiyal lenf bezleri (2) : Kardiyanın sol tarafında bulunan ve inferiyor frenik arterin kardiyoözofagiyal dalı etrafında yerleşen lenf bezleridir. Küçük kurvatur lenf bezleri (3): Küçük kurvaturda bulunan, sol gastrik arterin mideye giden dalları ile sağ gastrik arterin mideye giden dalları çevresindeki lenf bezleridir. Büyük kurvatur lenf bezleri (4): Kısa gastrik damarlar, sol ve sağ gastroepiploik arterin pilorik dalının distalinde kalan bölgede yerleşik lenf bezleridir. Suprapilorik lenf bezleri (5): Sağ gastrik arterin kökündeki lenf bezleridir. İnfrapilorik lenf bezleri (6): Pilonun büyük kurvatur tarafında sağ gastroepiploik arterin kökündeki ve pilorik dalı çevresindeki lenf bezleridir (Şekil 7).



Şekil 7. Perigastrik Lenf Nodları (Mide kanseri ve Cerrahi Tedavisi: Dr.Mehmet Mihmanlı)

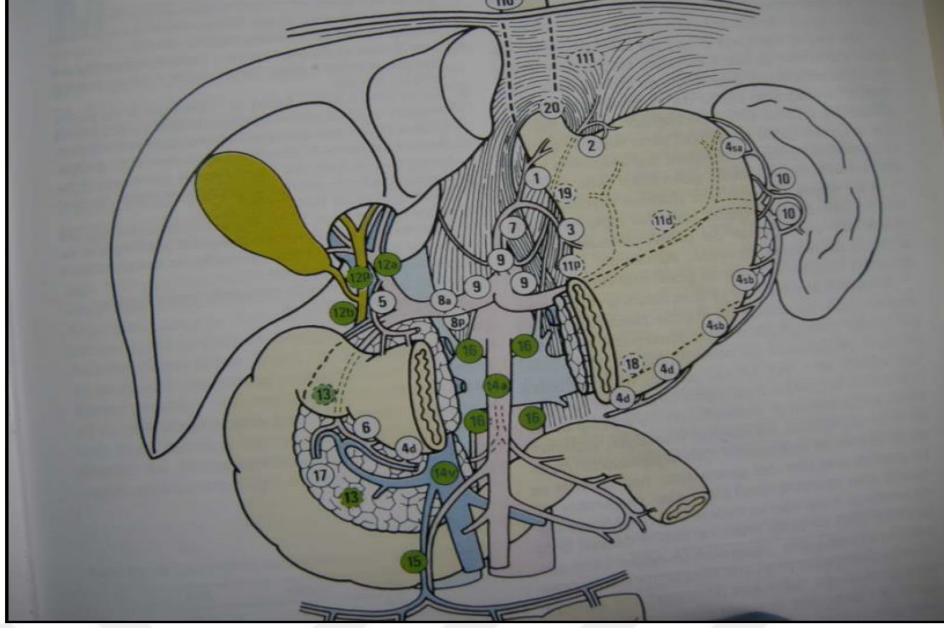
Perivasküler lenf bezleri N2 grubu lenf bezleri olarak adlandırılmaktadır. Bunlar 7'den 11'e kadar olan lenf bezi gruplarıdır. Sol gastrik arter lenf bezleri (7): Sol gastrik arterin kökü ile kardiyoözofagiyal ve distal dallarını verdiği çatallaanma yeri arasında olan lenf bezleridir. Hepatik arter lenf bezleri (8): Ana hepatik arterin çıkış yeri ile gastroduodenal dalını verdiği yer arasında kalan lenf bezleridir. Çölyak lenf bezleri (9): Çölyak trunkusun üzerindeki tüm lenf bezleridir. Splenik hilus lenf bezleri (10): Dalak hilusundaki lenf bezleridir. Splenik arter lenf bezleri (11): Splenik arter çevresindeki lenf bezleridir. Pankreas kuyruğunun sonuna kadar olan lenf bezleri bu gruba dahildir (Şekil 8).



Şekil 8. Perivasküler Lenf Nodu İstasyonları (Mide kanseri ve Cerrahi Tedavisi: Dr.Mehmet Mihmanlı)

Midenin diğer lenf bezleri perivasküler lenf bezlerinden daha ilerdeki lenf bezleridir. 12, 13, 14, 15 ve 16 no'lu lenf bezlerini kapsar. Hepatoduodenal ligament lenf bezleri (12):Hepatoduodenal ligament içinde bulunan lenf bezleridir. Retropankreatik lenf bezleri (13): Pankreas başının arka yüzünde, üst ve alt pankreatikoduodenal arterler çevresindeki lenf bezleridir. Mezenterik kök lenf bezleri (14) : Mezenterik ven çevresindeki ve superiyor mezenterik arter kökü çevresindeki lenf bezleridir. Orta kolik arter lenf bezleri (15) : Transvers mezokolon içindeki lenf bezleridir. Bu lenf bezlerini çıkarmak için transvers kolon rezeksiyonu gerekir. Paraaortik lenf bezleri (16): Paraaortik lenf bezleri abdominal aortun çevresinde ve yukarıda aortik hiyatus, sağ tarafta vena kava, sol tarafta spermatik (ovariyen) ven ve en altta aortik bifürkasyon arasında kalan bölgede yerleşik lenf bezleridir (Şekil 9).

Mide sempatik ve parasempatik sistemden inerve olurken aynı zamanda enterik sinir sisteminin afferent lifleriyle splanknik sinirler aracılığıyla sempatik, vagus aracılığıyla da parasempatik uyarı sağlar. Enterik sinir sistemi otonom sinir sisteminin 3.dalı olarak değerlendirilir (diğer ikisi sempatik ve parasempatik sistemlerdir) ve spinal kord kadar çok nöron barındırdığı ve otonom çalıştığı anlaşılmıştır (38).

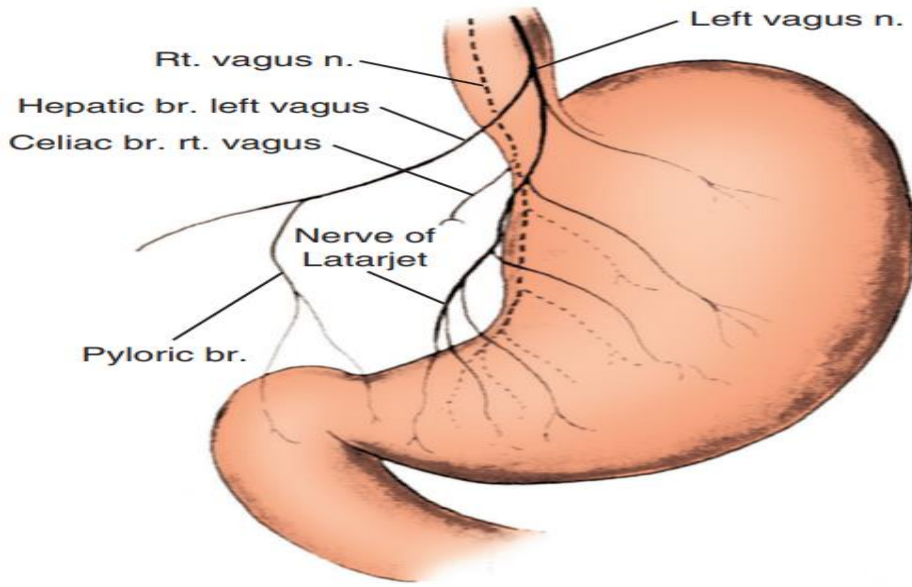


Şekil 9. Midenin Diğer Lenf Nodları (Mide kanseri ve Cerrahi Tedavisi: Dr.Mehmet Mihmanlı)

Presinaptik efferent parasempatik nöronlar dorsal motor çekirdekten köken alarak sol ve sağ n.vagusta ilerler, özefageal hiatusun ön ve arka yüzünden abdomene giriş yapar. Bu sinir lifleri midenin sirküler ve longitudinal kas tabakaları arasında yerleşmiş olan myenterik (auerbach) pleksus ve submukozal (meissner) pleksusla sinaps yapar. Mideden köken alan afferent lifler vagusta ilerleyerek beyin sapında tractus solitariusta bulunan çekirdeklerle sinaps yapar (39).

Presinaptik efferent sempatik lifler 8. ve 10. torasik vertebralar çevresinden ilerleyerek çölyak gangliondaki nöronlarla sinaps yapar. Midenin sempatik afferentleri torasik spinal sinirlerin dorsal kök ganglionlarındadır.

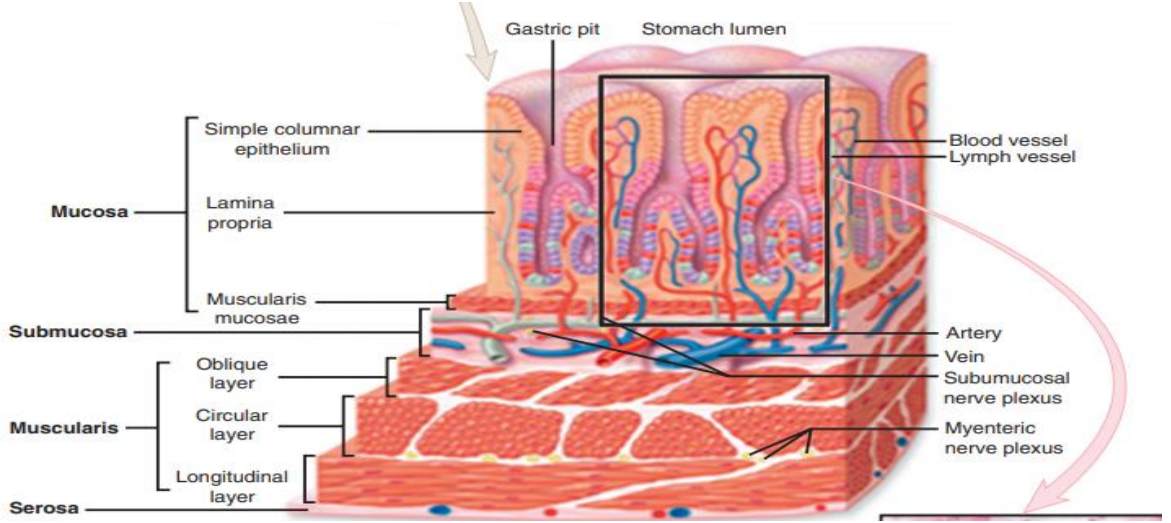
Sol vagus önde, sağ ise posteriorda yer alır. Ön vagus diyafram altında hepatik dal verir, arka vagus ise çölyak dal verir. Sol vagus hepatik dalla karaciğer ve safra kesesini innerve eder. Ayrıca mideyi ve antrumu innerve eden dallar da verir. Karaciğere giden hepatik dalı verdikten sonra küçük kurvatur boyunca ilerler ve Laterjetin anterior siniri olarak adlandırılır. Arka vagus çölyak pleksusa dal verir. Ayrıca fundus , korpus ve midenin diğer yerlerini innerve eder. Arka vagustan nadiren Grassi'nın krimonal siniri çıkabilir. Arka vagusun ilk dalıdır. Özofageal hiatusun üzerinde ortaya çıktığı için kolayca gözden kaçabilir ve rekürren peptik ülsera neden olabilir. Vagusun dallanma sonrası mide korpusuna dallar veren kısmına ise Laterjet siniri denir (Şekil 10).



Şekil 10. Midenin vagal innervasyonu (Menguy R: Surgery of Peptic Ulcer. Philadelphia: Saunders; 1976)

2.5. Mide Histolojisi Ve Fizyolojisi

Mide duvarı yapısı içten dışa doğru; mukoza, submukoza, muskularis propria ve seroza olmak üzere dört tabakaya sahiptir. Mukoza; yüzey ve bez epiteli, ince düz kas liflerinden oluşan muskularis mukoza ve bağ dokusu elemanlarının desteklediği elastik liflerden oluşan lamina propria'dan oluşur. Mide mukozası kolumnar epitel ile kaplıdır. Mukoza kardiya, fundus ve korpus, antral mukozası olmak üzere 3 farklı bölgede değerlendirilir. Kardiyadaki yüzeyel bezler mukus salgırlar. Gıda geçişi sırasında lubrikasyonu sağlarlar. Fundus ve korpusta oksintik bezler de denilen bezlerin içinde mukus salgılayan hücreler, pepsinojen salgılayan esas (zimojenik) hücreler, HCL ve intrinsik faktör salgılayan parietal (oksintik) hücreler ile argentaffin endokrin hücreler bulunur. Antral mukozada ise parietal hücre bulunmaz, mukus hücreleri ve gastrin salgılayan G hücreleri yer alır. Parietal hücreler vücutta en fazla mitokondri bulunduran hücrelerdir (40). Submukoza tabakası kan damarı ve kollajenden en zengin tabakadır. Gastrointestinal sistemde anastomozlarda sağlamlığı belirleyen tabakadır. Muskularis propria, dıştan içe doğru longitudinal, sirküler ve oblik yapısında kas tabakalarından meydana gelir. Ayrıca seroza anastomozlarda gerilme kuvveti verir (Şekil 11).



Şekil 11. Mide duvarının katmanları (Mescher AL. Digestive tract. In: Mescher AL, ed. Junqueira's Basic Histology. 14th ed. New York: McGraw-Hill; 2016.)

Midenin mukozal girintileri mukus salgılayan yüzey epiteli ile kaplanmıştır; bu kaplama gland boyununun içine kadar çeşitli mesafelere kadar uzanmaktadır. Bu mekanizmanın en önemli amacı midenin oto sindirimini engellemektir. Esas ve parietal hücreler en yoğun korpusta bulunur. Parietal hücreler, HCl asit ve intrinsek faktör salgılayan; esas hücrelerde pepsinojen üretirler. Antrumda esas hücre yoktur fakat gastrin salgılayan G hücreleri antrum ve pilorda bulunur. Antral-G hücrelerinin içinde gastrin depolayan granüller vardır. Granüller gastrinin dolaşım sistemine geçmesine yardımcı olurlar. Bu bölgedeki nöroendokrin hücrelerin yarısını G hücreleri oluşturur. Midede aynı zamanda somatostatin salgılayan D hücreleri, serotonin salgılayan enterokramoffin hücreler de bulunur (41).

2.6. Histopatolojik Sınıflama

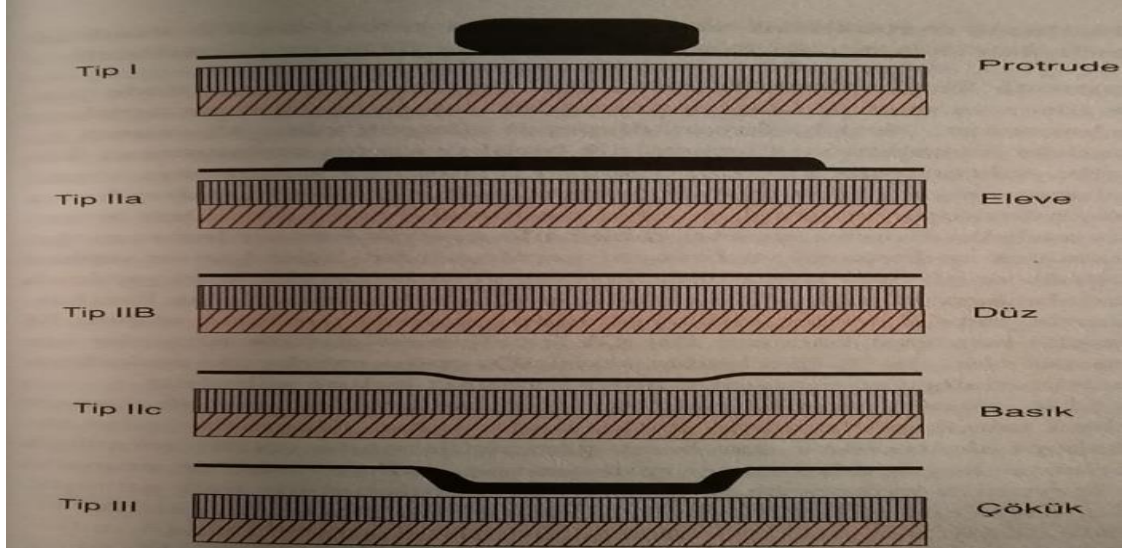
Mide kanserlerinin çoğu atrofik gastrit zemininde gelişir (%95) (42). Gastrik bezlerin, parietal ve şef hücrelerin atrofisi veya kaybolması ile karakterizedir. En sık sebebi HP enfeksiyonudur. Pernisiyöz anemi (otoimmün yıkım) veya safra reflüsü diğer sebeplerdir. İntestinal metaplaziden displazi gelişir ve takibinde kanseröz değişiklikler oluşur. Yüksek dereceli (high grade) yaygın veya multifokal displazi varsa rezeksiyon gerekir.

Mide kanseri için diğer premalign durumlar; adenomatöz ve hiperplastik polipler (maligniteye dönüşme riski yüksek olan adenomatöz poliplerde, polip boyutu 2 cm'den

büyük ise in situ kanser riski %60'ların üzerine çıkmaktadır) (43), parsiyel gastrektomi (benign veya malign neoplazisi olan rezeksiyonlu mide anastomoz hattında mide kanseri gelişme riski %2-8.7 olarak bildirilmiştir)(44,45), menetrier hastalığı (mide yüzey ve foveola epitelinin hiperplazisine bağlı olarak mide pilillerinin dev görünüm kazanması ile oluşan, hipoalbuminemi, hipoklorhidri ve aşırı mukus sekresyonuyla kendini gösteren bir gastropatidir. Hipertrofik gastropatisi olan kişilerde mide kanseri riskinin yaklaşık %10-15 olduğu bildirilmektedir) (46), kronik ülser, remnant midedir.

Erken mide kanseri lenf nodu metastazı olsun yada olmasın mukozayı ve submukozayı tutan (ancak aşmayan) kanserlere verilen isimdir. Erken mide kanserinin her evresinde metastaz gelişebilir. En sık korpusta görülür. Japanese Gastroenterological Endoscopic Society (JGES) bu tanımı 3 bileşene ayırmıştır. Erken mide kanserinin makroskopik görünümü; protrude-tam kabarık (tip-1), süperfisyal (tip 2), çökük (tip3). Tip 2 lezyonlar ise hafif kabarık, düz, hafif çökük olarak alt gruplara ayrılmıştır (Şekil 12) (47,48). Tip 2c en sık rastlanan makroskopik tiptir, düşük oranda lenf nodu metastazı vardır ve yüksek oranda iyi diferansiyedir. Yeterli gastrik rezeksiyon ve lenfadenektomi ile %95 kür sağlanır, küçük intramukozal lezyonların EMR ile tedavi edilebilme şansı vardır (49).

Bu olgularda tanı ile hastalığın ilerlemesi arasındaki ortalama geçmesi beklenen süre yaklaşık 37 aydır ve ilerlemiş hastalık oluşumu için geçmesi beklenen süre ise 8 yıldır (50). 1960 başlarında erken mide kanseri Japonlar tarafından lenf nodu metastazından bağımsız olarak mukoza ve submukoza ile sınırlı karsinom olarak tanımlanmıştır. Bu patolojik sınıflama bu grup hastalarda yüksek kür oranına dayandırılmıştır. Birleşik Devletler'de erken mide kanseri tanısı alan hastaların oranı 1980'lerin ortasında yaklaşık %10-15'e yükselmiştir. Japonya'da agresif tarama sonucunda mide kanserli Japon hastaların %50'den fazlasında erken mide kanseri saptanabilmiştir. Bu nedenle Batılı çalışmalarda tanı alan hastalarda ortalanca yaş 63 iken Japon çalışmalarında bunun 55 yaş olması sürpriz değildir. Erken mide kanserli hastalarda da başvuru belirtileri peptik ülserdeki gibi epigastrik ağrı ve dispepsi veya hiçbir belirti olmamasıdır. Endoskopi erken mide kanserinin tanısında kritik öneme sahiptir. Örneğin, toplanan Batı serilerinde üst gastrointestinal baryumlu inceleme sonucunda erken mide kanserlerinin sadece %22'sine, oysa endoskopi ile %80'ine tanı konulmaktadır (51).

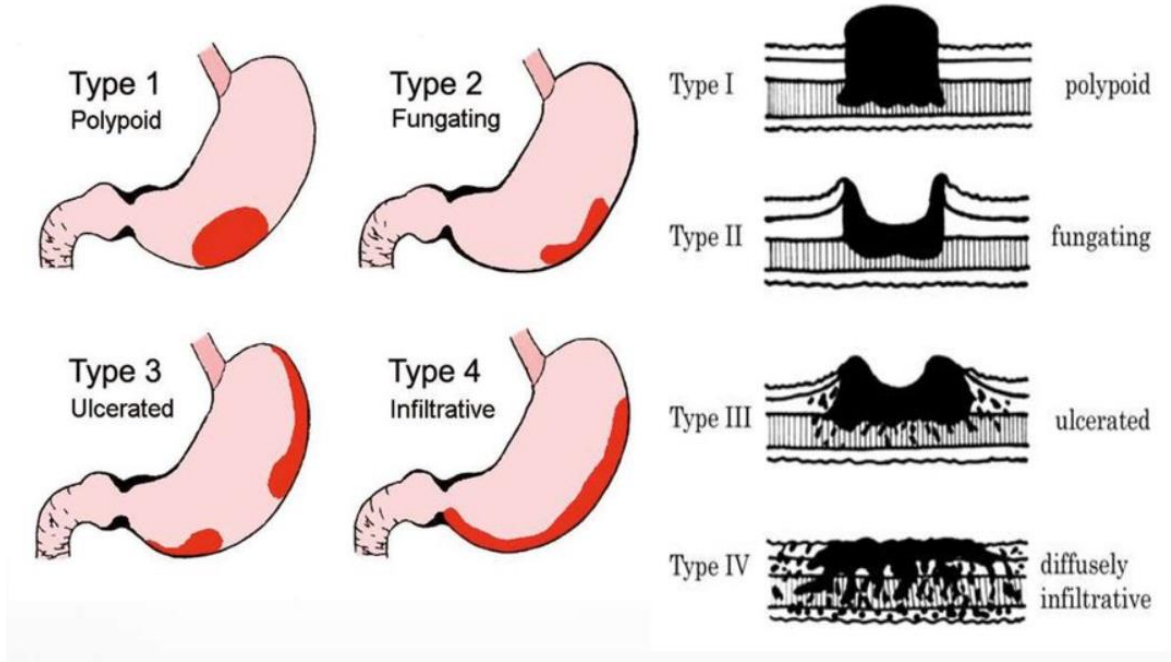


Şekil 12. Erken gastrik kanser patolojik tipleri (Schwartz cerrahinin ilkeleri 10.baskı)

İlerlemiş gastrik karsinomlar submukozayı aşmış ve kas tabakasına invaze olmuş kanserdir, makroskopik klasifikasyonda ilk kez tanımlanan ve günümüzde de sıklıkla kullanılan Borrmann sınıflamasına (52) (Şekil 13) göre dört tipe ayrılır;

- Tip 1- ülser içermeyen polipoid, geniş tabanlı tümör
- Tip 2- ülserovejetan, fungatif tümör
- Tip 3- infiltratif bir tabana sahip ülser tümör
- Tip 4- mide duvarını diffüz kalınlaştıran tümörler

Borrmann sınıflaması bağımsız bir prognostik faktördür, tip 1 ve 2 genellikle iyi diferansiye, tip 3 ve 4 daha az diferansiyedir. Tip 4 mide duvarını diffüz olarak tutma eğiliminde olduğu için “linitis plastica-matara mide” oluşumuna neden olur. Tip 4 mide kanseri olan hastalar en kötü sağkalım oranına sahiptir (53).

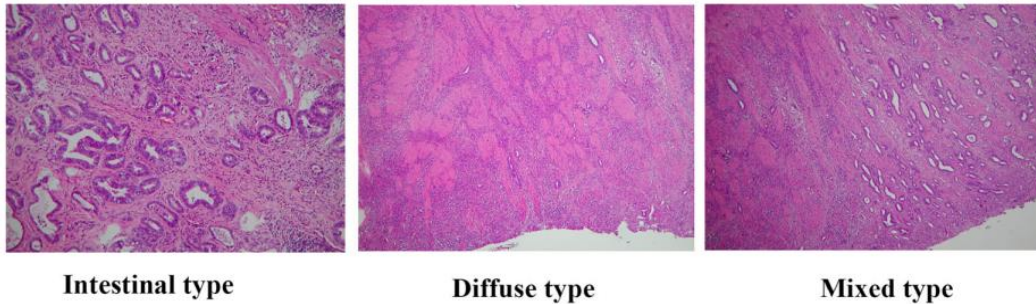


Şekil 13. Borrmann makroskopik ilerlemiş mide kanseri sınıflaması

Erken ve ileri evre mide kanserlerinin geniş çeşitlilikte morfolojik karakterlerinin olması nedeniyle histolojik olarak birçok sınıflandırma sistemleri geliştirilmiştir. Bunlardan günümüzde en çok kullanılanları Lauren (54), ve WHO (55).

2.6.1. Lauren Sınıflama Sistemi

1965 yılında ortaya atılan ve kabul gören bu sınıflamaya göre temel olarak tümörler intestinal ve diffüz olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Her ikisi de birbirinden farklı epidemiyolojik ve prognostik özelliklere sahiptir (56). Bir kısım hastanın ise spesmen mikroskopisinde her iki tip karışık olarak saptanmaktadır ve mikst tip olarak sınıflanmıştır (Şekil 14).



Şekil 14. Lauren sınıflaması histopatolojik patern

İntestinal tipi oluşturan hücreler az mün salgılar. Tümör çevre dokudan düzgün sınırlar ile ayrılır (daha çok borrmann tip 1). İntestinal tip, primer olarak midenin distal bölümünü tutan ve intestinal bezlere benzeyen tübüler yapılardan oluşan bir tümördür. Epidemiyolojik olarak, çevresel ve diyetel faktörlerle belirgin şekilde ilişkilidir. İntestinal tip mide kanseri yüksek riskli bölgelerde görülen başlıca mide kanseri türü olup, progresif multifokal atrofik gastrit ve intestinal metaplazi süreçlerinden geçerek oluşmaktadır. Sosyoekonomik düzeyi düşük popülasyonda ve yaşlı bireylerde daha sık görülür. Erkek/kadın oranı 2/1 olup, görülme sıklığı 7. dekada artmaktadır. Hematojen yolla metastazı daha sıktır, prognozu daha iyidir. APC gen mutasyonu, mikrosatellit instabilite, p53 ve p16 inaktivasyonu görülür.

Diffüz tip kanser mide duvarını infiltre eden ve kalınlaştıran, glanduler ya da duktular yapı oluşturmada, birbirlerinden ayrı duran ve çoğunluğu musinöz tipte (taşlı yüzük hücreleri) malign hücre tabakalarından oluşmuştur. Daha çok borrmann tip 2,3,4 lezyonlardır ve midenin proksimaline yerleşme eğilimi gösterir. Çevresel faktörlerden belirgin bir şekilde etkilenmez. Bu tip kanser sıklıkla aile içi bir dağılım göstermektedir. İntestinal tipe göre daha genç popülasyonda ortaya çıkmaktadır. Kadınlarla erkekler arasında bu tip kansere yakalanma oranı birbirine benzer olup, kadınlarda biraz daha sık görülmektedir. Diffüz tip kanser için öncül lezyon yoktur. Lenfatik yolla metastaz daha sıktır ve prognoz daha kötüdür. E-kadherin düzeyi düşüktür (Tablo-1). Her iki tipte de H. Pylori ile ilişki bulunmaktadır.

Tablo 1. LAUREN Sınıflaması özellikleri

İNTESTİNAL TİP	DİFFÜZ TİP
Çevresel	Ailesel
Gastrik atrofi, İntestinal metaplazi vb.	A kan grubu
Erkek > Kadın	Kadın > Erkek
Yaşla birlikte artan insidans	Genç yaş grubu
Gland formasyonu	Kötü differansiasyon, taşlı yüzük hücreleri
Hematojen yayılım	Transmural \ Lenfatik yayılım
Mikrosatellit instabilite ,APC gen mutasyonu	Azalmış E-cadherin
P53, p16 inaktivasyonu	P53, p16 inaktivasyonu
Differansiye	Undifferansiye

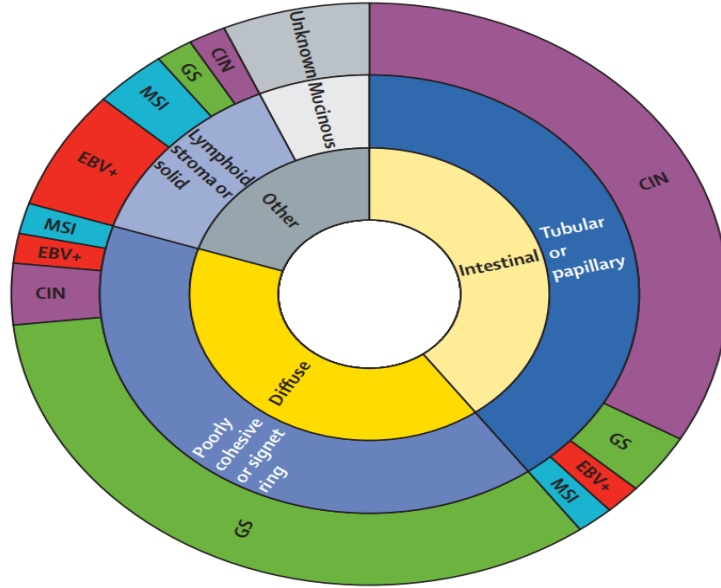
Lauren orjinal yayınından beri Lauren sınıflamasına uymayan çok sayıda mide kanseri tipi tanımlanmıştır. WHO mide adenokanserlerinin sınıflanmasında kullanılan bir diğer sistemdir. Birçok subtipinin (tübüler, parietal hücreli, papiller, mikropapiller, mukoepidermoid, müsinöz, zayıf koheziv, taşlı yüzük hücreli, lenfoid stromalı medüller karsinom, hepatoid, paneth hücreli tip) olması ve ayrımındaki zorluklar nedeniyle eleştirilmektedir (57). Bazı tipleri çok nadir görülmektedir.

Tanımlanmış olan histopatolojik fenotipin sınıflanmasının hastanın prognozu ve tedaviye vereceği cevabı öngörmesi konusunda fikir ayrılıkları mevcuttur. Bu fikir ayrılığı daha çok histopatolojik sınıflamadaki değişkenlikle ilgili olup, deneyimli patologların ortak bildirisinde mide kanseri taşlı yüzük hücreli patern için beyan edilmiştir (58).

2.6.2. Genomik Sınıflama Sistemleri

Geçtiğimiz on yıl içinde sıklıkla moleküler özellikleri histopatolojik fenotipler ve klinik özelliklerle ilişkilendirmek isteyen birkaç moleküler mide kanseri sınıflama sistemi önerilmiştir (59-60). 2014 yılında, DNA kopya numarasındaki değişiklikleri, mutasyonları, mRNA, miRNA ve protein paternlerini en kapsamlı birleşik genom çapında analizler Kanser Genom Atlası araştırma ağı tarafından basılmış olup farklı dört mide kanseri moleküler subtipi önerilmiştir: EBV+, mikrosatellit instabil (MSI), genomik stabil, kromozomal instabil (CIN) (61). MSI, CIN, ve EBV+ farklı subtipler olarak tanımlanmıştı ancak daha önce hiç bu şekilde moleküler olarak karakterize edilmemişti (62-68). Kanser Genom Atlasıyla bir kısım örtüşmeleri olan, Asya Kanser Araştırma grubu tarafından mRNA ekspresyon profili üzerinden yapılan bir analizde, mide kanserleri MSI, mikrosatellit stabil (MSS) veya epitelyal mezenkimal geçişli, MSS TP53 intakt veya MSS TP53 kaybı olan gruplar olarak sınıflandırmıştır (69). TP53 mutasyonu yada immünohistokimyasal olarak overekspresyonu CIN varlığı için yeterli olduğu önerilmiştir. Moleküler değişkenler (spesifik gen değişiklikleri veya geniş moleküler subtipler) ve morfolojik özellikler gelecek tedavi modaliteleri için ışık olabileceği Lauren sınıflaması halen klinik çalışmalarda subgrup analizleri için sıklıkla kullanılmaktadır. Önerilen moleküler sınıflamaların halihazırda mevcut moleküler ve morfolojik sınıflamalarla örtüştüğü noktalar Şekil-15’de gösterilmiştir. Bu moleküler analizler mide kanseri biyolojisiyle ilgili bilimizi arttırmıştır; ancak bu subgrupların klinik önemi (prognoz ve tedaviye cevap) halihazırda sadece MSI ve EBV+ mide kanseri subtipleri için güçlü olarak destek bulunmaktadır (70-73). Mevcut klinik

pratiğimizde moleküler subgrup testleri rutin olarak yapılmamakta ve klinik kararlar moleküler subtiplere göre verilmemektedir. Ancak ilaç tedavisi için güçlü prediktif biomarkerlar olan mismatch tamir defekti ve HER2 rutin olarak bakılmaya başlanmıştır.

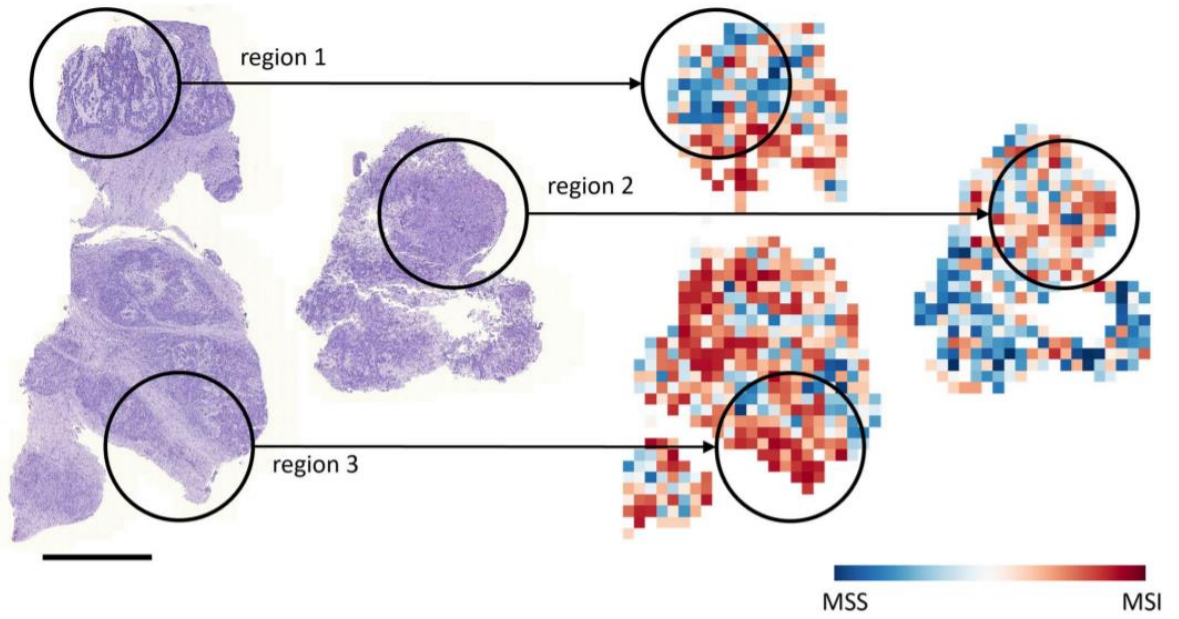


Şekil 15. Örtüşen sınıflamaların grafiksel gösterimi (CIN=kromozomal instabil , GS=genomik instabil , MSI=mikrosatellit instabil , EBV+ = Epstein-Barr virüs pozitif)

2.6.3. Mide Kanseri Patolojisinde Yeni Gelişmeler

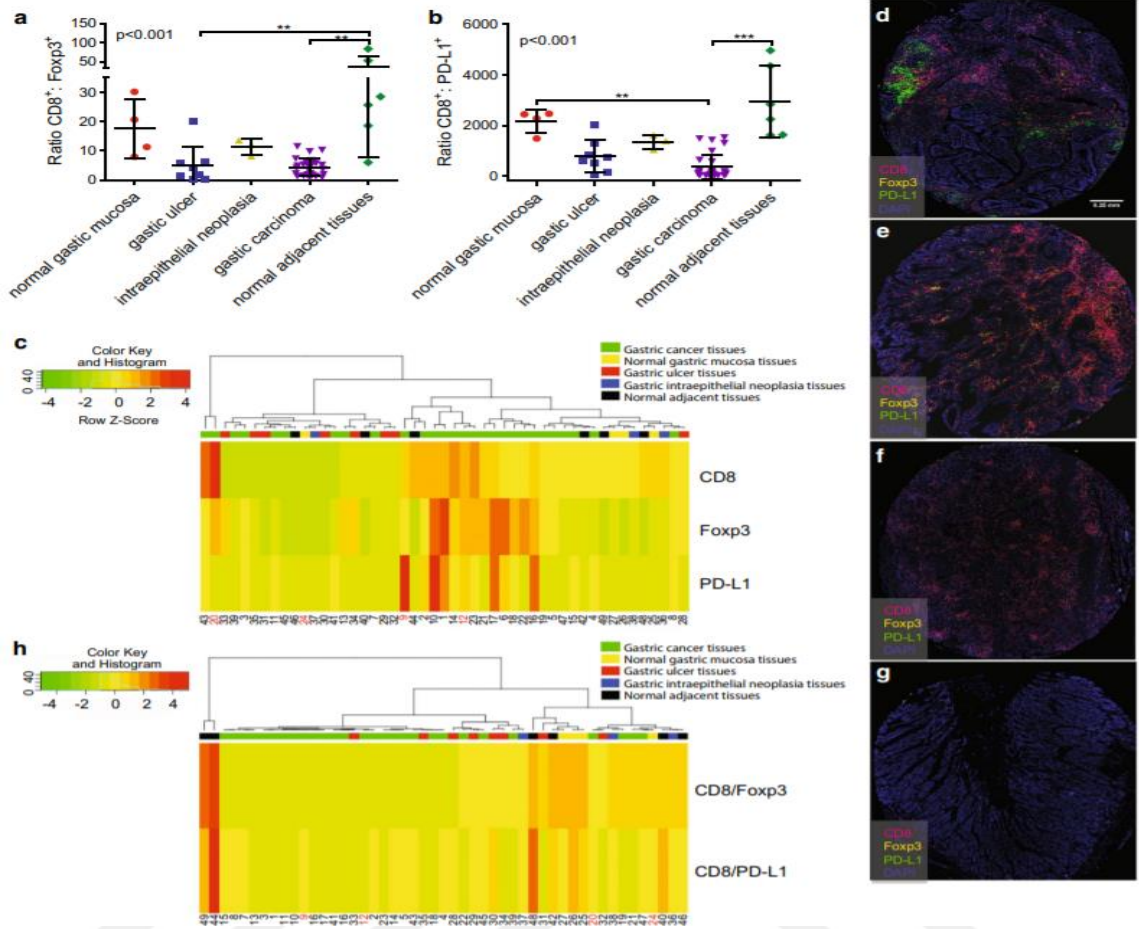
2.6.3.1. Dijital Görüntü Analizi

Son zamanlarda geliştirilen mide biyopsilerinin ve rezeke edilmiş spesmenlerin tüm kesitlerinin hematoksilin-eosin (H&E) ile boyanıp dijital değerlendirilmesi “deep learning metodolojisi” adenokarsinom tespit edilebilmesinde yüksek sensitivite ve spesifite potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir ki gelecekteki patolojik inceleme akış şemasının değişmesi söz konusu olabilecektir (Şekil 16) (74-77).



Şekil 16. Tümörüçi MSI heterojenitesinin morfolojik ilişkisi ve dijital haritalama (deep learning metodolojik çalışmalarına örnek)

Geleneksel yöntemler mide kanseri histolojik sınıflamasında epitelyal tümöral komponentlerin özelliklerini baz almaktadır. Ancak tümörün mikroçevresinde tümörle infiltre olmuş lenfositler veya tümör içi stroma oranı gibi ortaya çıkan klinik olarak prognostik ve prediktif potansiyel faydası olan histolojik özellikler de mevcuttur (78-81). Bu özellikler otomatik dijital görüntüleme analizleriyle çok katmanlı immünfloresan boyama yöntemi kombine edilerek değerlendirildiğinde biomarker'ın kliniksel olarak anlamlılığı ortaya çıkmaktadır (82-85)(Şekil17). Çalışmalar göstermiştir ki H&E boyalı kesitlerde mide kanserinde “deep learning” algoritmaları mikrosatellit instabiliteyi tahmin edebilmektedir (64). Mide kanserinin farklı tiplerinin doğru sınıflanabilmesindeki pratik çıkarımlar driver mutasyonların mikrosatellit instabilite durumunun ve diğer özelliklerin düşük maliyetli H&E boyalı kesitlerde “deep learning” teknoloji kullanılarak tahmin edilebiliyor olması muazzam bir gelişme olacaktır.



Şekil 17. Çok katmanlı immünfloresan boyama yöntemiyle otomatik dijital görüntüleme analiz kombinasyonu

2.6.3.2. Likit Biyopsiler

Likit biyopsiler ile hücreden bağımsız dolaşan tümör DNA'sı (ctDNA), dolaşan tümör hücreleri, eksozomlar, tümör eğitilmiş plateletlerin tespit edilebilmesi: kanser tanısını koyma, teşhis ve hastalık taramasına dönüşecek potansiyele sahiptir. Dahası likit biyopsiler doku biyopsileriyle karşılaştırıldığında mide kanseri gibi heterojen tümörlerde daha anlamlı bakış açısı sunabilir. Şimdiye kadar mide kanserinde ctDNA ile ilgili verilen sonuçlar diğer likit biyopsi sonuçlarından daha umut vericidir. Ancak erken evre mide kanserinde halihazırda kullanılan gen panelleriyle ctDNA tespit edebilme oranı düşüktür. Yine de gastrektomiden önce ctDNA tespit edilebilirse kemoterapi sonrası ctDNA seviyesinde azalma neoadjuvan tedaviye cevapla ilişkilendirilebilecektir. Eğer gastrektomiden sonra artış saptanırsa rekürrens veya düşük sağkalım ile ilişkilendirilebilecektir (86-87). Bu nedenle, mide kanseri hastalarında ctDNA saptanması minimal rezidüel hastalık taranması ve yeni adjuvan tedavi

modaliteleri geliştirilmesine kılavuzluk etme açısından kullanışlı yeni bir klinik marker olabilir. Mide kanseri tümör dokusu içindeki heterojenite tümör dokusunda HER2 amplifikasyonunun saptanmasını etkileyebileceği gibi, dolaşan tümör hücreleri veya ctDNA analizleri HER2 amplifikasyonunun saptanmasına katkı sağlayabilir (88-90) yada trastuzumab tedavisine direnç paternini açığa çıkarabilir (91). Umut verici olsa da ,klinik uygulamaya geçmeden önce bu çalışmaların daha da fazla doğrulanması, desteklenmesi gerekmektedir.

2.7. Şikayetler ve Tanı

Mide kanseriyle ilişkili olabilecek en sık şikayetler hazımsızlık (dispepsi), anoreksi (iştahsızlık) , tokluk, kilo kaybı ve karın ağrısıdır. Disfaji yada regürjitasyon, gastroözefageal bileşke yerleşimli proksimal mide kanserlerinde gelişebilir. Anemi, kanayan kanserlerde gelişebilir. Tanı anında semptomlar mevcutsa hastalık genellikle ilerlemiş yada tedavi edilemeyecek düzeydedir. Mide kanserinde endoskopiyle tümörün midede lokalizasyonunun saptanması, makroskopik tipinin tanımlanması ve histopatolojik doku tanısının doğrulanması için biyopsi alınması sağlanır. Klinik evreleme, tedavi yaklaşımının küratif yada palyatif olup olmayacağını belirlemeyi sağlar. Tüm hastalar tedavi şeması belirlenmeden önce UICC / AJCC (Union for International Cancer Control and American Joint Committee on Cancer) son güncellemelerine göre deneyimli multidisipliner tümör konseyleri tarafından TNM (tumor-nod-metastaz) göre evrelenmelidir (92-93) (tablo 2, tablo 3).

2.7.1. UICC/AJCC Mide Kanseri İçin Tnm Evreleme Sistemi 8.Edisyon

AJCC tarafından oluşturulup güncellenen TNM evreleme sistemi, mide kanseri için en önemli bağımsız prognostik faktördür. Son 30 yıl boyunca çok defa değişikliğe uğramış olup, 6.yayın 2002 yılında yapılmıştır. TNM sistemi 6.yayının birçok çalışmada diğer TNM evreleme sistemi versiyonlarına göre prognozu daha iyi göstermesi ve daha üretken olması gösterilmiş olsa da, bu yayın bazı kısıtlamalara sahipti. Prognozu daha iyi gösterme amaçlı olarak, pT2 kategorisinin pT2a (muskularis propria, MP) ve pT2b (subseroza, SS) olarak alt sınıflandırılması gerekiyordu. Aynı şekilde çıkarılan lenf nodu sayısının da alt gruplarına ayrılmasında değişikliklere ihtiyaç

duyuldu. Ocak 2010'da AJCC tarafından TNM sisteminin 7.yayını oluşturuldu (105), Son olarak 2018 yılında 8.edisyon yayımlandı.

Mide kanseri evreleme sistemi TNM 7.ve 8.edisyonunda yapılan önemli değişiklikler ve öneriler şunları içermektedir;

- pTNM sınıflamasında pT4aN2 ve pT4bN0 8.edisyonunda Evre IIIA (7.edisyonunda IIIB idi).
- T kategorileri : T2 tümör muskularis propria invazyonu ve T3 tümör subserozal bağ dokusu invazyon tanımlamalarıyla özefagus , ince ve kalın barsak T kategorileriyle uyumlu hale getirildi. T4 tümör seroza (viseral periton) veya komşu yapılara invazyon olarak tanımlandı (Tablo 2).

T1 kategorisi T1a (lamina propria veya muskularis mukoza invazyonu) ve T1b (submukoza invazyonu) olarak alt gruplara ayrıldı. Çünkü mide kanseri kolorektal kanserlerden farklı olarak tümör lamina propriaya sınırlı olsa bile lenf nodu metastazı yapmış olabiliyor, bu yüzden lamina propria veya muskularis mukoza invazyonu karsinoma in situ (Tis) yerine T1a olarak sınıflandırıldı. Tümör biyolojisindeki bu farklılık kolonik mukozanın taban yerleşimli az sayıdaki lenfatik damar ağının tersine mide mukozasındaki lenfatik damarların bolluğu nedeniyledir.

- N kategorileri modifiye edildi, N1 = 1 veya 2 pozitif lenf nodu , N2 = 3'ten 6'ya kadar olan pozitif lenf nodu ve N3 = 7 veya daha fazla pozitif lenf nodu (Tablo 2).
 - Pozitif peritoneal sitoloji metastatik hastalık (M1) olarak tanımlanmıştır.
 - Post neoadjuvan tedavi prognostik evreleme sistemi eklenmiştir.
 - Klinik prognostik evreleme sistemi değişti (Tablo-3, Şekil 18).

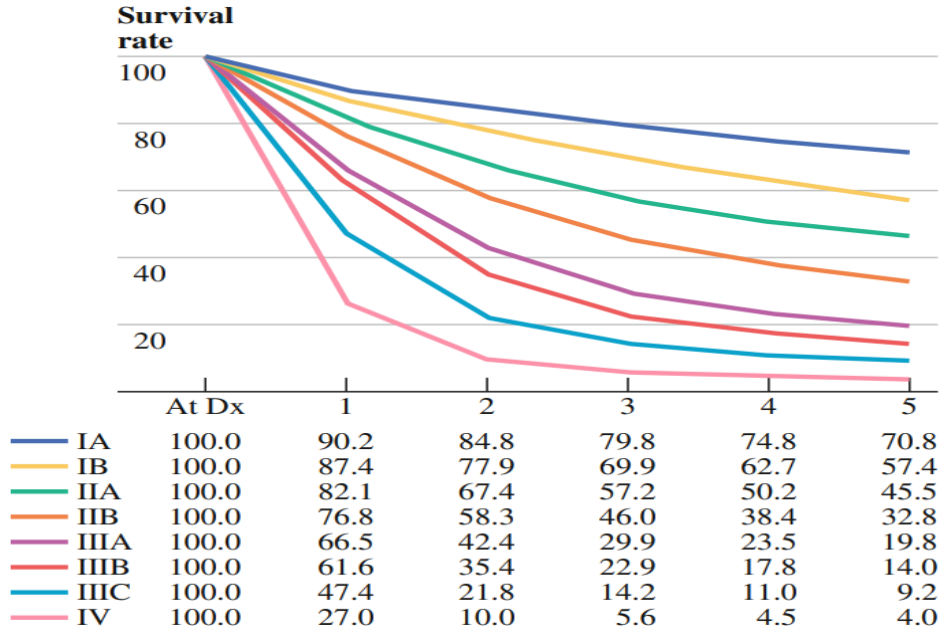
Bu değişikliklerin tutarlılığı ve prognoz üzerine daha efektif bir performans sergilediği bir çok çalışma tarafından teyit edilmiştir (106,107).

Tablo 2. TNM evrelemesi UICC/ AJCC 8.edisyon

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

Tablo 3. Mide kanseri klinik prognostik evreleme sistemi AJCC 8.edisyon

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
Evre IIA	T1	N1,N2,N3	M0
Evre IIA	T2	N1,N2,N3	M0
Evre IIB	T4a	N0	M0
	T3	N0	M0
Evre III	T4a	N1,N2,N3	M0
	T3	N1,N2,N3	M0
Evre IVA	T4b	Herhangi bir N	M0
Evre IVB	Herhangi T	Herhangi N	M1

**Şekil 18.** Cerrahi rezeksiyon yapılan mide adenokanserlerinin survival grafiği (10.601 hasta) ((Fig. 11.1 from AJCC Cancer Staging Manual, 7th edition, 2009))

Klinik kullanışlılık açısından ,mide kanseri evreleme sistemi kullanıcıların ihtiyaçlarını karşılamalı ve biyolojik olarak farklı durumlar olsa da proksimal ve distal yerleşimli kanserlerin evrelemesini yapabilmelidir. Bu yeni evreleme kurallarının uygulanması TNM evreleme sisteminin ileride fonksiyonelliğini daha da arttıracak olan veri toplamayı kolaylaştıracaktır. Nomogram sistemleri gibi daha ileri prognostik sistemler öngörüsül araçlarda daha da geliştirmeler yapsa da hastalığın anatomik

yayılımı konusunda dikkatli değerlendirmenin yapılmasındaki ihtiyacı karşılayamamıştır (108,109).

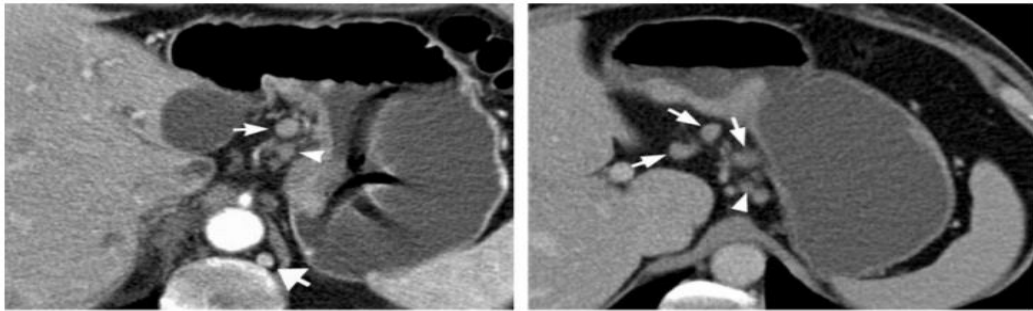
2.7.2. Görüntüleme

Başlangıç evrelemesi ve risk değerlendirmesi fizik muayene, tam kan sayımı ve biyokimyasal değerlendirme, endoskopi (tanı ve biyopsi açısından değerlendirme ,histolojik sınıflama ve biyomarker çalışması Her2 vb.) ve torako-abdominal kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) (akciğer, karaciğer, peritoneal, lenf nod vb. metastaz açısından) taramasıyla yapılması önerilmektedir

BT ile malign lenf nodlarının tanımlanması:

- 1 Perigastrik lenf nodlarının kısa aks yarıçapının 6-8 mm olması,
- 2 Yuvarlak şekilli olmaları,
- 3 Merkezinde nekroz olması,
- 4 Heterojenite yada yüksek sayıda olma (94-96),

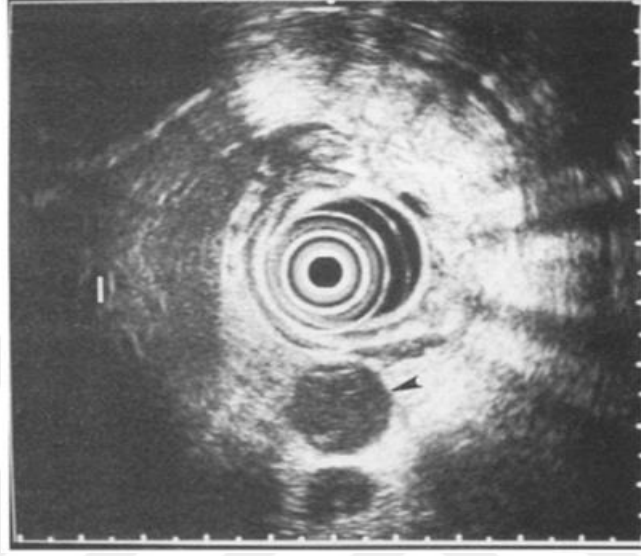
Ancak BT ile lenf nodu evrelemesinin sensitivitesi değişkendir (62.5%–91.9% sistematik derleme verisi), ve dünya çapında geçerli spesifik bir tanı kriteri yoktur (97).



Şekil 19. BT metastatik lenf nodları (soldaki şekilde sol gastrik arter çevresi perigastrik LN)

Endoskopik ultrason (EUS) submukoza (T1) ve muskularis propria (T2) tabakasına kadar olan yüzeyel penetrasyonları ortaya koymada ileri evre kanserlere (T3-4) göre daha iyidir. EUS T1 ve T2 kanserleri ayırt etmekte T1 için 0.85 (95% CI 0.78–0.91) ,T2 için 0.90 (0.85–0.93) sensitivite ve spesifiteye sahiptir (98). EUS malign lenf nodlarının tanımlanmasında BT'den çok daha uygundur: EUS 'da malign lenf nodu

tanımlama paterni hipoekojenite, yuvarlak şekil, pürüzsüz, farklı sınırlar ve çapının > 1cm olmasını içermektedir (99,100). Tümör çapıyla birlikte erken T evresi, ülserasyon varlığı hastaların endoskopik rezeksiyon için uygun olup olmadığını değerlendirmeye yarar.



Şekil 20. Malign Lenf Nodu EUS görüntüsü (1 cm’den büyük çap, yuvarlak şekil, keskin sınırlar ve hipoekoik / homojen görünüm)

Pozitron emisyon tomografi (PET-CT) görüntülemesi tutulan lenf nodlarını ve metastatik hastalığı ortaya koyarak evrelemeyi desteklemektedir. Ancak PET-CT müsinöz ve diffüz tip tümörleri saptamada düşük sensitiviteye sahiptir (101).

Tanısal laparoskopi + peritoneal yıkama sitolojisi rezektabl olarak değerlendirilen tüm evre IB-III mide kanserlerinde radyolojik olarak okkült metastatik hastalığı olanları dışlamak için önerilmektedir (102,103). Peritoneal lavajda pozitif sitolojisi olan hastalar cerrahi sonrası daha fazla rekürrens oranına sahiptir. Pozitif sitolojisi kemoterapiden sonra negatife dönenlerin ise sağ kalımları daha iyidir (104).

2.8. Mide Kanseri Tedavi Protokolleri

2.8.1. Lokal/Lokorejyonel Hastalığın Yönetimi

Seçilmiş erken evre tümörlerde endoskopik rezeksiyon teknikleri uygulanabilmektedir. Evre IB-III mide kanserlerinde perioperatif kemoterapiyle beraber radikal gastrektomi + D2 lenfadenektomi önerilmektedir.

Özellikle erken evre mide kanserlerinde cerrahi rezeksiyon yüksek ihtimalle tedavi edici olacaktır. Ancak halen hastaların önemli bir miktarı rezeksiyondan sonra nüks etmektedir, bu yüzden $\geq$ Evre IB hastalıktan itibaren kombine tedavi modaliteleri standart haline gelmiştir. Rezeksiyon genişliği preoperatif evrelemeyle tespit edilmektedir.

2.8.1.1. Endoskopik Rezeksiyon

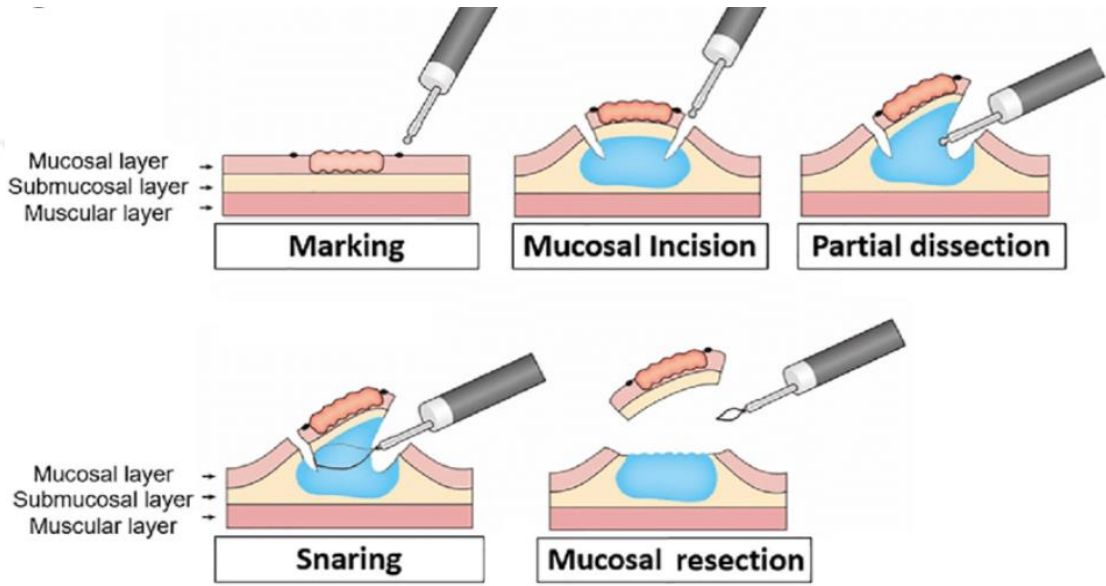
Endoskopik rezeksiyon erken evre mide kanserlerinde (T1a) , lezyon taramasında lenf nodu metastazı açısından şüpheli değilse, mukozaya yakınsa, iyi differansiyeysse, ≤ 2 cm ve ülser değilse definitif tedavi olabilmektedir (110-112). Lenf nodu metastazı için en önemli risk faktörü lenfovasküler invazyon olmasıdır. Diğer risk faktörleri submukozal invazyon (T1b) , kötü diferansiasyon, ülserasyon ve büyük tümör boyutudur (110).

İki çeşit endoskopik rezeksiyon tekniği geliştirilmiştir ; endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR), kısa öğrenim eğrisine sahiptir ve 10-15 mm'den küçük ileri evre histolojik özelliklere sahip olmayan lezyonlarda (Paris 0-IIa) uygulanabilmektedir (Şekil 21). Ancak EMR yüksek lokal rekürrens oranlarıyla (bazı çalışmalarda %30) ilişkilendirilmiştir, rekürrenslere bir diğer endoskopik rezeksiyon tekniği veya cerrahi rezeksiyonla müdahale edilmesi gerekmektedir (115-118)



Şekil 21. Saline lifting EMR

Avrupa gastrointestinal endoskopi kılavuzları endoskopik submukozal diseksiyonu (ESD) yüzeysel mide kanseri lezyonlarında daha güçlü düzeyde tedavi olarak önermektedir (112)(Şekil 22) . ESD teknik olarak daha zahmetlidir, bu yüzden öğrenme eğrisi daha uzundur. Ancak ESD'nin en-blok spesmen çıkarma ve komplet rezeksiyon oranı daha yüksektir ve daha az lokal rekürrens bildirilmiştir (113,114). Asya ve Avrupa kılavuzları ESD'yi erken evre mide kanseri rezeksiyon tekniği olarak önermektedir (110-111)

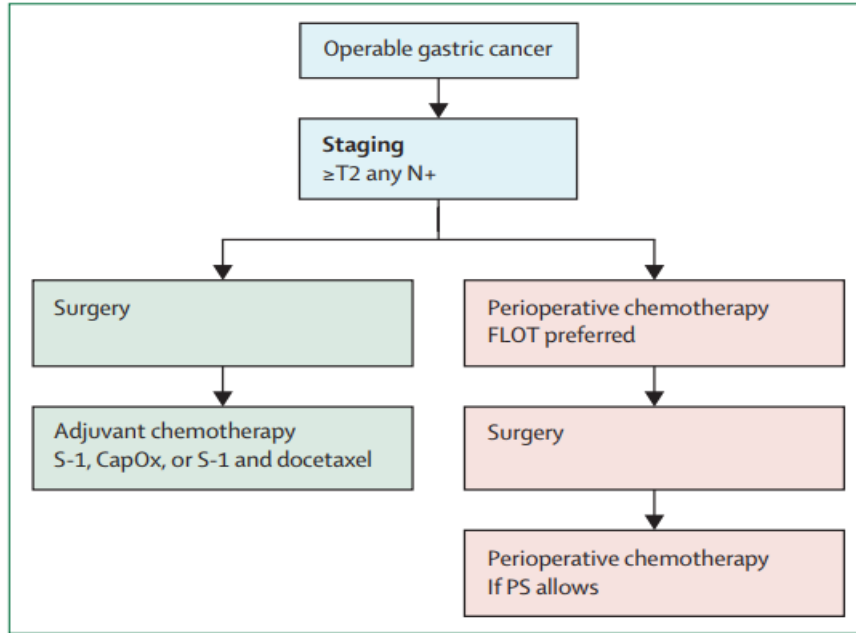


Şekil 22. ESD işaretleme, lifting, insizyon, diseksiyon, rezeksiyon

Verileri 3 meta-analizde gruplanan birkaç retrospektif çalışmada erken evre mide kanserlerinde EMR ve ESD tedavi yaklaşımı karşılaştırılmıştır (113,119). ESD daha yüksek oranda en-blok rezeksiyon (92 % vs. 52 %; odds ratio [OR] 9.69, 95 %CI 7.74–12.13) ve histolojik komplet rezeksiyon oranına sahiptir (82 % vs. 42 %; OR 5.66, 95 %CI 2.92–10.96), ve daha düşük lokal rekürrens sıklığı mevcuttur (1 % vs. 6 %; OR 0.10, 95 %CI 0.06–0.18). Daha da önemlisi bu faydalı sonuçlar 1 cm'den küçük lezyonlarda bile elde edilebilmektedir. Daha iyi sonuçları olan ESD, daha uzun işlem süresi (more 59.4 min; 95 %CI 16.8–102) ve daha yüksek perforasyon oranına sahiptir (4 % vs. 1 %; OR 4.67, 95 %CI 2.77–7.87). Uzun dönem çıkarımları karşılaştıran Asya serileri EMR'de daha yüksek rekürrens olsa da survival da anlamlı bir farklılık olmadığını bildirmişlerdir (120,121).

2.8.2. Perioperatif Kemoterapi

Cerrahiden önce kemoterapi tedavisi küratif rezeksiyon şansını arttırır, erken mikroskobik yayılımı önler. Randomize kontrollü çalışmalarla beraber lokal ileri mide kanseri hasta grubu için perioperatif kemoterapi batı yarımkürede ve asya-pasifik bazı bölgelerinde standart tedavi haline gelmiştir (13,15,122,123) (şekil 23).  Evre IB rezektabl mide kanserinde perioperatif (preoperatif ve postoperatif) kemoterapi önerilmektedir. MAGIC çalışmasıyla 6 siklus (preop 3 ve postop 3 siklus) ECF (epirubicin, cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU)) kemoterapisi alan rezektabl evre II ve III mide kanserli hastalar sadece cerrahi geçiren grupta karşılaştırılmış, 5 yıllık sağkalım oranı %23'ten %36'ya çıktığı gösterilmiştir (12).



şekil 23. Perioperatif ve Adjuvan tedavi algoritması (PS= performans durumu, N+=node positive. FLOT=5-fluorouracil, folinic acid, oxaliplatin, docetaxel)

The European Society for Medical Oncology mide kanseri için tedavi kılavuzları evre IB ve daha ileri rezektabl mide kanserleri için perioperatif kemoterapi olarak platinyum veya fluoroprimidin kombinasyonunu önermektedir (92). Son zamanlarda FLOT rejiminin (5-fluorouracil, folinic acid, oxaliplatin, ve docetaxel) ECF veya ECX (epirubisin, 5-fluorouracil, ve capecitabin) rejimiyle karşılaştırıldığı kontrollü randomize çalışmada daha iyi patolojik cevap oranları ve daha yüksek R0 rezeksiyon oranları bildirilmiştir. FLOT daha yüksek overall survival bildirmiştir (hazard ratio [HR] 0.77,

95% CI 0·63–0·94; median overall survival 50 ay [38·33 to not reached] vs 35 ay [27·35–46·26]) (11).

FLOT tedavi rejimi günümüzde perioperatif üçlü ilaç tedavisini tolere edebilen lokal ileri mide kanserli hastalar için önerilen tedavidir. Bu ilerlemelere rağmen tedavi oranları (yaklaşık %40) halen zayıf kalmaktadır ve daha gelişmiş stratejilere ihtiyaç vardır. Radyolojik veya histopatolojik cevaba göre şekillendirilen perioperatif tedavi araştırması sürmektedir. PET yanıt bazlı değerlendirilen geçmiş çalışmalarda özefagogastrik bileşke tümörleri için saptanan erken dönem metabolik değişiklikler anlamlı olarak ilişkiliydi ancak kesin olmayan sonuçlardı (124,125). Preoperatif tedavi siklusuna tam yanıt veremeyen hastalarda postoperatif kemoterapinin devam ettirilmesi de ayrı bir tartışma konusudur (126). EORTC-1707 VESTIGE çalışması relaps açısından yüksek riskli olan, neoadjuvan tedaviyi takiben rezeksiyon materyalinde lenf nodlarında kanser hücresi bulunan veya sınır pozitifliği (R1) olan, rezeksiyon yapılan hastalarda nivolumab ve ipilimumab ile adjuvan immünoterapinin rolünü araştırmaktadır (127).

2.8.3. Preoperatif Veya Postoperatif Radyoterapi

Perioperatif veya adjuvan kemoterapiye ek olarak postoperatif radyoterapi önerilmemektedir. Randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir ki D1+ veya D2 lenfadenektomi yapıldığından emin olunan gastrektomilerde daha iyi sağ kalım elde edilememiştir (128,129). ARTIST çalışmasının sonuçlarıyla lenf nodu pozitifliği olan hastalarda adjuvan kemoterapiye radyoterapi eklenmesinin faydalı olabileceği hipotezi doğmaya başlamıştı ki ARTIST-2 çalışması bu öngörüğü doğrulamadı (129,130). Preoperatif radyoterapiyle beraber perioperatif kemoterapi alan lokal ileri mide kanserli hastaların sonuçlarını araştıran çalışmaların sonuçları beklenmektedir (131,132). D1+ veya D2 lenfadenektomi yapılamayan veya R1 rezeksiyon yapılan hastalarda postoperatif kemoradyoterapi tedavisinden faydalanılabilir (133,134).

2.8.4. Postoperatif Adjuvan Kemoterapi

Birkaç Japon ve Güney Kore kaynaklı yayın adjuvan kemoterapinin genel sağkalımı arttırdığını göstermiştir. Adjuvan kemoterapi rejimi fluoropyrimidin baz olarak S-1 (tegafur, gimeracil, ve oteracil) ile tek veya kapesitabin ve oksaliplatin

kombinasyonu veya S-1 ve docetaxel ile kullanılabilir. Adjuvan kemoterapi Asyalı hastalar için standart tedavidir (135,136). Adjuvan kemoterapinin faydasının kanıtlandığı çalışmalarda D2 lenfadenektomi yapılmıştı. Adjuvan tedavinin tam tersine Asyalı olmayan hasta grubunda sağkalımın artmadığı çalışmalarda ise D2 lenfadenektomiyle birlikte çok çeşitli cerrahiler de gerçekleştirilmişti. Mide kanserinde hasta bazlı yapılan geniş meta analizlerde 5-FU bazlı kemoterapi rejimi yalnız cerrahi geçirenlerle karşılaştırıldığında test edilen tüm subgruplarda %6 yarar sağladığı gösterilmiştir (HR 0.82, 95% CI 0.76–0.90, p 0.001)(137). Adjuvan KT neoadjuvan KT'den daha az tolere edilebilir olduğu için doğu Asya dışında perioperatif yaklaşım tercih edilmektedir, böylece tedavinin postoperatif kısmı gerçekleştirilemeyecek olsa bile daha çok hasta tedaviden faydalanabilme fırsatı yakalayacaktır (92).

2.8.5. Perioperatif Tedavinin Gelecek Perspektifleri

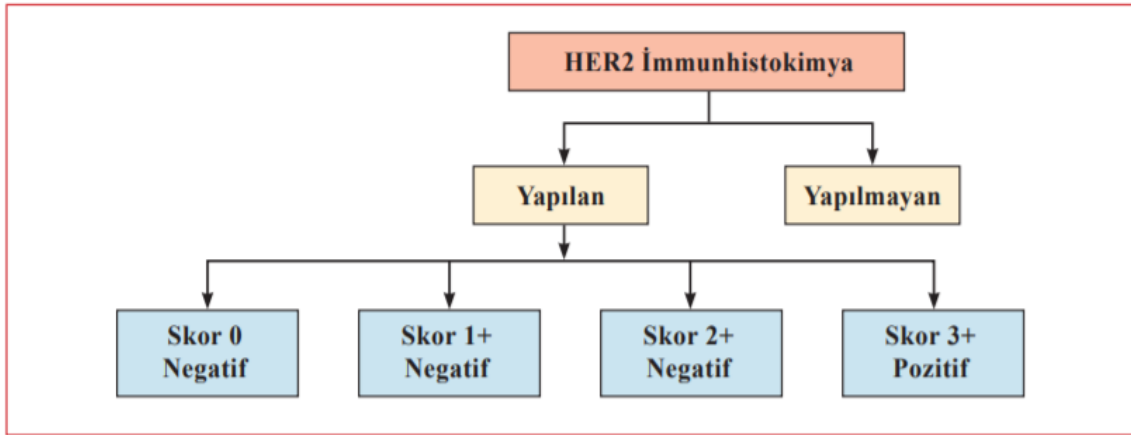
Trastuzumab'ın fluoropyrimidine ve platinum ile kombine edildiği KT rejimi HER-2+ inoperabl mide kanseri hasta grubunda genel sağkalımı uzatmaktadır (138). HER-2+ peroperatif KT alan rezektabl mide kanseri hastalarında trastuzumab ve pertuzumab kombinasyonunun etkisi EORTC-1203 INNOVATION çalışmasında halen incelenmektedir (139).

Fransa kaynaklı retrospektif bir analiz (140) perioperatif KT'nin rezektabl taşlı yüzük hücreli mide kanseri hastalarında herhangi bir faydasını gösterememiştir. Bu gözlem perioperatif KT alan taşlı yüzük hücreli rezektabl mide kanserli hasta grubunun primer cerrahi ve adjuvan KT'nin müteakip karşılaştırıldığı prospektif randomize çalışmada teyit edilememiştir (141). Bu yüzden histolojik tip ne olursa olsun rezektabl lokal ileri mide kanserleri için önerilen kemoterapi protokolü tüm hastalara uygulanmasıdır. Retrospektif analizler ve geniş klinik çalışmalar DNA-mismatch onarım defekti olan veya MSI olan rezektabl mide kanseri hasta grubunun prognozunun, mismatch repair yeterliliği veya mikrosatelit stabil olan gruba göre daha iyi olduğunu belirtmektedir, fakat perioperatif yada adjuvan kemoterapinin sağladığı yarar tartışma konusudur (142). Havuzlanmış verilere göre, MSI mide kanseri görülme insidansı düşüktür, halen analiz edilmiş MSI mide kanseri hasta sayısı sınırlıdır. Bu yüzden rezektabl MSI mide kanseri hastalarında perioperaif KT verilip verilmemesi gerektiği konusunda halen tartışmalar sürmektedir. Her vaka multidisipliner tümör

konseyinde tartışılmalı ve her hasta için tümör karakteristikleri ve hasta özellikleri göz önüne alınarak özelleştirilmiş tedaviler verilmesine ihtiyaç bulunmaktadır (143).

2.8.6. İleri Evre Mide Kanseri İlk Sıra Tedavisinde Biyolojik Ajanlar: Trastuzumab

HER2 (ERB2 olarak da bilinen) onkogeninde amplifikasyon ve HER2 proteini fazla ekspresyonu mide kanseri hastalarında 17–20% oranında görülmektedir. Bu durum proksimal veya gastroözefageal yerleşimli intestinal tip mide kanseri hastalarında daha sıktır ve anti-HER2 antikor tedavisi trastuzumab'dan fayda görürler (144,138). Randomize kontrollü TOGA çalışmasında 128 hasta sisplatin ve fluoropyrimidine kemoterapisine trastuzumab eklenerek tedavi edilmiş ve sadece kemoterapi alan gruba göre ortalama genel sağ kalımı arttırdığı gösterilmiştir. Yüksek sensitif olan grup (HER2 immün histokimya skor [IHC] 3+ veya HER2 IHC 2+, ve floresan in situ hibridizasyon [FISH]-pozitif) kemoterapiye ek olarak trastuzumab tedavisi aldığına sadece KT alan gruba göre ortalama sağkalım süresi daha fazladır 16 aya 11.1 ay (HR 0.74, 95% CI 0.60–0.91, p=0.0046)(145,146)(Şekil 24).



Şekil 24. HER2 (C-erbB2) immünhistokimyasal sınıflama

2.8.7. İleri Evre Mide Kanserinde Anti-Anjiogenik Tedavi ve İmmünoterapi

Anti-anjiogenik ramucirumab (antivasküler endotelial growth faktör 2 reseptör antikor) tedavisinin first line KT sonrası progresyon gösteren mide kanseri hastalarında hem monoterapi hem de pakitaksel ile kombine klinik kullanımı gösterilmiştir. Second line REGARD çalışmasında en iyi destek tedavisiyle

karşılaştırıldığında ramucirumab sağ kalımı arttırmıştır (147). RAINBOW çalışmasında ramucirumab ve palitaksel kombinasyonu sadece paklitaksel alan gruba göre sağ kalımı daha da arttırmıştır (148-150).

İmmün kontrol noktası blokajı kemoterapiye dirençli (iki yada daha fazla kemoterapi tedavi rejimine karşı progresyon gösteren kanser) ilerlemiş mide kanseri hastalarında artık tedavi olarak kullanılmaktadır. Faz 3 randomize ATTRACTION-2 çalışması anti-PD-1 monoklonal antikoru olan nivolumab ile tedavi edilen Asyalı hastalarda en iyi destek tedavisine ek plasebo verilen gruba göre sağ kalımı arttırmıştır (151).

2.8.8. Mide Kanseri Tedavisinde Zorluklar ve Yeni Hedefler

Mide kanserinde yeni hedef tedaviler olarak Claudin-18.2 (daha çok diffüz tip mide kanserinde salgılanır), fibroblast growth receptor 2 yolak inhibitörleri, anti-anjiogenic tedavi ve immün kontrol nokta blokörlerinin kombinasyonu üzerinde halen çalışmalar sürmektedir (152-154).

Mide kanseri tedavisinde ki zorluklar epidemiyolojik ve terapötiktir. İlk aşama halk sağlığına olan eğilimin artırılarak mide kanseri insidansının azaltılması olmalıdır, erken tanı için de riskli bölgelerde endoskopik tarama programlarının uygulanmasının yaygınlaştırılması ve daha az invazif olan etkin testlerin geliştirilmesi gerekmektedir. Esas zorluk moleküler biyolojide ki yeniliklerin mide kanseri hastalarında etkili bir tedavi şekline dönüştürülememesidir. Mide kanserinde tümör kaynaklı, hasta özelinde ve hastalar arası olan heterojenite hedef tedavilerin geliştirilmesinde ciddi bir bariyerdir, bu zorlukların üstesinden nasıl gelinebileceğinin anlaşılabilmesi için daha çok araştırma yapılması gerekmektedir. Ek olarak çoğu mide kanseri bağışıklık denetim noktaları inhibitör monoterapisi için sensitif değildir ve bu yüzden anti-PD-1 ve diğer bağışıklık denetim noktaları inhibitörleri tedaviye yanıtı arttırmak için kombine olarak kullanılması gerekecektir. Gelecek yıllarda, klinik pratiğimizde değişiklik yaratacak muhtemel çalışmalar; VESTIGE çalışması (adjuvan immünoterapi vs kemoterapi), TOPGEAR çalışması (kemoterapi vs operabl mide kanserlerinde cerrahi öncesi kemoterapi), INNOVATION çalışması (kemoterapi vs operabl mide kanserlerinde kemoterapi + anti-HER2 tedavi), ve SPOTLIGHT çalışması (kemoterapi vs kemoterapi

+ claudiximab (antiClaudin18.2 daha çok diffüz tip mide kanserinde eksprese olmaktadır) metastatik kanser tedavisi) olacaklardır.

2.8.9. Mide Kanserinde Cerrahi Tedavi

2.8.9.1. Preoperatif Hazırlık

Operasyon öncesi yapılan değerlendirmeler ile tümörün yayılımına ait yeterli düzeyde bilgi elde edilmesinden sonraki aşama, ameliyat öncesi hastaların en uygun koşullarda cerrahi girişime yönlendirilmesi olacaktır. Mide kanserlerinin özellikle ileri evrelerde tanı konulan ve daha çok yaşlılarda görülen bir hastalık olduğu düşünüldüğünde olası mortalite ve morbiditenin de bu açıdan yüksek olması beklenmelidir. Özellikle kilo kaybının en sık rastlanılan belirtilerden biri olduğu düşünülecek olursa beslenme durumunun da önemli olacağı aşikardır. Malnutrisyon bu hastalarda sık görülür. Beslenme desteğinin preoperatif dönemde yapılıp yapılmayacağı halen tartışmalıdır.

Şişman olguların mide kanseri nedeni ile cerrahi girişimlerine ait olası problemler de önemlidir. Her ne kadar kilo kaybı en önemli belirti olsa da ülkelerin gelişmişlik düzeylerine bağlı olarak obezite önemli bir sağlık problemi haline gelmiştir. Son zamanlarda obez hastaların mide kanseri cerrahisinde hastanede yatış süresinin uzadığı, kan kaybının daha fazla olduğu ve komplikasyon oranlarının daha yüksek olduğu yönünde yayınlar da mevcuttur (157).

Profilaktik antibiyotik uygulaması cerrahi alan enfeksiyon olasılığını azaltmak amacıyla uygulanmalıdır. Uzatılmış profilaksi ve 24 saatten fazla antibiyotik uygulamaları bu riski azaltmamaktadır (158).

2.8.9.2. Cerrahi Rezeksiyon Sınırları

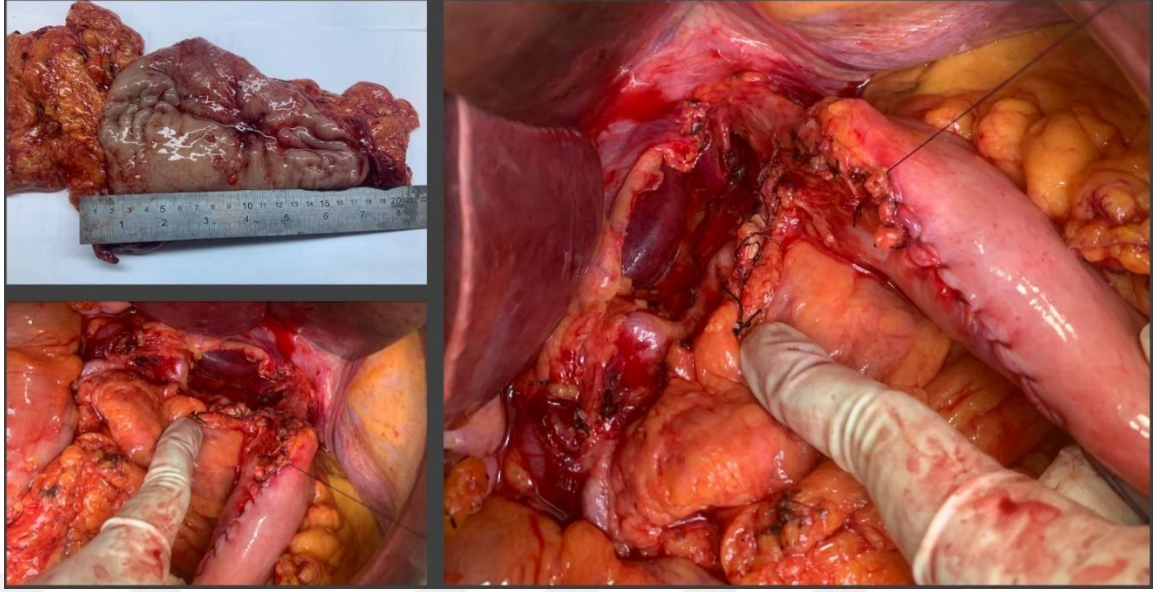
Mide kanserinde sağ kalım şansı ancak küratif cerrahi rezeksiyon ile mümkün olmaktadır. Peritoneal ve uzak metastazı olmayan hastalarda patolojik metastaz yapmış tüm lenf bezlerinin, mide piyesi ile birlikte ve temiz cerrahi sınırlarla çıkarılmasına (cerrahi sınırlar mikroskopik olarak temiz (R0 rezeksiyon) küratif rezeksiyon denmektedir. T1 N(+) M0 ve T2-T4a N(x) M0 mide kanserleri için uygun tedavi gastrektomi + D2 lenfadenektominin perioperatif (öncesinde ve sonrasında) veya

adjuvan (sonrasında) KT ile kombine edilmesidir. Uygulanan ana cerrahiler distal gastrektomi (midenin distal 2/3'ünün rezeksiyonu ve proksimal midenin jejunuma anastomozu) veya total gastrektomi (distal özefagusun jejunuma anastomozu). Bu cerrahi prosedürler pilor rezeksiyonunu içerir, sonuçta besinler bolus olarak ince barsağa geçiş yapar ve dumping sendromu, kilo kaybı gibi durumlara yol açar (155-156).

T2 ve üstü genişleyici-expansif büyüme paterni olan tümörlerde proksimal cerrahi sınır 3 cm infiltratif paternde olanlarda ise 5 cm olması önerilmektedir. Bu kurallara uyulamadığı durumlarda mutlaka proksimal cerrahi sınır tam kat olarak frozen çalışılmalıdır. Özefagus invazyonu olan tümörlerde >5cm kuralı aranmamalıdır, ancak frozen ile rezeksiyon sınırının temiz olduğu (R0 rezeksiyon) teyit edilmelidir. T1 tümörler için 2 cm rezeksiyon sınırı elde edilmesi yeterlidir. Tümör sınırı net olmadığında veya rezeksiyon hattını belirlemede zorluk yaşanabileceği düşünüldüğünde preoperatif endoskopide tümör yatağı işaretlenebilir (159).

2.8.9.3. Gastrektomi Tipinin Belirlenmesi

Standart cerrahi prosedür cN+ veya T2–T4a tümörler için distal yada total gastrektomidir. Distal gastrektomi tatmin edici proksimal cerrahi sınır sağlanabiliyorsa tercih edilir, sağlanamıyorsa total gastrektomi tercih edilir (Şekil 25). Proksimal cerrahi sınır yeterli olsa bile pankreatik invazyon olması durumunda veya büyük kurvatur yerleşimli ve 4b lenf nodu istasyonu metastazı tümörün midede ki lokalizasyonuna bakmaksızın pankreatikosplenektomiyle beraber total gastrektomi yapılmalıdır(159).



Şekil 25. Corpus tümörü, total gastrektomi , intraoperatif görüntü

cT1N0 tümörlerde midedeki lokalizasyonuna göre pilor koruyucu cerrahi yada proksimal gastrektomi tercih edilebilir;

– Pilor koruyucu cerrahi (midenin proksimal 1/3 ‘ünün ve antrumun bir kısmıyla pilorun korunması): midenin ortası yerleşimli ve distal cerrahi sınır pilordan en az 4 cm olan tümörlerde tercih edilebilir.

– Proksimal gastrektomi (midenin pilor korunarak kardiy ile birlikte rezeksiyonu): midenin yarısının korunabileceği proksimal yerleşimli tümörlerde tercih edilebilir.

–Midenin tümör bölgesinin lokal rezeksiyonu ve segmental gastrektomi (kardiya ve pilor korunarak tümör bölgesinin çevresel-dairesel rezeksiyonu) araştırma aşamasında olan tedaviler olarak değerlendirilebilir (159).

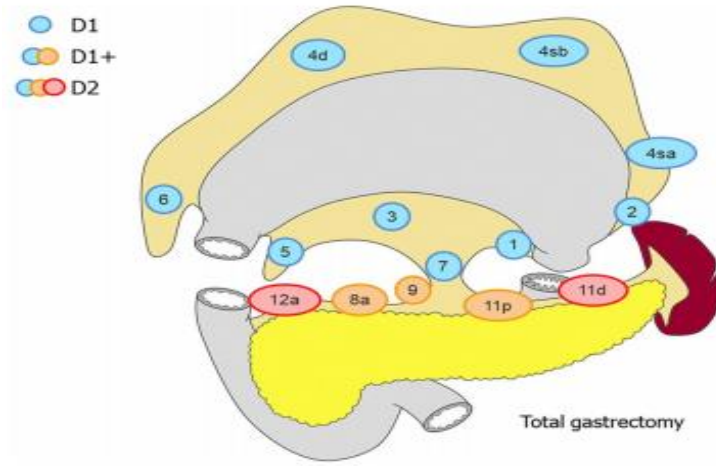
Pilor koruyucu prosedürler (pilor koruyucu gastrektomi ve proksimal gastrektomi) endoskopik rezeksiyonun yetersiz kaldığı, kabul edilebilir onkolojik sonuçlar elde edilebilen T1 tümör hastalarında uygulandığında daha az dumping sendromu ve kilo kaybı bildirilmiştir (160-161). Pilorik fonksiyonun korunması yanısıra safra taşı oluşumunun ve diyare oluşumunun artmaması için de infrapilorik arterin, vagal sinirin hepatik ve pilorik dallarının korunmasına dikkat edilmesi gerekmektedir. Dumping sendromu mekanizmasının gastrointestinal glukagon benzeri peptid tarafından yönetildiği ve bu peptidin blokajının gastrektomi sonrası dumping semptomlarını ve

kilo vermeyi azaltacağı belirtilmektedir (163-164). Önümüzdeki birkaç yılda, hastaların klinik pratikte anti-dumping ilaçlar kullanabilmesi mümkün olabilecektir.

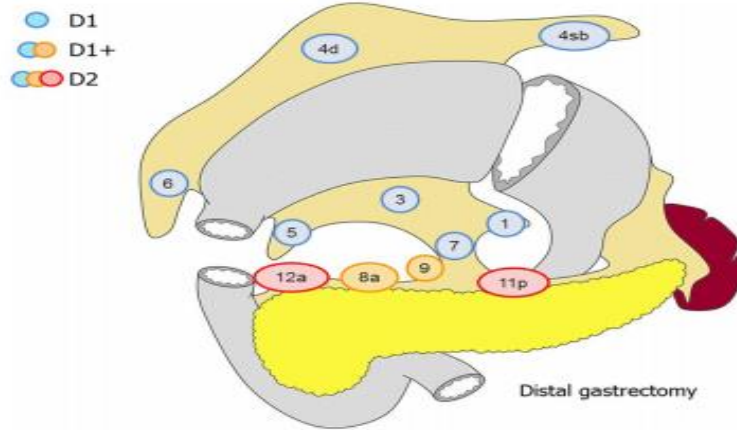
2.8.9.4. Lenfadenektomi; “D” Seviyelerinin Tanımlanması

Gerçekleştirilen gastrektominin çeşidine bağlı olarak lenfadenektomi yapılmalıdır. Eğer yapılan lenfadenektomi D seviyelerinden herhangi birinin kriterlerini tam karşılamıyorsa ek olarak veya eksik olarak rezeke edilen lenf nodu istasyonları belirtilmelidir, örneğin: D1 (+ No. 8a), D2 (– No. 12a). Splenik hiler lenf nodu (No. 10) total gastrektomide D2 lenf nodu diseksiyon tanımından çıkarılmıştır.

Tayvan kaynaklı randomize çalışmada D2 gastrektomide D1 ‘den daha iyi sağkalım gösterildi (164). Avrupa’da yapılan benzer içerikli üç çalışmanın erken safhalarında D2 diseksiyon nedeniyle mortalite oranı yüksek gözlemlense de uzun dönem sonuçlara bakıldığında özellikle Hollanda çalışmasında D2 diseksiyonda daha az loko-rejyonel rekürrens ve kanser ilişkili mortalite gözlenmiştir(165). D1 ve D2 diseksiyonlar patolojik olarak karşılaştırıldığında, D2 olanların sağkalımı daha iyidir (166). Japonya kaynaklı randomize çalışmada bölgesel hastalıkta genişletilmiş D3 lenfadenektomi yapılmasının D2 diseksiyonla karşılaştırıldığında herhangi bir fayda sağlamadığı gösterilmiştir (167). Lokal ileri mide kanserinde cerrahi tedavi olarak medikal fit olan hastaların yüksek volümlü, mide kanseri cerrahisi konusunda deneyimli merkezlerde D2 lenfadenektomi yapılması konusunda uluslararası konsensüs sağlanmıştır (168)(Şekil 26,27).



Şekil 26. Total gastrektomi lenf nodu diseksiyonu (mavi lenf nodu istasyonları D1, mavi+turuncu D1+, mavi+turuncu+kırmızı istasyonlar D2 diseksiyonda cerrahi spesmene dahil edilmelidir, 15.japon mide kanseri sınıflama kılavuzu)



Şekil 27. Distal gastrektomi lenf nodu diseksiyonu (mavi lenf nodu istasyonları D1, mavi+turuncu D1+, mavi+turuncu+kırmızı istasyonlar D2 diseksiyonda cerrahi spesmene dahil edilmelidir, 15.japon mide kanseri sınıflama kılavuzu)

ilke olarak cN+ veya $\geq$ cT2 tümörlerde D2, cT1N0 tümörlerde de D1 veya D1+ lenfadenektomi yapılmalıdır. Ancak preoperatif ve intraoperatif tümör derinliğinin ve lenf nodu tutulumunun kesin tahmin edilememesi nedeniyle D2 lenfadenektomi standart olarak gerçekleştirilmelidir.

Mide kanseri tedavi algoritmaları, Japon mide kanseri sınıflaması 15.edisyon – TNM sınıflaması 8. edisyonun sentezini gösterir şemada ve NCCN (Ulusal kapsamlı kanser ağı) mide kanseri 2.2021 versiyonunda özetlenmiştir. Japon tedavi sınıflaması

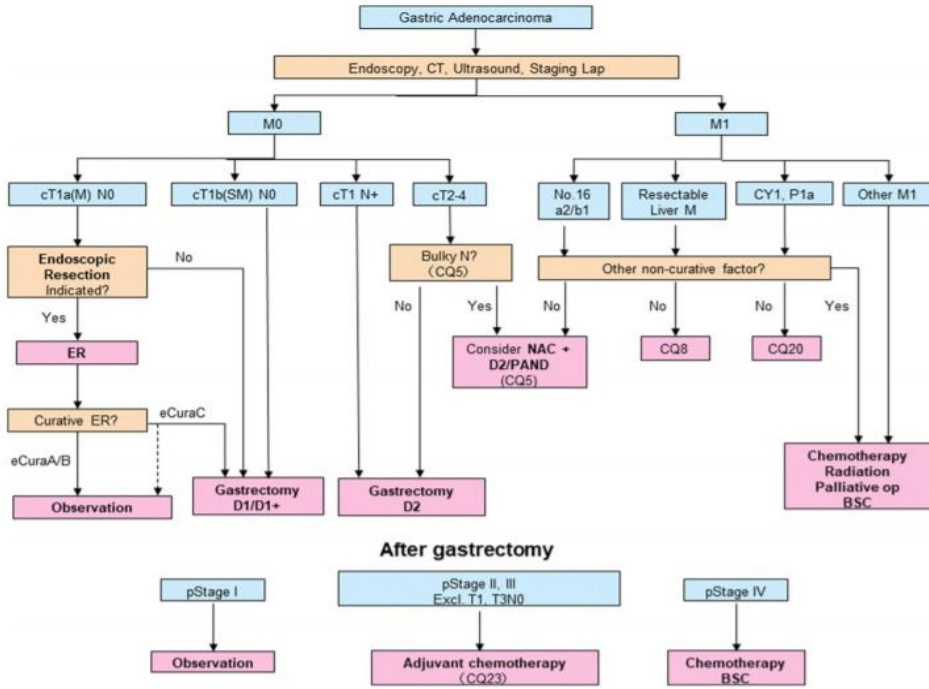
yaklaşımının Batı kılavuzlarından ayrıldığı ana nokta cT1 ve üstü, N+ M0 tümörlerde cerrahiye ön planda önerirken, T2-4 N+M0 tümörlerde iri lenf nodu saptanması halinde periperatif kemoterapi önermesidir (Şekil 27,28).

T3 ve üstü tümörler için omentum majus rezeksiyonu standarttır. T1/T2 tümörlerde, omentumun gastroepiploik arka 3 cm mesafesine kadar korunabilir (159).

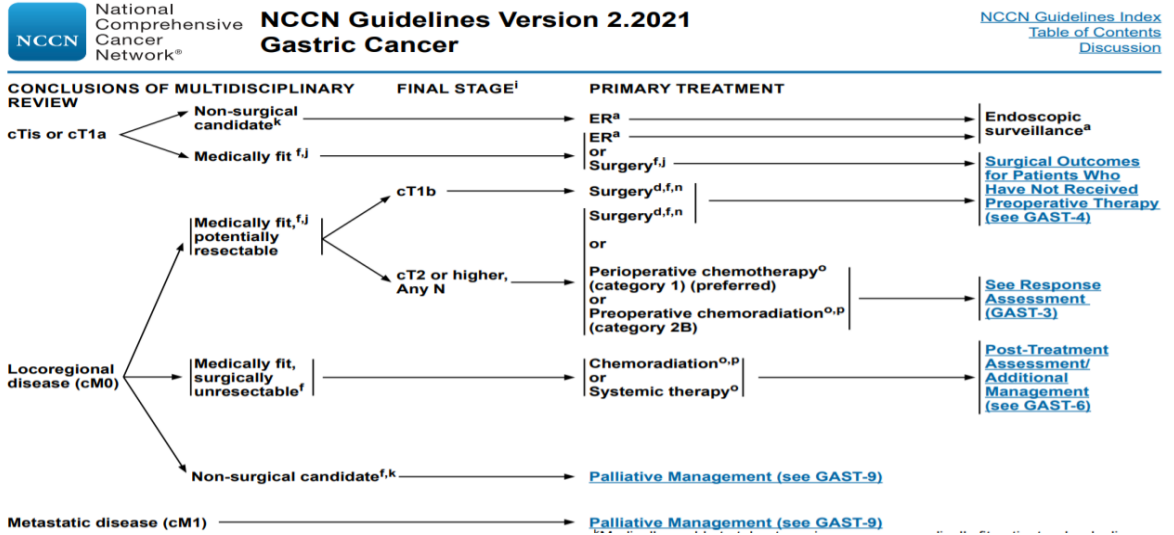
Mide arka duvar serozasına penetre olan tümörlerde omental kavitede ki mikroskobik tümör depositlerini uzaklaştırmak için bursektomi önerilmektedir. Ancak bursektominin yapılmış olan geniş kapsamlı randomize bi çalışmada sağkalım üzerine anlamlı bir faydasının olmadığı görülmüştür (169).

2.8.9.5. Minimal İnvaziv Cerrahi - Laparoskopik Cerrahi

Geçmiş yıllarda postoperatif komplikasyonları azaltmak ve cerrahi sonrası iyileşmeyi hızlandırmak için çok çaba sarfedilmiştir. Perioperatif bakımın optimizasyonu, erken postoperatif mobilizasyon ve öz bakım geliştirilmiştir (170). Konvansiyonel açık gastrektomiye ek olarak minimal invazif cerrahi gastrektomide uygulanmaya başlanmıştır. Erken evre mide kanserinde doğu asya kaynaklı çalışmalarda laparoskopik cerrahi yapılan hastalarda sağkalım ve lenf nodu diseksiyon etkinliği açık cerrahiden kötü değildi ve yara yeri iyileşmesi çok daha iyiydi (171,172). Lokal ileri (T2-T4a) mide kanserleri için uygulanan laparoskopik gastrektomi Kore kaynaklı KLASS-02 çalışmasında açık gastrektomiyle karşılaştırıldığında sunulan kısa dönem sonuçlarında daha az morbidite ve ağrı, daha kısa hastanede kalış süresi bildirmiştir (173). KLASS-02 ve Avrupa kaynaklı STOMACH ve LOGICA çalışmalarının ön sonuçlarında laparoskopik cerrahinin açık cerrahi karşısında sağkalımda benzer bulgular saptanmıştır (174,175). Ancak halen daha çok bilgiye ihtiyaç vardır, özellikle de total gastrektomiyle ilgili. Robotik olarak gerçekleştirilen laparoskopik gastrektomi gittikçe popüler olmaktadır ancak konvansiyonel laparoskopik gastrektominin sonuçlarını yakalamaktan çok uzaktadır. Teknolojik gelişmelere paralel olarak gelecek dönemde robotik ve yapay zekada ilerlemelere bağlı, mide kanseri cerrahisi daha da çok minimal invaziv olarak gerçekleştirilecek gibi görünmektedir.



Şekil 28. Mide kanseri güncel tedavi algoritması - Batı ve Doğu sentezi (Japon mide kanseri sınıflaması 15.edisyon ve TNM sınıflaması 8.edisyon)(Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 ,5th edition)



Şekil 29. NCCN (Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı) mide kanseri kılavuzu - 2.2021 versiyon tedavi algoritması

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Tasarımı

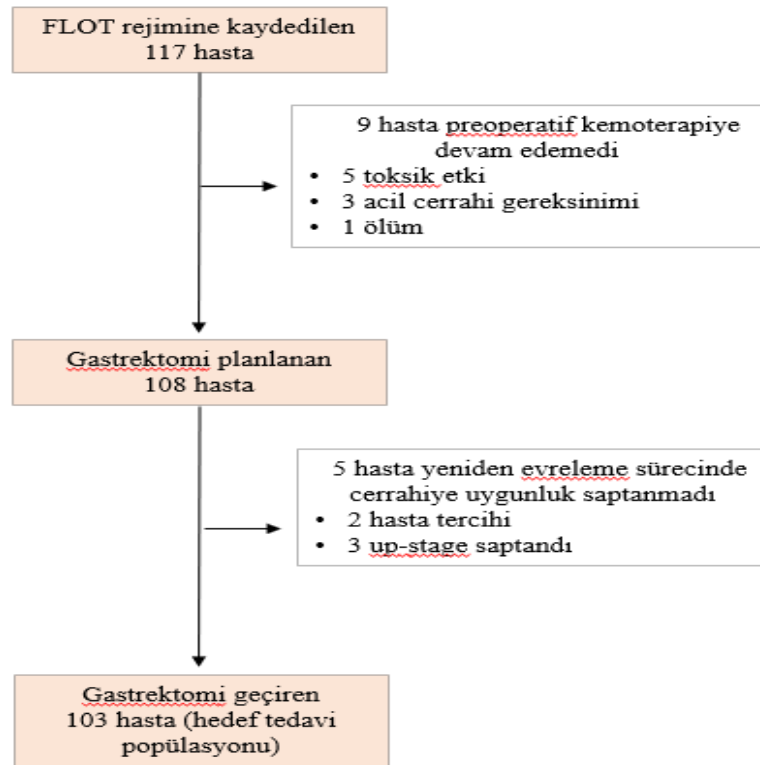
Çalışmaya Adana Şehir Eğitim ve Araştırma hastanesi 12.08.2020 tarihli, 1036 karar sayılı etik kurul onayı (EK-1) alınarak başlanmıştır. Çalışma tek merkezli retrospektif yapıdadır.

01.01.2016 – 30.07.2020 tarihleri arasında lokal ileri mide kanseri tanısıyla perioperatif FLOT rejimiyle kemoterapi alıp, Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi genel cerrahi kliniği , Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi genel cerrahi kliniklerinde küratif cerrahi geçiren 103 hastanın kısa ve orta dönem sonuçları değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların endoskopik olarak alınan mide biyopsilerinde adenokarsinom doku tanısı mevcuttu. Klinik evrelemeleri Fizik muayene, Abdominal USG, Özefagogastroduodenoskopi, Abdominotorakal BT (koronal, aksiyel, sagittal plan), EUS, PET-CT ,MRI ile yapıldı. TNM klinik evreleme 8.edisyona göre cT2 ve üstü, cNx, M0 olarak değerlendirilen , hematolojik ölçümleri, karaciğer, böbrek ve solunum fonksiyonları yeterli olup, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans skoru 2 ve altında olan preoperatif kemoterapi alması planlanan lokal ileri mide kanseri hastaları yazılı onamları alınarak çalışmaya dahil edildi. Uzak metastazı olan, retroperitoneal lenf nodu metastazı olan, komşu organlara invaze rezeke edilemeyecek durumda olan, daha önce mide kanser cerrahisi geçirmiş olan, sekonder malign hastalığı olup buna bağlı daha önce kemo- veya radyoterapi almış olanlar, 18 yaşından küçük, obstrüksiyon yada kanama nedeniyle acil cerrahi geçirmek zorunda kalan, kontrolsüz sistemik hastalık yada komorbiditesi olan, akut enfeksiyöz hastalığı olan, kemotöröpatik ajanlara hipersensitivitesi olduğu bilinen veya başka çalışmaya dahil olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Belirtilen tarihler arasında lokal ileri mide kanseri tanısıyla perioperatif FLOT rejimiyle neoadjuvan kemoterapi protokolüne kaydedilen ardışık 117 hastanın neoadjuvan kemoterapi protokolünü tamamlayarak evrelemesinde progresyon ve uzak metastaz olmadığı saptanan 108 hasta küratif cerrahi planıyla genel cerrahi ve gastroenterolojik cerrahi kliniklerine başvurdu.108 hastanın 5'i küratif cerrahi geçiremedi (Şekil 30).

Hedef tedavi popülasyonu olarak geriye kalan 103 hastanın yaş, cinsiyet, tümörün midede lokalizasyonu (antrum, korpus, kardiya), histopatolojik varyantı (Lauren sınıflaması intestinal, difüz, mikst tip), patolojik tipi (adenokarsinom, taşlı yüzük), PET-CT suv max. tutulumu (evreleme ve neoadjuvan tedavi sonrası yanıt değerlendirme), TNM klinik evreleme (preoperatif ve patolojik evreleme), tümör çapı (preoperatif ölçülen-postoperatif patolojik spesmen ölçülen tümör çapı cm olarak), patolojik spesmen neoadjuvan tedaviye yanıt değerlendirmesi (Becker regresyon kriterleri sınıflaması), Cerb-B2 pozitifliği (İmmünohistokimya skor 3+ olanlar), intraoperatif alınan sitolojinin değerlendirmesi, cerrahi sınır, sağkalım süresi, hastalısız sağkalım süresi, peroperatif kan transfüzyonu yapılma durumu, ameliyat süresi, hastanede yatış gün sayısı, postoperatif gelişen komplikasyonlar Clavien Dindo sınıflamasına göre evrelenerek gözlemsel prospektif olarak kaydedildi, retrospektif olarak incelendi (176-178).



Şekil 30. Çalışma Profili

Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesinin son versiyonu ve Sağlık Bakanlığı'nın yayınlamış olduğu İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzuna uygun hareket edildi.

3.2. Prosedür

Perioperatif FLOT kemoterapi rejimi 4 siklus ameliyat öncesi ve 4 siklus ameliyat sonrası tedavi döneminden oluşmaktadır. Her bir siklus 2 haftalık dönemi kapsamaktaydı. Siklusun ilk günü docetaxel 50 mg/m² intravenöz, oksaliptatin 80 mg/m² intravenöz, lökoverin 200 mg/m² intravenöz ve fluorourasil 2600 mg/m² 24 saat intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmaktadır. Hastanın klinik durumuna göre antiemetik, deksametazon ve gerekli destek tedavileri uygulanmıştır. Tedaviyi durdurma kriterleri kabul edilemez toksisite gelişimi, hastalığın progrese olması, hastanın kendi isteği, mide kanaması veya mide çıkış yolu obstrüksiyonu ,tümör perforasyonu gibi nedenlerle acil ameliyat planlamasına alınmasıydı.

Gelişen yan etkiler CTCAE 4.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) ortak terminoloji kriterlerine göre kaydedildi, grade 3 ve üstü yan etkiler görüldüğünde doz ve zaman ayarlaması yapıldı. Hastalığı progresyon gösteren hastalara tedavilerinde değişiklik ve seçim yapma imkanı sağlandı.

Ameliyat planlaması preoperatif son siklusun tamamlanmasından yaklaşık 4 hafta sonra yapıldı. Ameliyat öncesi bu 4 haftalık planlama sürecinde hastanın torakoabdominal BT, abdomen USG, Endoskopi ve PET-BT ile tekrar evrelemesi yapılarak hastalığın progrese olup olmadığı veya uzak metastaz yapıp yapmadığı dışlandı. Neoadjuvan tedavi sonrası hastaların radyolojik evrelemeleri radyologlar tarafından RECIST versiyon 1.1 (solid tümörlerde cevabın değerlendirme kriterleri) kullanılarak yapıldı (182). Cerrahi prosedürün çeşidinin planlaması tümörün midede ki lokalizasyonuna, histopatolojik özelliklerine göre yapıldı. Operasyonlar mide kanseri cerrahisinde özelleşmiş cerrahi ekipler tarafından gerçekleştirildi, tüm cerrahların bu süreçte çalışma protokolüyle ilgili bilgisi vardı. İntraoperatif olarak komşu organ tutulumuyla karşılaşıldığında R0 rezeksiyon gerçekleştirmek mümkün ise mide ve komşu organ rezeksiyonları gerçekleştirildi. Antrum yerleşimli tümörlerde distal gastrektomi + Roux-en-Y gastrojejunostomi uygulandı. Korpus ve Kardiya tümörlerinde total gastrektomi + Roux-en-Y özefagojejunostomi uygulandı. Tüm opere edilen hastalar standart D2 lenf nodu diseksiyon geçirdi. Operasyon sonrası 3 aylık

periyotlarla Tıbbi Onkoloji kliniğince hastaların takibinde BT görüntülemeleri yapılarak hastalığın progrese olup olmadığı tespit edildi.

Cerrahi spesmenler formalinle fikse edilip parafine gömüldükten sonra aynı merkez patoloji laboratuvarında mide kanseri konusunda deneyimli patologlarca değerlendirildi. Tümörün patolojik evrelemesi, regrese olan tümör yatağının çapının ölçümü, histopatolojik tipinin tanımlaması, lenf nodlarının sayımı, tedavi regresyon derecesi, intraoperatif olarak alınan sitolojik örneklemenin ve cerrahi rezeksiyon sınırının değerlendirmesi (R0-1-2) yapıldı.

Patolojik evrelemede tümör invazyon derinliği (T), lenf nodu tutulumu (N) değerlendirmesi UICC/ AJCC TNM 8.edisyon (UICC – international union against cancer) sınıflamasına göre yapıldı. Histolojik tipi, tanı konulan ilk biyopsiden Lauren sınıflamasına göre çalışıldı. Cerb-B2 pozitifliği immünhistokimyasal olarak çalışıldı (İHK) skor 3+ olanlar pozitif olarak kaydedildi, ayrıca floresan in situ hibridizasyon (FISH) uygulanmadı (179).

Tümörün tedaviye verdiği yanıt ve regresyon derecesi Becker regresyon kriterlerine göre değerlendirildi. Makroskopik olarak seçilebilen tümör yatağındaki canlı tümör hücresinin yüzdesine göre; TRG1a (patolojik tam yanıt: rezidüel tümör hücresi yok), TRG1b (subtotal regresyon: < %10 rezidüel tümör hücresi), TRG2 (parsiyel regresyon : 10-50 % rezidüel tümör hücresi), TRG3 (minör veya hiç regresyon yok : > 50% rezidü tümör hücresi)(176,177). Tümör yatağında tümör regresyonu açısından değerlendirilen kriterler ; fibrozis, nekroz, mukozada düzleşme veya makrofaj bulunması.

Peroperatif süreçte kan transfüzyonu verileri kaydedildi. ASA (American Society of Anesthesiologists) sınıflamasına göre hastaların skorları kaydedildi (180). Postoperatif gelişen cerrahi komplikasyonlar Clavien Dindo sınıflamasına göre evrelemesi yapıldı (178). Ortalama ameliyat süresi, yatış süresi hesaplandı. İlk 30 ve 90 günlük mortalite kaydedildi.

Genel sağkalım (peroperatif kemoterapi protokolüne kaydedilip çalışmaya dahil edildiği tarihten ölüme kadar geçen süre) ve hastalıksız sağkalım süreleri (peroperatif kemoterapi protokolüne kaydedilip çalışmaya dahil edildiği tarihten hastalığın progrese olduğu veya ölüme kadar geçen süre) çalışıldı.

Çalışmanın primer çıkarım noktası neoadjuvan kemoterapi tedavisine bağlı postoperatif cerrahi spesimende değerlendirilen patolojik tam yanıt (Becker sınıflamasına göre TRG1a) alınan hasta sayısı oranıdır. Sekonder çıkarım noktaları ise temiz cerrahi sınır sağlanma (R0 rezeksiyon) oranı, hastalıksız ve genel sağkalım süresi, cerrahi morbidite ve mortalitedir. Çalışma STROCSS 2019 kılavuzuna uygun hazırlanmıştır (181).

3.3. İstatistiksel Analiz

Belirtilen tarihler arasında lokal ileri mide kanseri tanısıyla perioperatif FLOT rejimiyle neoadjuvan kemoterapisini tamamlayan, evrelemesi yapılarak progresyon ve uzak metastaz olmadığı saptanan 103 hastanın verileri istatistiksel olarak incelenmiş olup yazının içeriğinde hedef tedavi hasta popülasyonu olarak isimlendirilmiştir (Şekil 30).

Veriler medyan (min-maks) ve sayı (yüzde) ile verildi. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov testi ve Shapiro-Wilk testi ile yapıldı. İstatistik analizlerde Pearson ki-kare testi, Mc Nemar testi ve Marjinal Homojenite testi uygun olan yerlerde kullanıldı. Sağkalım süresi analizleri için Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Analizlerde IBM SPSS Statistics 26.0 programı kullanıldı.

Çalışmayı yürüten taraflar ve yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Herhangi bir kurumdan çalışmanın tasarımı, verilerin toplanıp analiz edilmesi ve tezin yazım ve basımıyla ilgili maddi / manevi destek alınmamıştır.

4. BULGULAR

Preoperatif 4 siklus FLOT rejimi kemoterapisini tamamlayarak küratif cerrahi rezeksiyon geçiren hedef tedavi hasta popülasyonunun temel verileri Tablo-4’de verilmiştir.

Hedef tedavi hasta popülasyonunun NAKT öncesi temel verileri incelendiğinde erkek hasta sayısı 74 (71.8%), kadın hasta sayısı 29 (28.16), yaş ortalaması 60,7±14,2 yıldır. 40-59 yaş hasta grubu 35 kişi (33,9%), 60-69 yaş grubu 37 kişiydi (35,9%). Tümörün midede yerleşimi korpus 40 (38,8%), antrum 35 (33,9%), kardial 28 (27,1%). Tümörün çap ölçümü ve klinik evrelemesi; radyolojik görüntülemeler (BT,MRI), gastroduodenoskopi ve endosonografi ile yapıldı. T evresi ; cT2 23 hasta (22,3% muskularis propria invaziv tümör), cT3 73 hasta (70,8 % subserozal bağ dokusuna penetre tümör), cT3 oran olarak yüksekti. Lenf nodu pozitifliği cN(+) 75 hasta (72,8%), cN(-) 28 hasta (27.18). Tümörün Lauren histolojik sınıflamasına göre yapılan incelemesinde intestinal tip 49 (47,5%), diffüz tip 45 (43,6 %) benzer oranlara sahipti. 8.edisyon TNM sınıflamasına göre hastaların büyük çoğunluğu evre II 87 (84,4%) idi.

Tümörün ölçülen ortalama çapı 4.64 cm ($\pm$ 1,803), evreleme için çekilen PET-CT ortalama SUV max. değeri 8,12 ($\pm$ 4,47) olarak kaydedildi.

Neoadjuvan tedavi sonrası küratif cerrahi geçiren hedef tedavi hasta popülasyonunun cerrahi ve patolojik verileri Tablo-5’de verilmiştir. Tümörün midede yerleşimine ve patolojik tipine göre total gastrektomi (TG) veya distal gastrektomi (DG) gerçekleştirilerek tüm hastalarda standart D2 lenf nodu diseksiyonu uygulandı. İntraoperatif olarak komşu organ invazyonu olduğu tespit edilip R0 rezeksiyon yapılabileceğine karar verilen hastalarda komşu organ rezeke edilerek cerrahi spesimene dahil edildi. Total gastrektomi oranı yüksekti; TG 69 hasta (67%), DG 26 hasta (25.2%), TG + komşu organ rezeksiyonu 8 hasta (7.8%). 8 hastada bir veya birden fazla komşu organ rezeksiyonu yapılmıştı; 5 splenektomi, 5 distal pankreatektomi, 1 karaciğer segmentektomi, 2 kolon rezeksiyonu.

Tümör cerrahisi geçiren hastaların spesimende sayılan total lenf nodu ortalama sayısı 26,37 ($\pm$ 9,584) idi.

Tablo 4. Hedef tedavi hasta popülasyonu temel verileri

	Değişkenler	FLOT n (%)
Cinsiyet	Kadın	29 (28.16)
	Erkek	74 (71.84)
Ecog Performans durumu	0	81 (78.64)
	1	15 (14.56)
	2	7 (6.80)
ASA	2	44 (42.72)
	3	49 (47.57)
	4	9 (8.74)
	5	1 (0.97)
Yaş (yıl)	<39	5 (4.8)
	40-59	35 (33.9)
	60-69	37 (35.9)
	>70	26 (25.2)
Mide Tümör Lokasyonu	Kardia	28 (27.18)
	Korpus	40 (38.83)
	Antrum	35 (33.98)
cT	T1	0 (0.00)
	T2	23 (22.33)
	T3	73 (70.87)
	T4	7 (6.80)
cN	-	28 (27.18)
	+	75 (72.82)
Lauren	İntestinal	49 (47.5)
	Diffüz	45 (43.6)
	Mikst	9 (8.9)
Taşlı Yüzük	Evet	27 (26.21)
	Hayır	76 (73.79)
Klinik Evre (TNM)	1	8 (7.77)
	2	87 (84.47)
	3	8 (7.77)
Tümör Çapı (cm) (ortalama)		4,64 (± 1,803)
PET-CT suv max. (ortalama)		8,12 (± 4,47)

Cerrahi sınırdaki tümör hücresi olmayan rezeksiyon (R0) sayısı 98 (95,1%), cerrahi sınırdaki mikroskopik olarak tümör hücresi görülen rezeksiyon (R1) sayısı 5 (4,9%) idi.

Patolojik evreleme incelendiğinde patolojik tam yanıt (ypT0) olan hasta sayısı 10 hasta (9.7%), pT4 olan 25 (24.3 %) hastaydı, spesimende metastatik lenf nodu olmayan (ypN0) hasta sayısı 40 (38.8 %), patolojik evre I 16 hasta (15.5 %), patolojik evre II 35 hasta (33.98%), patolojik evre III 42 hastaydı (40.7%).

Becker sınıflamasına göre neoadjuvan tedavi cevabına göre tümörün regresyon derecesi TRG1a (patolojik tam yanıt) 10 (9.7%), TRG1b (subtotal yanıt) 13 (12.6 %).

C-erb B2 pozitifliği (IHK 3+) 7 hastada (6.79 %) saptandı.

Klinik ve Patolojik evre kendi arasında karşılaştırıldığında cT – ypT arasında anlamlı ilişki yoktu ($p=0.099$). cN – ypN arasında yüksek oranda anlamlı ilişki saptandı ($p< 0.001$). cN negatiflik 27% iken patolojik lenf nodu negatiflik oranı (ypN0) (38,8%) artış mevcuttu.

Tablo 5. Cerrahi ve Patolojik sonuçlar

	Değişkenler	FLOT n (%)
Gastrektomi	TG + D2 Lenfadenektomi	69 (67.0)
	DG+ D2 Lenfadenektomi	26 (25.2)
	TG+D2 Lenfadenektomi + komşu organ rezeksiyonu	8 (7.8)
Cerrahi rezeksiyon	R0	98 (95.1)
	R1	5 (4.9)
ypT	T0	10 (9.7)
	T1	7 (6.8)
	T2	16 (15.5)
	T3	45 (43.7)
	T4	25 (24.3)
ypN	N0	40 (38.8)
	N1	20 (19.4)
	N2	17(16.5)
	N3	26 (25.3)
Becker	TRG1a	10 (9.7)
	TRG1b	13 (12.6)
	TRG2	26 (25.3)
	TRG3	54 (52.4)
Cerb-B2	Negatif	73 (70.87)
	Pozitif (IHK 3+)	7 (6.79)
	Değerlendirilmeyen	23 (22.33)
Patolojik evre	0	10 (9.7)
	1	16 (15.5)
	2	35 (33.98)
	3	42 (40.7)
Lenf Nodu sayısı (ortalama)		26,37(± 9,584)
Tümör çapı (cm) (ortalama)		4 (± 2,549)
PET-CT tedavi yanıt (suv-max. ortalama)		3,9 (± 3,20)

Tümörün ameliyat öncesi ölçülen ortalama çapının değeri 4.64 cm ($\pm$ 1,803) iken neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi spesimende ölçülen ortalama çap değeri 4 cm ($\pm$ 2,549). Tedavi öncesi ve sonrası tümör çapları karşılaştırıldığında, tümör çapının boyutunda yaşanan gerileme istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$).

Evreleme için çekilen PET-CT ortalama suv max. değeri 8,12 ($\pm$ 4,47), neoadjuvan tedaviye yanıt değerlendirmesi için çekilen PET-CT ortalama suv-max değeri 3,9 ($\pm$ 3,20), tümörün suv-max tutulumunda gerileme istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$)

Tablo 6. Tümörün midede ki anatomik lokasyonu ile klinik ve patolojik evreler arasında ilişki düzeyi

Değişkenler		Tümör Lokasyon			p değeri*
		KORPUS	KARDİA	ANTRUM	
cT	T1	0 (%0.00)	0 (%0.00)	0 (%0.00)	0.228
	T2	13 (%32.50)	5 (%17.86)	5 (%14.29)	
	T3	26 (%65.00)	21 (%75.00)	26 (%74.29)	
	T4	1 (%2.50)	2 (%7.14)	4 (%11.43)	
cN	-	15 (%37.50)	6 (%21.43)	7 (%20.00)	0.171
	+	25 (%62.50)	22 (%78.57)	28 (%80.00)	
Klinik Evre	1	6 (%15.00)	0 (%0.00)	2 (%5.71)	0.201
	2	32 (%80.00)	25 (%89.29)	30 (%85.71)	
	3	2 (%5.00)	3 (%10.71)	3 (%8.57)	
ypT	T0	6 (%15.00)	3 (%10.71)	1 (%2.86)	0.274
	T1	5 (%12.50)	0 (%0.00)	2 (%5.71)	
	T2	4 (%10.00)	6 (%21.43)	6 (%17.14)	
	T3	16 (%40.00)	14 (%50.00)	15 (%42.86)	
	T4	9 (%22.50)	5 (%17.86)	11 (%31.43)	
ypN	N0	16 (%40.00)	13 (%46.43)	11 (%31.43)	0.658
	N1	6 (%15.00)	7 (%25.00)	7 (%20.00)	
	N2	8 (%20.00)	2 (%7.14)	7 (%20.00)	
	N3	10 (%25.00)	6 (%21.43)	10 (%28.57)	
	N4	0 (%0.00)	0 (%0.00)	0 (%0.00)	
Patolojik Evre	0	6 (%15.00)	3 (%10.71)	1 (%2.86)	0.744
	1	6 (%15.00)	5 (%17.86)	5 (%14.29)	
	2	13 (%32.50)	9 (%32.14)	13 (%37.14)	
	3	15 (%37.50)	11 (%39.29)	16 (%45.71)	

Tümörün midede ki anatomik lokasyonu ile neoadjuvan tedaviye verdiği patolojik yanıtın regresyon derecesi (Becker sınıflaması), histolojik tipi (Lauren sınıflaması), C-erb B2 pozitiflik düzeyleri arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı (Tablo-7). Ancak korpus yerleşimli tümörlerin tedaviye vermiş olduğu patolojik tam yanıt (TRG1a) oranının (tam yanıt veren toplam 10 hastanın 6'sı) ve Cerb-B2 pozitiflik oranının (7 pozitif hastanın 5'i) daha yüksek olduğu görüldü.

Tablo 7. Tümörün anatomik lokasyonu ile Becker, Lauren, C-erb B2 karşılaştırması

Değişkenler		Tümör lokasyon			p değeri*
		KORPUS	KARDİA	ANTRUM	
Becker	TRG1a	6 (%15.00)	3 (%10.71)	1 (%2.86)	0.602
	TRG1b	5 (%12.50)	2 (%7.14)	6 (%17.14)	
	TRG2	9 (%22.50)	7 (%25.00)	10 (%28.57)	
	TRG3	20 (%50.00)	16 (%57.14)	18 (%51.43)	
LAUREN	Diffüz	12 (%40.00)	10 (%43.48)	11 (%44.00)	0.901
	İntestinal	15 (%50.00)	12 (%52.17)	13 (%52.00)	
	Mikst	3 (%10.00)	1 (%4.35)	1 (%4.00)	
Cerb-B2	Negatif	27 (%84.38)	20 (%90.91)	26 (%100.00)	0.111
	Pozitif	5 (%15.63)	2 (%9.09)	0 (%0.00)	

Tümörün histolojik tipi ile (Lauren); Cerb-B2 pozitiflik düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p = 0.018$). Cerb-B2 pozitif olan hastaların hepsi İntestinal tipti (Tablo-8).

Tümörün histolojik tipi ile (Lauren); cerrahi rezeksiyon arasında anlamlı ilişki yoktu ($p = 0.064$). Ancak intestinal tip histolojisi olan tümörlerin tamamı R0 rezeksiyon sonucuna sahipti (Tablo-8).

Tümörün histolojik tipi ile (Lauren); neoadjuvan tedaviye verdiği yanıtın derecesi (Becker) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuç yoktu ($p = 1.000$). İntestinal tip tümörlerde tam (TRG1a) ve subtotal (TRG1b) yanıt derecesinin sayısal olarak daha çok olduğu Tablo-8'de görülmektedir.

Tümörün neoadjuvan tedaviye verdiği yanıtın derecesi (Becker) ile patolojik nodal (ypN) evrelemesi arasında yüksek derecede anlamlı ilişki mevcuttu ($p = .0001$). Becker TRG1a (tam yanıt) saptanan hastaların hepsi ypN0 idi, nodal pozitiflik yoktu.

Tablo 8. Tümörün histolojik tipiyle Cerb-B2 ve Cerrahi rezeksiyon sınır değerlendirmesi arası ilişki

Değişkenler		LAUREN			p değeri*
		Diffüz	İntestinal	Mikst	
Becker	TRG1a	0 (% 0.00)	7 (%46.6)	0 (%0.00)	1.000
	TRG1b	1 (%100.0)	8 (%53.3)	0 (%0.00)	
Cerb-B2	Negatif	30(%100.0)	26 (%78.79)	4(%100.0)	0.018
	Pozitif	0 (%0.00)	7 (%21.21)	0 (%0.00)	
Cerrahi Rezeksiyon	R0	30 (%90.9)	40(%100.00)	4 (%80.00)	0.064
	R1	3 (%9.1)	0 (%0.00)	1 (%20.00)	

Tablo 9. Peroperatif cerrahi komplikasyonlar

Komplikasyon Tipi	Sayı (%)
Anastomoz Kaçağı	1 (0.97)
Stump Kaçağı	1 (0.97)
Yara Yeri Enfeksiyonu	4 (3.88))
Apse	1 (0.97)
Pnömoni	3 (2.91)
Akut Böbrek Yetmezliği	2 (1.94)
Kardiyak	3 (2.91)
Pulmoner Ödem	1 (0.97)
İleus	6 (5.83)
Pankreatit	2 (1.94)
Plevral Effüzyon	1 (0.97)

Peroperatif cerrahi komplikasyonlar Tablo-9’da verilmiştir. Anastomoz kaçağı olan 1 hasta (0.97 %) ve pankreatit geçiren 1 hasta (0.97 %) tekrar opere edilmiştir. Medikal tedaviyle takibe yanıt vermeyen 2 hasta (1.94 %) ileus nedeniyle postop 4. ve 7. ay opere olmuştur. Re-operasyon nedenleri Tablo 11’da verilmiştir.

Hastaların postoperatif dönem cerrahi komplikasyonları Modifiye Clavien-Dindo sınıflama sistemine göre kategorize edildi. Grade 5 iki hasta postop 2. ve 13. Gün ex olan hastalardı. Grade 4 hasta postop akut böbrek yetmezliği gelişip yoğunbakımda takip gerektiren hastaydı. Grade 3 hastalar girişimsel radyoloji tarafından drenaj yapılan (plevral efüzyon yada batınıçi koleksiyon nedeniyle) veya anastomoz, stump kaçağı

nedeniyle re-opere olan hastalardı. Grade 2 hastalar ise santral parenteral nutrisyon gerekliliği olan, kan transfüzyonu yapılan, antibiyoterapi desteği gereken, ek tedaviler verilen hastalardı.

Tablo 10. Modifiye Clavien Dindo cerrahi komplikasyon sınıflaması

Modifiye Clavien-Dindo sınıflaması	Sayı (%)
Grade 1	4 (3.88)
Grade 2	20 (19.42)
Grade 3	5 (4.85)
Grade 4	1 (0.97)
Grade 5	2 (1.94)

Tablo 11. Re-operasyon nedenleri

Re-operasyon nedenleri	Sayı (%)
Anastomoz Kaçağı	1 (0.97)
Enterokütan fistül	1 (0.97)
İleus	2 (1.94)
Splenektomi	1 (0.97)
Ameliyat lojunda nüks	1 (0.97)
Pankreatit	1 (0.97)

Operasyon ortalama süresi 187.33 dakikaydı ($\pm$ 36,386). Hastaların postoperatif hastanede yatış süresi ortalama 9.53 gündü ($\pm$ 5,55).

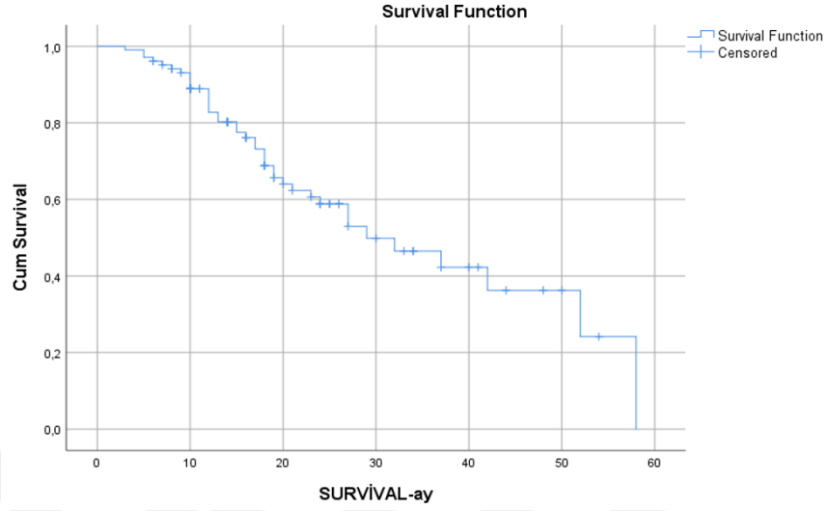
Peroperatif kan transfüzyonu 12 hastada (11.7%) yapılmıştı (4 hastada 1 ünite, 6 hastada 2 ünite, 2 hastada 3 ünite).

Tümörün tedaviye verdiği cevaba bağlı regresyon derecesi (Becker sınıflaması) ile postoperatif yatış gün ortalama süresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,945$) (TRG1a 9 gün (6-16), TRG1b 9 gün (6-12), TRG2 8 gün (6-14), TRG3 8 gün (2-55)).

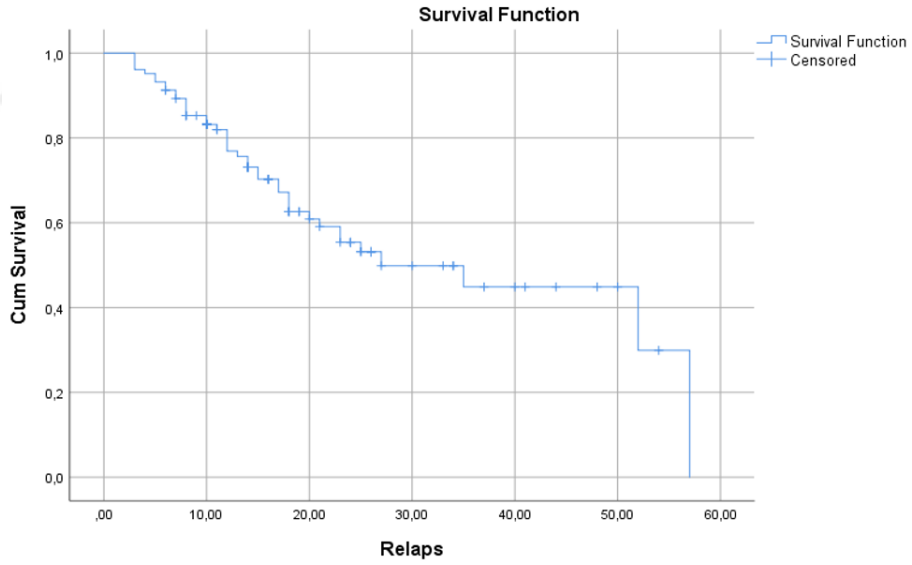
Tümörün tedaviye verdiği cevaba bağlı regresyon derecesi (Becker sınıflaması) ile peroperatif kan transfüzyonu arasında anlamlı ilişki olmasa da ($p=0,629$), TRG1a olan 10 hastada transfüzyon yapılmamıştı, TRG1b olan 13 hastanın 1'inde transfüzyon yapılmıştı.

İlk 30 günlük mortalite oranı % 1.94 (2 hasta), ilk 90 gün mortalite oranı %3.88 (4 hasta) olarak saptandı.

Medyan sağkalım süresi 29 ay (18,4-39,6), hastalıksız sağkalım süresi ise 27 ay (12,4-41,5) saptandı. 2 yıllık sağkalım 62,2% olarak saptandı.



Şekil 31. Genel sağkalım (Kaplan-Meier)



Şekil 32. Hastalıksız sağkalım (Kaplan-Meier)

Tümörün histolojik tipinin (Lauren) sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi vardı ($p=0.032$), intestinal tip tümörlerin sağkalım süresi daha yüksekti.

Tümörün patolojik evrelerinin ypT ($p=0.001$) ve ypN ($p=0.001$) sağkalım ile ilişkisi istatistiksel olarak yüksek derecede mevcuttu. Evre azaldıkça sağkalım süreleri artmaktaydı.

Tümörün patolojik tipinin (taşlı yüzük) ($p=0.447$), midede lokalizasyonunun ($p=0.713$), Cerb-B2 pozitifliğinin ($p=0.333$), klinik cT ($p=0.262$) ve cN ($p=0.095$) evresinin, tedaviye verdiği yanıtın (becker) ($p=0.481$) sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi yoktu.



5. TARTIŞMA

Lokal ileri rezektabl mide kanserleri için en az 25 lenf nodunun çıkarıldığı D2 lenfadenektomili R0 rezeksiyon tek küratif tedavi seçeneği olarak görünmektedir (183).

Coğrafik olarak tedavi yaklaşımları farklılıklar göstermektedir, Batı dünyasında mide kanseri hastalarında sağkalımı arttırmak için perioperatif kemoterapi stratejisi geliştirilmiştir. Amaç tümörü down-stage ederek genel sağkalımı arttırmak, patolojik cevabı iyileştirmek, lokal ve uzak relapsları azaltabilmek için mikrometastazları yok etmektir.

Sadece cerrahi R0 rezeksiyon yapılan hastaların %60'ı nüks etmektedir, rezektabl mide kanserinde 5 yıllık sağkalım %10-30 arasındadır. hastaların çoğu cerrahiye ilave tedaviye ihtiyaç duymaktadır (184).

Perioperatif süreçte neoadjuvan tedavinin 5 yıllık sağkalım verileri faz 3 çalışmalar kronolojik süreçte incelenecek olursa OE02 çalışması (2002 yılı) CF rejimi 23% , MAGIC çalışması (2006 yılı) 3+3 ECF rejimi 36%, ACCORD çalışması (2011 yılı) 3+3 siklus CF rejimi 38%, FLOT4 çalışması (2017 yılı) 4+4 FLOT rejimi 45% olarak verilmiştir (185,70,186,11).

NAKT 2015 yılında yayınlanan 13 randomize kontrollü çalışmayı içeren meta-analize göre anlamlı R0 rezeksiyon, genel ve hastalıksız sağkalım oranı sağlamaktadır (187).

Yaptığımız çalışmaya dahil olan 103 hastanın hepsi lokal ileri rezektabl mide kanseri hastaları olup, literatürü taradığımızda FLOT 4 çalışması hariç benzer sayıda hasta grubunun FLOT KT rejimiyle sonuçlarını veren bir çalışma saptayamadık. Bu yüzden çalışmada elde ettiğimiz verileri FLOT4 çalışmasıyla karşılaştırmanın daha doğru olduğunu düşünmekteyiz.

Tümörün NAKT verdiği yanıtın patolojik regresyon değerlendirmesinde Becker kriterleri kullanıldı. Becker ve ark. yapmış olduğu çalışmalarda platinum bazlı neoadjuvan kemoterapilerde tümörün regresyon derecesinin, tümörün patolojik evresinden bağımsız bir prognostik faktör olduğunu göstermişlerdir (176,177). OE05 ve ST03 çalışmaları patolojik regresyonun prognostik faktör olduğunu destekleyici kanıtlar yayınlamıştır (188).

Hastaların % 9.7'sinde TRG1a (patolojik tam yanıt), %12.6'sı TRG1b (patolojik subtotal yanıt) saptanmış olup FLOT4 çalışmasında (TRG1a %16, TRG1b %12,6) elde edilen oranlardan daha düşüktür. Hastaların yaş, cinsiyet ,ECOG performans durumu, histolojik ve taşlı yüzük komponent yüzdelerinin ,klinik evrelemeleri benzerdi. Genetik, moleküler etkenlerin bu yanıtsızlığa neden olabileceğini düşünmekteyiz.

Cerrahi sınır rezeksiyon oranları karşılaştırıldığında ise saptadığımız R0 (95.1%) rezeksiyon oranı FLOT çalışmasından (85%) daha yüksekti. Preoperatif multidisipliner değerlendirmenin ve cerrahi rezeksiyonun tek merkez, aynı ekipler tarafından yapılmış olmasının R0 rezeksiyonu arttırdığını ve tümörün tedaviye verdiği regresyon cevabından bağımsız olduğunu düşünmekteyiz. Histolojik tipe R0 rezeksiyon arasında her ne kadar anlamlı ilişki saptayamasak da intestinal tip histolojisi olan tüm hastalarda (40 hasta) R0 rezeksiyon gerçekleştirilmişti.

Tümörün tedaviye verdiği patolojik regresyon sınıflaması (Becker) açısından FLOT4 çalışmasının aksine anlamlı bir ilişki olmasa da intestinal tipin TRG1a ve TRG1b sayı ve yüzdesinin yüksek olduğu tablo-8'de görülmektedir. Anlamlı ilişki bulunmama sebebinin hastaların histolojik gruplara dağıldığında sayısal miktarının düşük kalması olarak değerlendirdik.

Tümörün midede ki lokasyonu ile tedaviye verdiği yanıt arasında her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da korpus yerleşimli tümörlerde tam yanıt (TRG1a) (10 hastanın 6'sı) ve Cerb-B2 pozitiflik sayısı (7 hastanın 5'i) daha yüksekti. Bu ilişkinin daha yüksek hasta sayısına sahip çalışmalarda doğrulanması gerekmekte olup korpus yerleşimli tümörlerin, Cerb-B2 reseptör pozitifliği mevcutsa tedaviye çok daha iyi cevap verebileceğini düşündürebilir. Cerb-B2 pozitif olan hastaların hepsi histolojik olarak intestinal tipe sahipti ve intestinal tip tümörlerin sağkalım süresi daha uzundu.

Tümörün klinik ve patolojik evreleme parametreleri karşılaştırıldığında cN ve ypN arasında anlamlı ilişki vardı, NAKT sonrası lenf nodu pozitifliği azalmıştı (cN + 72.8 %, ypN+ 61.2 %). Klinik evreleme aşamasında lenf nodu pozitifliği görüntülemelere bağlı olduğu için biraz abartılmış olabileceğini düşünsek de neoadjuvan tedavi sonrası azalmış olması tedaviye olumlu yanıt verdiğini düşündürmektedir.

ypN ile de tümörün tedaviye verdiği patolojik regresyon arasında anlamlı ilişki mevcut olup TRG1a hastaların hepsi ypN0 idi, yani nodal pozitiflik yoktu. Tümörün

klirik evresiyle sağkalım arası ilişki yokken, patolojik evresiyle sağkalım arasında anlamlı ilişki mevcuttu. Bu sonuç tümörün tedaviye verdiği cevabın hastaların sağkalımını arttırdığını göstermektedir.

Tümörün tedaviye verdiği cevaba bağlı regresyon sınıflaması (Becker kriterleri) ile peroperatif kan transfüzyonu arasında anlamlı ilişki saptayamasak da TRG1a olan 10 hastada transfüzyon yapılmamıştı, TRG1b olan 13 hastanın 1'inde transfüzyon yapılmıştı. İyi derecede regrese olan tümörlerin peroperatif kan transfüzyon ihtiyaı daha azdı.

Medyan sağkalım süresi 29 ay (18,4-39,6), hastalıksız sağkalım süresi ise 27 ay (12,4-41,5) saptandı. 2 yıllık sağkalım 62,2% idi. FLOT4 çalışmasında ise 2 yıllık sağkalım 68% idi. Sağkalımın alışmamızda daha düşük seyretmesi genetik ve moleküler farklılık kaynaklı olduğunu düşündürmektedir.

Yaş ve cinsiyetin sağkalım üzerinde anlamlı bir ilişkisi olmasa da genç hasta grubunda (<39 yaş) tümör çok daha agresif seyretmekte ve genel sağkalım süresi (15 ay ± 1.633) kısalırmaktaydı.

Evreleme ve tedaviye yanıt için çekilen PET-CT suv-max değerleri karşılaştırıldığında, NAKT etkisiyle suv-max değer ortalamalarının 8,12 (± 4.47)'den, 3,9 (± 3.20)'a gerilediği saptandı. İlk llen tümör çap ortalamasının da 4.64 cm (± 1.803)'den, patolojik spesmende ölçülen 4 cm ($\pm 2,549$) tümör çapı ortalamasına gerilediği saptandı. Suv-max değerlerinde ki ve tümör çaplarındaki istatistiksel olarak anlamlı gerileme NAKT'ye olumlu cevabı düşündürmektedir..

Laparoskopik evrelemedeki eksiklik, tek merkezli retrospektif yapıda az hasta sayısına sahip olması çalışmanın limitasyonlarıdır. Ancak dünya literatürünü taradığımızda FLOT-4 alışması haricinde lokal ileri rezektabl mide kanseri hastalarında FLOT rejimiyle bu sayıda hastanın verisini sunan başka bir çalışma saptayamadık, bu nedenle çalışmamızın değerli olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

- Önemli prognostik göstergelerden olan, tümörün tedaviye verdiği regresyon yanıt oranı daha düşük iken, R0 rezeksiyon oranı daha yüksekti.
- İntestinal tip histolojiye sahip tümörün tedaviye verdiği patolojik regresyon yanıtı ve R0 rezeksiyon oranı daha yüksekti .
- Korpus yerleşimli tümörlerin tedaviye verdiği regresyon yanıt oranı ve CerbB2 pozitifliği daha yüksekti.
- Cerb-B2 + tümörlerin hepsi histolojik olarak intestinal tipti.
- NAKT sonrası patolojik lenf nodu pozitiflik oranı (ypN) azalmıştı. TRG1a hastaların hepsi ypN0, yani nod negatifti.
- NAKT sonrası patolojik evre geriledikçe sağkalım oranı ve süresi artmaktaydı.
- Genç hasta grubunda tümör daha agresif karakterdeydi, sağkalım ortalama süresi daha kısaydı.
- Genel ve hastalıksız sağkalım süreleri daha kısaydı.
- TRG1a ve TRG1b hastalarda peroperatif kan transfüzyon ihtiyacı azdı.
- PET-CT suv-max değeri ve tümör çapı ortalaması NAKT sonrası gerilemişti.

Sağkalım oranlarının ve tümörün tedaviye verdiği yanıtın çalışmamızda daha düşük olması, Batı kaynaklı FLOT tedavi rejiminin ülkemiz coğrafyasında genetik ve moleküler farklılıklar nedeniyle daha az etkili olduğunu düşündürmektedir. Bu düşüncemizin daha geniş vaka serileriyle doğrulanması gerekmektedir.

Preoperatif FLOT tedavi rejimi tümör çapında belirgin gerileme sağlayıp küratif cerrahi rezeksiyonu kolaylaştırırken, uzun dönem onkolojik sonuçlar üzerine etkisi sorgulanmalıdır. Özellikle taşlı yüzük komponentli diffüz histotip tümörlerde FLOT rejiminin etkisi sınırlıdır. Laparoskopik evrelemenin daha aktif yapılarak, lokal ileri rezektabl mide kanserlerinin bu subtiplerinde tatmin edici uzun dönem onkolojik sonuçlar elde edebilmek için yeni moleküler tedavilerin geliştirilmesi gerekmektedir

KAYNAKLAR

- 1 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424 [PMID: 30207593 DOI: 10.3322/caac.21492]
- 2 Jim MA, Pinheiro PS, Carreira H, Espey DK, Wiggins CL, Weir HK. Stomach cancer survival in the United States by race and stage (2001-2009): Findings from the CONCORD-2 study. *Cancer* 2017; 123 Suppl 24: 4994-5013 [PMID: 29205310 DOI: 10.1002/cncr.30881]
- 3 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]
- 4 Anderson WF, Camargo MC, Fraumeni JF, Correa P, Rosenberg PS, Rabkin CS. Age-specific trends in incidence of noncardia gastric cancer in US adults. *JAMA* 2010; 303: 1723-1728 [PMID: 20442388 DOI: 10.1001/jama.2010.496]
- 5 Akiba S, Koriyama C, Herrera-Goepfert R, Eizuru Y. Epstein-Barr virus associated gastric carcinoma: Epidemiological and clinicopathological features. *Cancer Sci* 2008; 99: 195-201 [PMID: 18271915 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2007.00674.x]
- 6 Rona KA, Schwameis K, Zehetner J, Samakar K, Green K, Samaan J, Sandhu K, Bildzukewicz N, Katkhouda N, Lipham JC. Gastric cancer in the young: An advanced disease with poor prognostic features. *J Surg Oncol* 2017; 115: 371-375 [PMID: 28008624 DOI: 10.1002/jso.24533]
- 7 Al-Refaie WB, Hu CY, Pisters PW, Chang GJ. Gastric adenocarcinoma in young patients: A populationbased appraisal. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 2800-2807 [PMID: 21424881 DOI: 10.1245/s10434-011-1647-x]
- 8 Hatta W, Gotoda T, Koike T, Masamune A. History and future perspectives in Japanese guidelines for endoscopic resection of early gastric cancer. *Dig Endosc* 2020; 32: 180–90.
- 9 Association JGC. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer* 2017; 20: 1–19.
- 10 Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, et al. Endoscopic submucosal dissection: European society of gastrointestinal endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy* 2015; 47: 829–54.
- 11 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 Salah-Eddin Al-Batran, Nils Homann, Claudia Pauligk, Thorsten O Goetze, Johannes Meiler, Stefan Kasper ve ark. *Lancet* 2019; 393: 1948–57 Published Online April 11, 2019 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32557-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32557-1)
- 12 Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ, MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11-20 [PMID: 16822992 DOI: 10.1056/NEJMoa055531]
- 13 Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, Ducourtieux M, Bedenne L, Fabre JM, Saint-Aubert B, Genève J, Lasser P, Rougier P. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1715-1721 [PMID: 21444866 DOI: 10.1200/JCO.2010.33.0597]

- 14 Song Z, Wu Y, Yang J, Yang D, Fang X. Progress in the treatment of advanced gastric cancer. *Tumour Biol* 2017; 39: 1010428317714626 [PMID: 28671042 DOI: 10.1177/1010428317714626]
- 15 Schuhmacher C, Gretscher S, Lordick F, Reichardt P, Hohenberger W, Eisenberger CF, Haag C, Mauer ME, Hasan B, Welch J, Ott K, Hoelscher A, Schneider PM, Bechstein W, Wilke H, Lutz MP, Nordlinger B, Van Cutsem E, Siewert JR, Schlag PM. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954. *J Clin Oncol* 2010; 28: 5210-5218 [PMID: 21060024 DOI: 10.1200/JCO.2009.26.6114]
- 16 Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2017; 153: 420–29
- 17 Kim H, Hwang Y, Sung H, et al. Effectiveness of gastric cancer screening on gastric cancer incidence and mortality in a community-based prospective cohort. *Cancer Res Treat* 2018; 50: 582–89
- 18 Hamashima C, Ogoshi K, Okamoto M, Shabana M, Kishimoto T, Fukao A. A community-based, case-control study evaluating mortality reduction from gastric cancer by endoscopic screening in Japan. *PLoS One* 2013; 8: e79088
- 19 Jun JK, Choi KS, Lee H-Y, et al. Effectiveness of the Korean national cancer screening program in reducing gastric cancer mortality. *Gastroenterology* 2017; 152: 1319–28.
- 20 Arnold M, Park JY, Camargo MC, Lunet N, Forman D, Soerjomataram I. Is gastric cancer becoming a rare disease? A global assessment of predicted incidence trends to 2035. *Gut* 2020; 69: 823–29.
- 21- WHO. WHO classification of tumours: digestive system tumours, 5th edn. World Health Organization: International Agency for Research on Cancer, 2019.
- 22 Chen SY, Zhang RG, Duan GC. Pathogenic mechanisms of the oncoprotein CagA in *H. pylori*-induced gastric cancer (Review). *Oncol Rep* 2016; 36: 3087–94.
- 23 Hatakeyama M. Malignant *Helicobacter pylori*-associated diseases: gastric cancer and MALT lymphoma. *Adv Exp Med Biol* 2019; 1149: 135–49.
- 24 Yaghoobi M, McNabb-Baltar J, Bijarchi R, Hunt RH. What is the quantitative risk of gastric cancer in the first-degree relatives of patients? A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 2435–42
- 25 Murphy G, Dawsey SM, Engels EA, et al. Cancer risk after pernicious anemia in the US elderly population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 2282–89
- 26 Morgagni P, Gardini A, Marrelli D, et al. Gastric stump carcinoma after distal subtotal gastrectomy for early gastric cancer: experience of 541 patients with long-term follow-up. *Am J Surg* 2015; 209: 1063–68.
- 27 Tsugane S, Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. *Gastric Cancer* 2007; 10: 75–83.
- 28 Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J, Seruca R, Carneiro F. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. *Lancet Oncol* 2015; 16: e60–70
- 29 Huntsman DG, Carneiro F, Lewis FR, et al. Early gastric cancer in young, asymptomatic carriers of germ-line E-cadherin mutations. *N Engl J Med* 2001; 344: 1904–09.
- 30 Worthley DL, Phillips KD, Wayte N, et al. Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS): a new autosomal dominant syndrome. *Gut* 2012; 61: 774–79.

- 31 van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *J Med Genet* 2015; 52: 361–74.
- 32 Majewski IJ, Kluijt I, Cats A, et al. An α -E-catenin (CTNNA1) mutation in hereditary diffuse gastric cancer. *J Pathol* 2013; 229: 621–29.
- 33 Donner I, Kiviluoto T, Ristimäki A, Aaltonen LA, Vahteristo P. Exome sequencing reveals three novel candidate predisposition genes for diffuse gastric cancer. *Fam Cancer* 2015; 14: 241–46.
- 34 Fewings E, Larionov A, Redman J, et al. Germline pathogenic variants in PALB2 and other cancer-predisposing genes in families with hereditary diffuse gastric cancer without CDH1 mutation: a wholeexome sequencing study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3: 489–98
- 35 Li J, Woods SL, Healey S, et al. Point mutations in exon 1B of APC reveal gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach as a familial adenomatous polyposis variant. *Am J Hum Genet* 2016; 98: 830–42
- 36 van der Post RS, Oliveira C, Guilford P, Carneiro F. Hereditary gastric cancer: what's new? Update 2013–2018. *Fam Cancer* 2019; 18: 363–67.
- 37 Skandalakis LJ, Colborn GL, Weidman TA, Kingsnorth AN, Skandalakis JE, Skandalakis PN. Stomach. In: Skandalakis JE, Colburn GL, Weidman TA, et al., eds. *Skandalakis' Surgical Anatomy*. New York: McGraw-Hill; 2004 [chapter 15].
- 38 Furness JB, Costa M. Types of nerves in the enteric nervous system. *Neuroscience*. 1980;5(1):1-20.
- 39 Scharoun SL, Barone FC, Wayner MJ, Jones SM. Vagal and gastric connections to the central nervous system determined by the transport of horseradish peroxidase. *Brain Res Bull*. 1984;13(4):573-583.
- 40 Barrett KE. Gastric secretion. In: *Gastrointestinal Physiology*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2014 [chapter 3].
- 41 Dunn, D. and M. Eisemberg, *Applied Anatomy and anomalies of the stomach*. Bockus *Gastroenterology* Vol, 1985. 4: p. 851-873.
- 42 Gologan, A., D.Y. Graham, and A.R. Sepulveda, Molecular markers in *Helicobacter pylori*-associated gastric carcinogenesis. *Clinics in laboratory medicine*, 2005. 25(1): p. 197-222.
- 43 Chung, R.S., *Benign and malignant tumors of the stomach*. *Gastroenterologic endoscopy*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000: p. 671-702.
- 44 Hirota, W.K., et al., ASGE guideline: the role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract. *Gastrointestinal endoscopy*, 2006. 63(4): p. 570-580.
- 45 Stalsberg, H. and S. Taksdal, Stomach cancer following gastric surgery for benign conditions. *The Lancet*, 1971. 298(7735): p. 1175-1177
- 46 Wolfsen, H.C., H.A. Carpenter, and N.J. Talley, Menetrier's disease: a form of hypertrophic gastropathy or gastritis? *Gastroenterology*, 1993. 104(5): p. 1310- 1319.
- 47 Murakami T. Pathomorphological diagnosis, definition and gross classification of early gastric cancer. *Gann Monogr Cancer Res* 1971; 11: 53–55.

- 48 Participants in the Paris Workshop. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc* 2003; 58 (suppl): S3–43.
- 49 Ono H.early gastric cancer: diagnosis ,pathology, treatment techniques, and treatment outcomes.*Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006 ;18:863-866.
- 50 Catalano V, Labianca R, Beretta GD, Gatta G, de Braud F, Van Cutsem E. Gastric cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2005;54:209-241.
- 51 Al-Refaic WB, Abdalla EK, Ahmed SA, Mansfield PF. Gastric cancer. In: Feig BW, Berger DH, Fuhrman GM, editors. *M.D. Anderson Hand Book of Surgical Oncology* . Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p.205-240.
- 52 Borrmann R. Makroskopische Formen des vorgeschrittenen Magenkrebses. In: Henke F, Lubarsch O (eds). *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, vol 4/1. Berlin: Springer, 1926.
- 53 Li C, Oh SJ, Kim S, et al. Macroscopic Borrmann type as a simple prognostic indicator in patients with advanced gastric cancer. *Oncology* 2009; 77: 197–204
- 54 Laurén P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64: 31–49.
- 55 WHO. Digestive system tumours. WHO classification of tumours, 5th edition, volume 1. Geneva: World Health Organization, 2019.
- 56 Berlth F, Bollschweiler E, Drebber U et al (2014) Pathohistological classification systems in gastric cancer: diagnostic relevance and prognostic value. *World J Gastroenterol* 20(19):5679–5684
- 57 WHO. WHO classification of tumours: digestive system tumours, 5th edn. World Health Organization: International Agency for Research on Cancer, 2019.
- 58 Mariette C, Carneiro F, Grabsch HI, van der Post RS, Allum W, de Manzoni G. Consensus on the pathological definition and classification of poorly cohesive gastric carcinoma. *Gastric Cancer* 2019; 22: 1–9.
- 59 Tan IB, Ivanova T, Lim KH, et al. Intrinsic subtypes of gastric cancer, based on gene expression pattern, predict survival and respond differently to chemotherapy. *Gastroenterology* 2011; 141: 476–85.
- 60 Lei Z, Tan IB, Das K, et al. Identification of molecular subtypes of gastric cancer with different responses to PI3-kinase inhibitors and 5-fluorouracil. *Gastroenterology* 2013; 145: 554–65.
- 61 Network CGAR. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014; 513: 202–09.
- 62 Rhyu MG, Park WS, Meltzer SJ. Microsatellite instability occurs frequently in human gastric carcinoma. *Oncogene* 1994; 9: 29–32.
- 63 Chong JM, Fukayama M, Hayashi Y, et al. Microsatellite instability in the progression of gastric carcinoma. *Cancer Res* 1994; 54: 4595–97.
- 64 Furuya T, Uchiyama T, Murakami T, et al. Relationship between chromosomal instability and intratumoral regional DNA ploidy heterogeneity in primary gastric cancers. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 2815–20.

- 65 Kitayama Y, Igarashi H, Sugimura H. Different vulnerability among chromosomes to numerical instability in gastric carcinogenesis: stage-dependent analysis by FISH with the use of microwave irradiation. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 3139–46.
- 66- Grundei T, Vogelsang H, Ott K, et al. Loss of heterozygosity and microsatellite instability as predictive markers for neoadjuvant treatment in gastric carcinoma. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 4782–88
- 67 Fukayama M, Hayashi Y, Iwasaki Y, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma and Epstein-Barr virus infection of the stomach. *Lab Invest* 1994; 71: 73–81.
- 68 van Beek J, zur Hausen A, Klein Kranenbarg E, et al. EBV-positive gastric adenocarcinomas: a distinct clinicopathologic entity with a low frequency of lymph node involvement. *J Clin Oncol* 2004; 22: 664–70.
- 69 Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat Med* 2015; 21: 449–56
- 70 Smyth EC, Wotherspoon A, Peckitt C, et al. Mismatch repair deficiency, microsatellite instability, and survival: an exploratory analysis of the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) Trial. *JAMA Oncol* 2017; 3: 1197–203.
- 71 Pietrantonio F, Miceli R, Raimondi A, et al. Individual patient data meta-analysis of the value of microsatellite instability as a biomarker in gastric cancer. *J Clin Oncol* 2019; 37: 3392–400.
- 72 Kohlruss M, Grosser B, Krenauer M, et al. Prognostic implication of molecular subtypes and response to neoadjuvant chemotherapy in 760 gastric carcinomas: role of Epstein-Barr virus infection and high- and low-microsatellite instability. *J Pathol Clin Res* 2019; 5: 227–39
- 73 Sohn BH, Hwang JE, Jang HJ, et al. Clinical significance of four molecular subtypes of gastric cancer identified by The Cancer Genome Atlas project. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 4441–49.
- 74 Kather JN, Pearson AT, Halama N, et al. Deep learning can predict microsatellite instability directly from histology in gastrointestinal cancer. *Nat Med* 2019; 25: 1054–56.
- 75 Iizuka O, Kanavati F, Kato K, Rambeau M, Arihiro K, Tsuneki M. Deep learning models for histopathological classification of gastric and colonic epithelial tumours. *Sci Rep* 2020; 10: 1504.
- 76 Sharma H, Zerbe N, Klempert I, Hellwich O, Hufnagl P. Deep convolutional neural networks for automatic classification of gastric carcinoma using whole slide images in digital histopathology. *Comput Med Imaging Graph* 2017; 61: 2–13.
- 77 Yoshida H, Shimazu T, Kiyuna T, et al. Automated histological classification of whole-slide images of gastric biopsy specimens. *Gastric Cancer* 2018; 21: 249–57.
- 78 Aoyama T, Hutchins G, Arai T, et al. Identification of a high-risk subtype of intestinal-type Japanese gastric cancer by quantitative measurement of the luminal tumor proportion. *Cancer Med* 2018; 7: 4914–23.
- 79 Aurello P, Berardi G, Giulitti D, et al. Tumor-Stroma Ratio is an independent predictor for overall survival and disease free survival in gastric cancer patients. *Surgeon* 2017; 15: 329–35.
- 80 Peng C, Liu J, Yang G, Li Y. The tumor-stromal ratio as a strong prognosticator for advanced gastric cancer patients: proposal of a new TSNM staging system. *J Gastroenterol* 2018; 53: 606–17.
- 81 Lee D, Ham IH, Son SY, Han SU, Kim YB, Hur H. Intratumor stromal proportion predicts aggressive phenotype of gastric signet ring cell carcinomas. *Gastric Cancer* 2017; 20: 591–601.

- 82 Ying L, Yan F, Meng Q, et al. Understanding immune phenotypes in human gastric disease tissues by multiplexed immunohistochemistry. *J Transl Med* 2017; 15: 206.
- 83 Huang YK, Wang M, Sun Y, et al. Macrophage spatial heterogeneity in gastric cancer defined by multiplex immunohistochemistry. *Nat Commun* 2019; 10: 3928
- 84 Gullo I, Oliveira P, Athelogou M, et al. New insights into the inflamed tumor immune microenvironment of gastric cancer with lymphoid stroma: from morphology and digital analysis to gene expression. *Gastric Cancer* 2019; 22: 77–90.
- 85 Chang YH, Heo YJ, Cho J, Song SY, Lee J, Kim KM. Computational measurement of tumor immune microenvironment in gastric adenocarcinomas. *Sci Rep* 2018; 8: 13887.
- 86 Maron SB, Chase LM, Lomnicki S, et al. Circulating tumor DNA sequencing analysis of gastroesophageal adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2019; 25: 7098–112.
- 87 Leal A, van Grieken NCT, Palsgrove DN, et al. White blood cell and cell-free DNA analyses for detection of residual disease in gastric cancer. *Nat Commun* 2020; 11: 525.
- 88 Rüschoff J, Hanna W, Bilous M, et al. HER2 testing in gastric cancer: a practical approach. *Mod Pathol* 2012; 25: 637–50.
- 89 Pectasides E, Stachler MD, Derks S, et al. Genomic heterogeneity as a barrier to precision medicine in gastroesophageal adenocarcinoma. *Cancer Discov* 2018; 8: 37–48.
- 90 Li Y, Zhang X, Liu D, et al. Evolutionary expression of HER2 conferred by chromosome aneuploidy on circulating gastric cancer cells contributes to developing targeted and chemotherapeutic resistance. *Clin Cancer Res* 2018; 24: 5261–71.
- 91 Wang DS, Liu ZX, Lu YX, et al. Liquid biopsies to track trastuzumab resistance in metastatic HER2-positive gastric cancer. *Gut* 2019; 68: 1152–61.
- 92 Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27 (suppl 5): v38–49.
- 93 Amin M, Edge S, Green F, et al. *AJCC cancer staging manual*. New York, NY: Springer, 2017
- 94 Ba-Ssalamah A, Prokop M, Uffmann M et al. Dedicated multidetector CT of the stomach: spectrum of diseases. *Radiographics* 2003; 23: 625–644.
- 95 Chen CY, Hsu JS, Wu DC et al. Gastric cancer: preoperative local staging with 3D multi-detector row CT—correlation with surgical and histopathologic results. *Radiology* 2007; 242: 472–482
- 96 Kim YN, Choi D, Kim SH et al. Gastric cancer staging at isotropic MDCT including coronal and sagittal MPR images: endoscopically diagnosed early vs. advanced gastric cancer. *Abdom Imaging* 2009; 34: 26–34.
- 97 Kwee RM, Kwee TC. Imaging in assessing lymph node status in gastric cancer. *Gastric Cancer* 2009; 12: 6–22.
- 98 Mocellin S, Pasquali S. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasonography (EUS) for the preoperative locoregional staging of primary gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2: CD009944
- 99 Catalano MF, Sivak MV, Jr, Rice T et al. Endosonographic features predictive of lymph node metastasis. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 442–446.

- 100 Bhutani MS, Hawes RH, Hoffman BJ. A comparison of the accuracy of echo features during endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine-needle aspiration for diagnosis of malignant lymph node invasion. *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 474–479.
- 101 Smyth E, Schöder H, Strong VE, et al. A prospective evaluation of the utility of 2-deoxy-2-[(18) F]fluoro-D-glucose positron emission tomography and computed tomography in staging locally advanced gastric cancer. *Cancer* 2012; 118: 5481–88
- 102 Leake PA, Cardoso R, Seevaratnam R et al. A systematic review of the accuracy and utility of peritoneal cytology in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer* 2012; 15 (Suppl. 1): S27–S37.
- 103 Leake PA, Cardoso R, Seevaratnam R et al. A systematic review of the accuracy and indications for diagnostic laparoscopy before curative-intent resection of gastric cancer. *Gastric Cancer* 2012; 15 (Suppl. 1): S38–S47.
- 104 Jamel S, Markar SR, Malietzis G, et al. Prognostic significance of peritoneal lavage cytology in staging gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer* 2018; 2: 10–18
- 105 Zhe Sun, MD, Zhen-ning Wang, Evaluation of the Seventh Edition of American Joint Committee on Cancer TNM Staging System for Gastric Cancer: Results from a Chinese Monoinstitutional Study, *Annals of surgical oncology*, 2012, 19:1918– 1927
- 106 Ahn HS, Lee HJ, Hahn S, Kim WH, Lee KU, Sano T, et al. Evaluation of the Seventh American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer Classification of gastric adenocarcinoma in comparison with the sixth classification. *Cancer*. 2010;116:5592–8.
- 107 Wang W, Sun XW, Li CF, Lv L, Li YF, Chen YB, et al. Comparison of the 6th and 7th Editions of the UICC TNM Staging System for Gastric Cancer: results of a Chinese single-institution study of 1,503 patients. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:1060–7.
- 108 Kattan MW, Karpeh MS, Mazumdar M, Brennan MF. Postoperative nomogram for disease-specific survival after an R0 resection for gastric carcinoma. *J Clin Oncol*. 2003;32:3647–50.
- 109 Peeters KCMJ, Kattan MW, Hartgrink HH, Kranenbarg EK, et al. Validation of a nomogram for predicting disease-specific survival after an R0 resection for gastric carcinoma. *Cancer*. 2005;103:702–7.
- 110 Hatta W, Gotoda T, Koike T, Masamune A. History and future perspectives in Japanese guidelines for endoscopic resection of early gastric cancer. *Dig Endosc* 2020; 32: 180–90.
- 111 Association JGC. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer* 2017; 20: 1–19.
- 112 Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, et al. Endoscopic submucosal dissection: European society of gastrointestinal endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy* 2015; 47: 829–54.
- 113 Facciorusso A, Antonino M, Di Maso M, Muscatiello N. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: a meta-analysis. *World J Gastrointest Endosc* 2014; 6: 555–63.
- 114 Park Y-M, Cho E, Kang HY, Kim JM. The effectiveness and safety of endoscopic submucosal dissection compared with endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: a systematic review and metaanalysis. *Surg Endosc* 2011; 25: 2666–77.
- 115 Takekoshi T, Baba Y, Ota H et al. Endoscopic resection of early gastric carcinoma: results of a retrospective analysis of 308 cases. *Endoscopy* 1994; 26: 352–358

- 116 Hiki Y, Shima H, Mieno H et al. Modified treatment of early gastric cancer: evaluation of endoscopic treatment of early gastric cancers with respect to treatment indication groups. *World J Surg* 1995; 19: 517–522
- 117 Uedo N, Iishi H, Tatsuta M et al. Longterm outcomes after endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2006; 9: 88–92
- 118 Nagano H, Ohyama S, Fukunaga T et al. Indications for gastrectomy after incomplete EMR for early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2005; 8: 149–154
- 119 Lian J, Chen S, Zhang Y et al. A meta-analysis of endoscopic submucosal dissection and EMR for early gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 763–770
- 120 Tanabe S, Ishido K, Higuchi K et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a retrospective comparison with conventional endoscopic resection in a single center. *Gastric Cancer* 2014; 17: 130–136
- 121 Pimentel-Nunes P, Mourao F, Veloso N et al. Long-term follow-up after endoscopic resection of gastric superficial neoplastic lesions in Portugal. *Endoscopy* 2014; 46: 933–940
- 122 Kang Y-K, Yook JH, Park Y-K, et al. Phase III randomized study of neoadjuvant chemotherapy (CT) with docetaxel(D), oxaliplatin(O) and S-1(S) (DOS) followed by surgery and adjuvant S-1, vs surgery and adjuvant S-1, for resectable advanced gastric cancer (GC) (PRODIGY). *Ann Oncol* 2019; 30 (suppl 5): v876–77.
- 123 Ji J, Shen L, Li Z, et al. Perioperative Chemotherapy of Oxaliplatin Combined with S-1 (SOX) versus Postoperative Chemotherapy of SOX or Oxaliplatin with Capecitabine (XELOX) in Locally Advanced Gastric Adenocarcinoma with D2 Gastrectomy: a Randomized Phase III Trial (RESOLVE Trial). *Ann Oncol* 2019; 30 (suppl 5): v851–934.
- 124 Lordick F, Ott K, Krause BJ, et al. PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: the MUNICON phase II trial. *Lancet Oncol* 2007; 8: 797–805.
- 125 Barbour AP, Walpole ET, Mai GT, et al. Preoperative cisplatin, fluorouracil, and docetaxel with or without radiotherapy after poor early response to cisplatin and fluorouracil for resectable oesophageal adenocarcinoma (AGITG DOCTOR): results from a multicentre, randomised controlled phase II trial. *Ann Oncol* 2020; 31: 236–45.
- 126 Smyth EC, Fassan M, Cunningham D, et al. Effect of pathologic tumor response and nodal status on survival in the medical research council adjuvant gastric infusional chemotherapy trial. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2721–27.
- 127 Smyth E, Knödler M, Giraut A, et al. VESTIGE: adjuvant immunotherapy in patients with resected gastric and gastroesophageal cancer following preoperative chemotherapy with high risk for recurrence (N+ and/or R1): an open label randomized controlled phase-2-study. *Front Oncol* 2019; 9: 1320.
- 128 Cats A, Jansen EPM, van Grieken NCT, et al. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 616–28
- 129 Lee J, Lim DH, Kim S, et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *J Clin Oncol* 2012; 30: 268–73.

- 130 Park SH, Zang DY, Han B, et al. ARTIST 2: interim results of a phase III trial involving adjuvant chemotherapy and/or chemoradiotherapy after D2-gastrectomy in stage II/III gastric cancer (GC). *J Clin Oncol* 2019; published online May 26.
- 131 Leong T, Smithers BM, Michael M, et al. TOPGEAR: a randomised phase III trial of perioperative ECF chemotherapy versus preoperative chemoradiation plus perioperative ECF chemotherapy for resectable gastric cancer (an international, intergroup trial of the AGITG/TROG/EORTC/NCIC CTG). *BMC Cancer* 2015; 15: 532
- 132 Slagter AE, Jansen EPM, van Laarhoven HWM, et al. CRITICS-II: a multicentre randomised phase II trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery versus neo-adjuvant chemotherapy and subsequent chemoradiotherapy followed by surgery versus neo-adjuvant chemoradiotherapy followed by surgery in resectable gastric cancer. *BMC Cancer* 2018; 18: 877.
- 133 Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345: 725–30.
- 134 Stiekema J, Trip AK, Jansen EP, et al. Does adjuvant chemoradiotherapy improve the prognosis of gastric cancer after an r1 resection? Results from a Dutch cohort study. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 581–88.
- 135 Bang Y-J, Kim YW, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 315–21.
- 136 Stiekema J, Trip AK, Jansen EP, et al. Does adjuvant chemoradiotherapy improve the prognosis of gastric cancer after an r1 resection? Results from a Dutch cohort study. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 581–88.
- 137 Yoshida K, Kodera Y, Kochi M, et al. Addition of docetaxel to oral fluoropyrimidine improves efficacy in patients with stage III gastric cancer: interim analysis of JACCRO GC-07, a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2019; 37: 1296–304.
- 138 Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2010; 303: 1729–37.
- 139 Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 687–97.
- 140 Wagner AD, Grabsch HI, Mauer M, et al. EORTC-1203-GITCG the “INNOVATION”-trial: effect of chemotherapy alone versus chemotherapy plus trastuzumab, versus chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab, in the perioperative treatment of HER2 positive, gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma on pathologic response rate: a randomized phase II-intergroup trial of the EORTC-Gastrointestinal Tract Cancer Group, Korean Cancer Study Group and Dutch Upper GICancer group. *BMC Cancer* 2019; 19: 494.
- 141 Messenger M, Lefevre JH, Pichot-Delahaye V, et al. The impact of perioperative chemotherapy on survival in patients with gastric signet ring cell adenocarcinoma: a multicenter comparative study. *Ann Surg* 2011; 254: 684–93, discussion 693.
- 142 Eveno C, Adenis A, Bouche O, et al. Adjuvant chemotherapy versus perioperative chemotherapy (CTx) for resectable gastric signet ring cell (SRC) gastric cancer: a multicenter, randomized phase II study (PRODIGE 19). *J Clin Oncol* 2019; published online May 26. DOI:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4019.

- 143 Lordick F. Chemotherapy for resectable microsatellite instability-high gastric cancer? *Lancet Oncol* 2020; 21: 203
- 144 Van Cutsem E, Bang YJ, Feng-Yi F, et al. HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer. *Gastric Cancer* 2015; 18: 476–84.
- 145 Muro K, Van Cutsem E, Narita Y, et al. Pan-Asian adapted ESMO clinical practice guidelines for the management of patients with metastatic gastric cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KSMO, MOS, SSO and TOS. *Ann Oncol* 2019; 30: 19–33.
- 146 Ajani JA, D'Amico TA, Almhanna K, et al. Gastric cancer, version 3.2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2016; 14: 1286–312.
- 147 Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 383: 31–39
- 148 Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1224–35
- 149 Shitara K, Doi T, Dvorkin M, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 1437–48.
- 150 Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 383: 31–39.
- 151 Kang YK, Boku N, Satoh T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390: 2461–71.
- 152 Al-Batran S-E, Schuler MH, Zvirbulis Z, et al. FAST: an international, multicenter, randomized, phase II trial of epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine (EOX) with or without IMAB362, a first-in-class anti-CLDN18.2 antibody, as first-line therapy in patients with advanced CLDN18.2+ gastric and gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2017; published online May 11.
- 153 Takahara D, Shoji H, Hara H, et al. Preliminary result of phase 1/2 study of ramucirumab plus nivolumab in patients with previously treated advanced gastric adenocarcinoma (NivoRam study). *J Clin Oncol* 2018; published online June 1. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4047
- 154 Herbst RS, Arkenau HT, Santana-Davila R, et al. Ramucirumab plus pembrolizumab in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer, gastro-oesophageal cancer, or urothelial carcinomas (JVDF): a multicohort, non-randomised, open-label, phase 1a/b trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 1109–23.
- 155 Davis JL, Ripley RT. Postgastrectomy syndromes and nutritional considerations following gastric surgery. *Surg Clin North Am* 2017; 97: 277–93.
- 156 Hiki N, Nunobe S, Kubota T, Jiang X. Function-preserving gastrectomy for early gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 2683–92.

- 157 Oh SJ, Hyung WJ, Li C, Song J, Rha SY, Chung HC, Choi SH, Noh SH. Effect of being overweight on postoperative morbidity and long-term surgical outcomes in proximal gastric carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009 Mar;24(3):475-479.
- 158 Suehiro T, Hirashita T, Araki S, Matsumata T, Tsutsumi S, Mochiki E, Kato H, Asao T, Kuwano H. Prolonged antibiotic prophylaxis longer than 24 hours does not decrease surgical site infection after elective gastric and colorectal surgery. *Hepatogastroenterology*. 2008 Sep-Oct;55(86-87):1636-1639.
- 159 Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition)
- 160 Takiguchi N, Takahashi M, Ikeda M, et al. Long-term quality-of-life comparison of total gastrectomy and proximal gastrectomy by postgastrectomy syndrome assessment scale (PGSAS-45): a nationwide multi-institutional study. *Gastric Cancer* 2015; 18: 407–16.
- 161 Park DJ, Lee HJ, Jung HC, Kim WH, Lee KU, Yang HK. Clinical outcome of pylorus-preserving gastrectomy in gastric cancer in comparison with conventional distal gastrectomy with Billroth I anastomosis. *World J Surg* 2008; 32: 1029–36.
- 162 Roberts GP, Reimann F, Gribble F, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) is a key factor in dumping syndrome after gastrectomy: a randomized, double blind placebo controlled crossover study. *International Gastric Cancer Association Congress*; Prague; May 8–11, 2019 (abstr IGCC–0442)
- 163 Roberts GP, Kay RG, Howard J, Hardwick RH, Reimann F, Gribble FM. Gastrectomy with Roux-en-Y reconstruction as a lean model of bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2018; 14: 562–68.
- 164 Wu CW, Hsiung CA, Lo SS, et al. Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 309–15.
- 165 Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, van de Velde CJ. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 439–49.
- 166 de Steur WO, Hartgrink HH, Dikken JL, Putter H, van de Velde CJ. Quality control of lymph node dissection in the Dutch Gastric Cancer Trial. *Br J Surg* 2015; 102: 1388–93
- 167 Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 453–62.
- 168 Dikken JL, van Sandick JW, Allum WH, et al. Differences in outcomes of oesophageal and gastric cancer surgery across Europe. *Br J Surg* 2013; 100: 83–94.
- 169 Terashima M, Doki Y, Kurokawa Y, et al. Primary results of a phase III trial to evaluate bursectomy for patients with subserosal/serosal gastric cancer (JCOG1001). *J Clin Oncol*. 2017;35:4 (suppl; abstr 5).
- 170 Mortensen K, Nilsson M, Slim K, et al. Consensus guidelines for enhanced recovery after gastrectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) society recommendations. *Br J Surg* 2014; 101: 1209–29.
- 171 Kim H-H, Han SU, Kim MC, et al. Effect of laparoscopic distal gastrectomy vs open distal gastrectomy on long-term survival among patients with stage I gastric cancer: the KLASS-01 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2019; 5: 506–13

- 172 Katai H, Mizusawa J, Katayama H, et al. Randomized phase III trial of laparoscopy-assisted versus open distal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage IA/IB gastric cancer (JCOG0912). *J Clin Oncol* 2019; published online May 20. DOI:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4020.
- 173 Lee HJ, Hyung WJ, Yang HK, et al. 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). *Ann Surg* 2019; 270: 983–91.
- 174 Wielen Nvd, Straatman J, Daams F, et al. Open versus minimally invasive total gastrectomy after neoadjuvant chemotherapy: results of a European randomized trial. *Gastric Cancer* 2020; published online July 31.
- 175 Haverkamp LBH, Seesing MF, Gisbertz SS, et al. Laparoscopic vs open gastrectomy for gastric cancer: a multicenter prospectively randomized controlled trial (LOGICA-trial; abstr IGCC-053). International Gastric Cancer Association Congress; Prague; May 8–13, 2019.-
- 176 Becker K, Mueller JD, Schulmacher C, et al. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2003; 98: 1521–30.
- 177 Becker K, Langer R, Reim D, et al. Significance of histopathological tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in gastric adenocarcinomas: a summary of 480 cases. *Ann Surg* 2011; 253: 934–39.
- 178- Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; 240: 205–13.
- 179 Tefvik Kivılcım Uprak ve ark. HER-2 incidence in gastric cancer, its association with prognosis and clinicopathological parameters DOI: 10.5152/UCD.2015.2964 *Ulus Cerrahi Derg* 2015; 31: 207-13
- 180 Doyle DJ, Garmon EH. American Society of Anesthesiologists Classification (ASA Class). StatPearls Publishing LLC; 2019
- 181 Agha R, Abdall-Razak A, Crossley E, Dowlut N, Iosifidis C, Mathew G. STROCSS 2019 Guideline: Strengthening the reporting of cohort studies in surgery. *Int J Surg*. 2019;72:156-165.
- 182 Eisenhauer, E. A. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer* 45, 228–247 (2009).
- 183 Smith, D.D.; Schwarz, R.R.; Schwarz, R.E. Impact of Total Lymph Node Count on Staging and Survival After Gastrectomy for Gastric Cancer: Data from a Large US-Population Database. *J. Clin. Oncol.* 2005, 23, 7114–7124.
- 184 Rice et al, Distal Esophagus, 2016 Nov; 29 (8); 897 -905
- 185 Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J et al. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5062-5067.
- 186 Ychou, M.; Boige, V.; Pignon, J.P.; Conroy, T.; Bouché, O.; Lebreton, G.; Ducourtieux, M.; Bedenne, L.; Fabre, J.M.; Saint-Aubert, B.; et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 2011, 29, 1715–1721.
- 187 Lei jiang J. Clin. gastroenterol 2015

- 188** Alderson D, Langley RE, Nankivell MG, et al. Neoadjuvant chemotherapy for resectable oesophageal and junctional adenocarcinoma: results from the UK Medical Research Council randomised OEO5 trial (ISRCTN 01852072). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2015; 33 (suppl): 4002 (abstr).
- 189** Cunningham D, Smyth E, Stenning S, et al. Peri-operative chemotherapy $\pm$ bevacizumab for resectable gastro-oesophageal adenocarcinoma: results from the UK Medical Research Council randomised ST03 trial (ISRCTN 46020948). *Eur J Cancer* 2015; 51 (suppl 3): S400

