

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**MİDE KANSERİ TANILI HASTALARDA PROGNOSTİK NÜTRİSYONEL
İNDEKS İLE TÜMÖRÜN LENFOVASKÜLER VE PERİNÖRAL İNVAZYONU
ARASINDAKİ İLİŞKİ VE GENEL SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Pırıl ÖZCAN

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mehmet Sinan ÇARKMAN

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

İSTANBUL 2024

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

MİDE KANSERİ TANILI HASTALARDA PROGNOSTİK NÜTRİSYONEL
İNDEKS İLE TÜMÖRÜN LENFOVASKÜLER VE PERİNÖRAL İNVAZYONU
ARASINDAKİ İLİŞKİ VE GENEL SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Pırıl ÖZCAN

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mehmet Sinan ÇARKMAN

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

İSTANBUL 2024

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgive deneyimlerinden yararlandığım, destek ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Murat Süphan Ertürk ve bir önceki Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Mehmet Faik Özçelik olmak üzere, bütün Anabilim Dalı öğretim üyelerine;

Tez çalışmamın planlanması ve yürütülmesi sürecinde her aşamada rehberlik eden ve kıymetli zamanından vakit ayırarak her türlü imkân ve desteği sunan tez danışmanım Doç. Dr. Mehmet Sinan Çarkman'a;

Cerrahi eğitim sürecinde çalışmaktan mutluluk duyduğum uzman, sağlık çalışanı ve asistan arkadaşlarıma en içten dileklerimle teşekkür ederim.

Beni bugünlere getiren, desteklerini esirgemeyip her zaman yanımda olan annem Prof.Dr.İlknur Özcan, babam Prof.Dr.Faruk Özcan ve kardeşim Arda Özcan'a ve beni büyüten anneannem Asiye Duman'a sevgi ve minnetlerimi sunarım.

Dr. Pırıl Özcan

İÇİNDEKİLER

SİMGE VE KISALTMALAR	I
RESİMLER DİZİNİ.....	III
TABLolar DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	V
ETİK KURUL ONAYI.....	VI
ÖZET.....	VII
ABSTRACT.....	IX
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 Mide Embriolojisi, Histolojisi ve Fizyolojisi.....	3
2.1.1 Mide Embriolojisi.....	3
2.1.2 Mide Histolojisi	5
2.1.3 Mide Fizyolojisi	8
2.2 Mide Anatomisi.....	9
2.2.1. Mide Arterleri ve Venleri	10
2.2.2. Midenin Lenfatik Drenajı	13
2.2.3. Mide İnervasyonu	14
2.3 Mide Kanseri.....	15
2.3.1. Mide kanserinde epidemioloji ve etiyoloji.....	15
2.3.1.1 Epidemiyoloji	15
2.3.1.2 Etiyoloji	15
2.3.2. Mide Karsinomu Histopatolojisi ve Varyantları	17
2.3.3. Mide Kanseri Kliniği.....	20
2.3.4. Mide Kanseri Görüntüleme Yöntemleri.....	20
2.3.4.1 Bilgisayarlı tomografi (BT).....	20
2.3.4.2 Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)	20
2.3.4.3 Pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntüleme	20
2.3.5. Mide Kanseri Tanısı	21
2.3.5.1 Diagnostik/Evleme laparoskopisi	21
2.3.6. Mide Kanseri TNM (tümör, lenf nodu, metastaz) Evrelemesi	22

2.3.7. Mide Kanseri Tedavisi	25
2.3.7.1. Neoadjuvan tedavi	25
2.3.7.2. Cerrahi Tedavi	25
2.3.7.3 Adjuvan tedavi	26
2.3.7.4 Hedefe yönelik tedaviler	26
2.4.Mide Kanseri Prognostik Risk Faktörleri	27
2.4.1 Prognostik Nutrisyonel İndeks (PNI)	27
2.4.2 Perinöral invazyon.....	27
2.4.3 Lenfovasküler invazyon	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Hastalar	28
3.2. Prognostik Nutrisyonel İndeks(PNI).....	28
3.3 Perinöral İnvazyon (PeNI)	29
3.4 Lenfovasküler İnvazyon (LVI)	29
3.5. İstatistiksel Analiz.....	29
4.BULGULAR.....	30
4.1 Demografik veriler	30
4.2 Cerrahi Prosedürler ve Patolojik Sonuçlar.....	33
4.3: PNI, LVI, PeNI arasındaki ilişki ve sağkalım sonuçları	35
5. TARTIŞMA	45
6.SONUÇ	48
7. KAYNAKLAR	49

SİMGE VE KISALTMALAR

AJCC=American Joint Committee on Cancer

ASLE=Mide ve alt özofagus adenokarsinomu

BT=Bilgisayarlı tomografi

CD=Clavien-Dindo

CT=Çölyak trunkus

CN X= Kraniel 10.sinir

CSS=kanser spesifik sağkalım

DP=Dorsal pankreatik arter

DSÖ= Dünya Sağlık Örgütü

EBV=Epstein-Barr Virüsü

ECF= Epirubisin, cisplatin ve fluorourasil

ECL=Enterokromaffin-benzeri hücreler

EGFR=Epidermal büyüme faktörü reseptörü

EL=Evreleme laparoskopisi

EMR=Endoskopik mukozal rezeksiyon

ESR=endoskopik submukozal rezeksiyon

EUS=Endoskopik ultrason

FAP=Familial adenomatöz polipozis

FGFR-2=Fibroblast büyüme faktörüreseptör 2

FU=Fluorouracil

PI3K=Fosfatidilinositol 3-kinaz

GD=Gastroduodenal arter

GE=Gastroözofageal bileşke

GI=Gastrointestinal

GİST=gastrointestinal stromal tümör

GK=Gastrik kanser

GP=Ana pankreatik arter

H=Hepatik arter

HCl=Hidroklorik asit

HE=Hematoksilen ve Eosin

HER2= İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2

HİPEK=hipertermik intraperitoneal kemoterapi
HNPCRC=Hereditier nonpolipozis kolorektal kanser
HP=Helicobacter pylori
ICC= İnterstisyel Cajal hücreleri
IHC=İmmünohistokimya
Inf P= Inferior pankreatik arter
KRK=Kolorektal kanser
LG=Sol gastrik arter
LGE=Sol gastroepiploik arter
L Inf Ph=Sol inferior phrenik arter
LN=Lenf nodu metastazı
LVI=Lenfovasküler invazyon
MRG=Manyetik rezonans görüntüleme
MSI=Microsatellite instabilite
mTOR =Mammalian Target of Rapamycin
NBI=Dar bant görüntüleme
OS=Genel sağkalım
PD=Pankreatikoduodenal arter
PeNI=Perinöral invazyon
PET=Pozitron emisyon tomografisi
PNİ=Prognostik Nutrisyonel İndeks
Post G=Posterior gastrik arter
RG= Sağ gastrik arter
RGE= Sağ gastroepiploik arter
S= Splenik arter
SG=Kısa gastrik arter
TNM =Tümör İnvazyonu, Lenf Nodu, Metastaz
VEGF=Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VEGFR2=Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Reseptörü 2

RESİMLER DİZİNİ

Resim1:Önbağırsağın gelişimi

Resim 2:Midenin Embriolojik gelişimi A-F

Resim 3:Gastrik duvar katları

Resim 4: Gastrik gövde içerisindeki hücrelerin yerleşimi

Resim 5: Midenin anatomik komşulukları

Resim 6: Midenin arterial kanlanması

Resim 7: Midenin venöz kanlanması

Resim 8: Midenin lenfatik drenajı

Resim 9: Midenin vagal innervasyonu

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Morfolojik özelliklerine göre gastrik kanser sınıflaması

Tablo 2: Superficial mide kanserinin makroskopik türleri

Tablo 3: Lauren Sınıflaması

Tablo 4: Dünya Sağlık Örgütü mide kanseri histolojik tiplendirmesi

Tablo 5: American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM sistemi

Tablo 6: American Joint Committee on Cancer (AJCC) Patolojik evreleme (pTNM)

Tablo 7: Demografik veriler

Tablo 8: PNİ'in cinsiyet, tümör lokalizasyonu, mikroskopik tip (WHO), bölgesel lenf nodu tutulumu, invazyon derinliği, N evresi, evre, PeNİ, LVI, YBÜ yatışı, mortalite ile arasındaki ilişki

Tablo 9: PNİ'in yaş, ameliyat - ölüm arası süre, tümör çapı, bölgesel lenf nodu sayısı ile arasındaki ilişki

Tablo 10: PNI değerinin mortaliteyi predikte edebileceği anlamlı cut-off değeri

Tablo 11: PNİ ile mortalite arasındaki ilişki

Tablo 12: PNI<39,8 olguların değişkenlerle ilişkisi

Tablo 13: PNI ile mortalite risk ilişkisi

Tablo 14: PNI>39,8 olguların değişkenlerle ilişkisi

Tablo 15: PeNİ ile sağkalım arasındaki ilişki

Tablo 16: PNI>39,8 da Perinöral invazyon ile mortalite arasındaki ilişki

Tablo 17: PNI ile LVI'nun sağkalım arasındaki ilişki

Tablo 18: PNI>39,8 olan hastalarda LVI varlığı ile mortalite arasındaki ilişki

Tablo 19: PNI grupları arasında karşılaştırma

Tablo 20: PNI gruplarının mortalite, tümör çapı ve lenf nodları ile ilişkisi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Cinsiyete göre yaş farklılıkları

Şekil 2: Tümör lokalizasyonları

Şekil 3: Perinöral invazyon, LVI ve Lenf nodu tutulum oranları

Şekil 4: WHO mikroskopik sınıflama

Şekil 5: T invazyon derinliği

Şekil 6: N evresi açısından değerlendirme

Şekil 7: AJCC sistemine göre patolojik TNM evreleri

Şekil 8: Mortaliteyi predikte edecek PNI değeri için ROC eğrisi

Şekil 9: PNI<39,8 olgularda PeNİ ile sağkalım ilişkisi

Şekil 10: PNI>39,8 olgularda PeNİ ile sağkalım ilişkisi

Şekil 11: PNI<39,8 olgularda LVI ile sağkalım ilişkisi

Şekil 12: PNI>39,8 olgularda LVI ile sağkalım ilişkisi

ÖZET

Amaç: Gastrik kanser (GK) genellikle ileri evrede teşhis edilir ve kötü bir prognozla seyreder. Lenf nodu metastazları prognozu olumsuz etkileyen ve GK'nin klinik yönetimini belirleyen temel bir faktördür. Prognostik Nütrisyonel İndeks (PNİ), GK için bir prognostik gösterge olarak kullanılmıştır. Düşük PNİ değeri, lenfovasküler invazyon(LVI) ve perinöral invazyon(PeNI) birçok malignite için kötü prognozun habercisi olarak belirlenmiştir. Biz bu tez çalışmamızda PNİ ile LVI/PeNI'nin GK hastalarının sağkalım sonuçları ile ilişkili olduğunu hipotez ettik ve küratif gastrektomi geçiren GK'li hastalarda PNİ ile LVI/PeNI'nin arasındaki ilişkiyi, prognostik önemini ve genel sağkalıma etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda Ağustos 2016-Şubat 2023 yılları arasında 18 yaş üzerinde, mide adenokarsinom tanısı almış, T1-T4, N0-N3 mide kanseri olan, neoadjuvan tedavi almamış, uzak organ metastazı ve/veya peritoneal sitolojisi negatif olan, ikinci primer kanser tanısı almamış, patoloji sonucunda en az 16 lenf nodu eksize edilen ve elektif cerrahi operasyon yapılan hastalar dahil edildi. PNİ hesaplaması preoperatif $10 \times \text{serum albumin konsantrasyonu (g/dL)} + 0.005 \times \text{lenfosit sayısı (sayı/mm}^3\text{)}$ formülü kullanılarak gerçekleştirildi. Çalışmada prognostik nütrisyonel indeks (PNİ) cutoff değeri 39,8 olarak alındı, PNİ<39,8 orta ila ciddi malnütrisyon olarak tanımlandı. Hastalar PNİ-düşük (PNİ<39,8) ve PNİ-yüksek (PNİ≥39,8) olarak gruplandırıldı. Cerrahi örneklerin parafine gömülü doku kesitleri, daha önce bildirilen kriterlere göre tanımlanan perinöral invazyonu (PeNI) değerlendirmek için kullanıldı .

Bulgular: Çalışmaya yaşları 23-90 arasında değişen 270 hasta alınmıştır. Ortalama yaş $61,45 \pm 12,27$,olguların 186'sı (% 68,89) erkek, 84'ü (% 31,11) kadın olarak saptandı. PNİ ortalaması $39,8 \pm 6,35$ olarak hesaplandı.Perinöral invazyonu 232 (% 85,93) ve LVI 248(% 91,85) olguda pozitif olarak saptandı.Ortalama tümör çapı $6,84 \pm 4,39$ cm ve bölgesel lenf nodu sayısı ise $28,40 \pm 11,83$ olarak bulundu. Bölgesel lenf nodu tutulumu 188 (% 74,44) olguda mevcuttu. İnvazyon derinliği açısından incelendiğinde 33(% 12,22) olguda T1, 17(% 6,30) olguda T2, 41(% 15,19) olguda

T3 ve 179(% 66,30) olguda T4 tümör saptandı. N durumu olarak değerlendirildiğinde 69 (% 25,56) olguda N0, 32 (% 11,85) olguda N1, 52(% 19,26) olguda N2 ve 117(% 43,33) olguda ise N3 tutulum saptandı. PNI<39,8 olan hastalarda ex olanların PNI değeri sağ olanlara göre daha düşük olduğu ve PNI>39,8 olan hastalarda perinöral invazyon olmayan hastalarda daha iyi bir sağkalım olduğu görüldü. PNI>39,8 olan hastalarda perinöral invazyon varlığı mortalite riskini 2,088 birim artırmakta iken, PNI>39,8 olan hastalarda LVİ negatif hastalarda daha iyi bir sağkalım olduğu görülmüştür PNI>39,8 olan hastalarda LVİ varlığı mortalite riskini 3,171 birim artırdığı saptandı. Beş yıllık takip süresinde 166 (% 61,48) olguda mortalite gelişti. Beş yıllık genel sağkalım 31,02±21,73 ay olduğu görüldü.

Sonuç: GK’li olgularda PNI, LVI ve PeNI postoperatif hastalarda genel sağkalım için bağımsız birer prognostik faktörlerdir. Bu hastalarda PNI skoru düşüklüğü başlı başına kötü prognostik faktör iken, yüksek PNI skorlu olgularda pozitif LVI ve PeNI tutulumunun sağkalıma negatif yönde etki ettiğini ve düşük PNI’li olgularda PeNI, LVİ oranlarının yüksek PNI’lı olgulara göre daha yüksek olduğunu ve bunun da mortalite üzerinde etkili olduğunu saptadık.

Anahtar Kelimeler: gastrik kanser, prognostik nütrisyonel indeks, perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon

ABSTRACT

Aim: Gastric cancer (GC) is usually diagnosed at an advanced stage with poor prognosis, and lymph node metastasis is a key factor negatively affecting prognosis and determining the clinical management of GC. The Prognostic Nutritional Index (PNI) has been used as a prognostic indicator for GC. A low PNI value has been identified as a predictor of poor prognosis for lymphovascular invasion(LVI) and perineural invasion(PeNI) in many malignancies. In this thesis, we hypothesized that PNI is associated with LVI/PeNI and survival outcomes in patients with GC, and we aimed to evaluate the relationship, prognostic significance, and impact on overall survival of PNI with LVI/PeNI in patients with GC undergoing curative gastrectomy.

Materials and Methods: In our study, we retrospectively analyzed the patients who underwent gastric cancer surgery between August 2016-February 2023 in Istanbul University-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Medical Faculty. Patients aged 18 and over, diagnosed with gastric adenocarcinoma, with T1-T4, N0-N3 gastric cancer, who did not receive neoadjuvant treatment nor had distant organ metastasis and/nor peritoneal cytology, did not have a second primary cancer diagnosis, had at least 16 lymph nodes excised in pathology results, and underwent elective surgical operation were included. PNI calculation was performed using the formula $10 \times \text{serum albumin concentration (g/dL)} + 0.005 \times \text{lymphocyte count (number/mm}^3\text{)}$. In the study, a cutoff value of 39.8 was taken for the prognostic nutritional index (PNI), and $\text{PNI} < 39.8$ was defined as moderate to severe malnutrition. Patients were grouped into PNI-low group ($\text{PNI} < 39.8$) and the PNI-high group ($\text{PNI} \geq 39.8$). Paraffin-embedded tissue sections of surgical specimens were used to evaluate perineural invasion (PeNI) as defined by previously reported criteria.

Results: The study included 270 patients aged 23 to 90 years. The mean age was 61.45 ± 12.27 years, with 186 cases (68.89%) male and 84 (31.11%) female. The mean PNI was calculated as 39.8 ± 6.35 . Perineural invasion was positive in 232 cases (85.93%), and LVI in 248 cases (91.85%). The mean tumor diameter was 6.84 ± 4.39 cm, and the mean regional lymph node count was 28.40 ± 11.83 . Regional lymph node involvement was present in 188 cases (74.44%). Regarding invasion depth, T1 tumor

was found in 33 cases (12.22%), T2 in 17 cases (6.30%), T3 in 41 cases (15.19%), and T4 in 179 cases (66.30%). When evaluated as N status, N0 was found in 69 cases (25.56%), N1 in 32 cases (11.85%), N2 in 52 cases (19.26%), and N3 in 117 cases (43.33%). It was observed that in patients with PNI<39.8, the PNI value was lower in deceased patients compared to survivors, and in patients with PNI>39.8, those without perineural invasion had a better survival. The presence of perineural invasion in patients with PNI>39.8 increased the mortality risk by 2.088 units, while in patients with PNI>39.8, better survival was observed in those without LVI. The presence of LVI increased the mortality risk by 3.171 units in patients with PNI>39.8. Mortality developed in 166 cases (61.48%) during the five-year follow-up period. The five-year overall survival rate was 31.02±21.73 months.

Conclusion: In patients with gastric cancer, PNI, LVI, and PeNI are independent prognostic factors for overall survival in postoperative patients. While low PNI score is a poor prognostic factor on its own, positive LVI and PeNI involvement in cases with high PNI scores negatively affect survival. We found that perineural invasion and lymphovascular invasion rates are higher in patients with low PNI compared to those with high PNI, and this has an impact on mortality.

Keywords: gastric cancer, prognostic nutritional index, perineural invasion, lymphovascular invasion

1.GİRİŞ

Gastrik kanser (GK), dünya genelinde görülen beşinci en yaygın malignitedir ve kansere bağlı ölümlerde dördüncü sırada yer almaktadır[1]. Özellikle Uzakdoğu ve Doğu Asya ülkelerinde en yüksek görülme ve ölüm oranlarına sahiptir. GK etiyolojisinde birçok multifaktöriyal etken rol alabilir. Mikrobik ajanlardan *helicobacter pylori* (HP), çevresel faktörlerden sigara kullanımı, tütülenmiş ve işlenmiş gıda tüketimi, yüksek tuzlu diyet, kısıtlı meyve ve sebze tüketimi GK etiyolojisinde yer alan etkenler arasındadır. GK'nin başvuru şikayetleri arasında kilo kaybı, geçmeyen karın ağrısı, disfaji, hematemez, erken doyma sayılabilir. Erken evre GK'ler çoğunlukla asemptomatiktir. Bu sebeple, GK tarama ve tanı aşamasında gastroskopi büyük önem arz etmektedir. Gastroskopi sırasında şüpheli lezyonlardan biyopsi alınarak GK'nin tanısı konulabilmektedir. Tümörün invazyon derinliği, bölgesel lenf nodu metastazlarının (LNM) sayısı ve uzak metastazlar GK'de genel sağkalımı tahmin etmede önemli rol oynar [2-3]. GK genellikle kötü bir prognozla ileri bir aşamada teşhis edilir ve LNM prognozu olumsuz etkileyen ve GK'nin klinik yönetimini belirleyen temel bir faktördür[4-6]. Prognostik Nutrisyonel İndeks (PNI), GK için prognostik gösterge olarak kullanılmıştır. PNI, etkinliği ve kolay hesaplanabilirliği nedeniyle gastrointestinal malignite hastalarını ameliyat öncesi değerlendirmede ve cerrahi risklerini tahmin etmede geniş ölçüde kullanılır [7-9]. Lenfovasküler invazyon (LVI), histolojik olarak tümör embolilerinin lenfatik veya vasküler kanallarda varlığı veya kanser hücreleri tarafından lenfatik veya vasküler duvarın yıkımı olarak tanımlanmışken, perinöral invazyon (PeNI), histolojik olarak sinir yapılarının tümör invazyonu ve sinir kılıfları boyunca yayılması olarak bilinir[10-11]. Düşük PNI değeri, LVI ve PeNI, birçok malignite için kötü prognoz habercisi olarak belirlenmiştir. Literatürde diğer kanser türlerine (kolorektal kanser (KRK), özofagus skuamöz hücreli karsinom vb.) oranla PNI düşüklüğü ve LVI/PeNI'nin GK'de görece yüksek bir görülme sıklığı olduğu bildirilmiştir[12-19]. Ancak, GK'de PNI'nin prognostik değeri son yıllarda yapılan çalışmalarla ortaya konulmuşken, LVI ve PeNI'nin prognostik değeri hala tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar, LVI ve PeNI'nin GK'li hastaların sağkalım sonuçları için bağımsız risk faktörleri olduğunu bulmuşlardır[20-23]. Diğerleri, LVI ve PeNI'nin GK'de hastalık ilerlemesiyle güçlü bir ilişkiye sahip olmalarına rağmen bağımsız prognostik faktörler olmadıklarını

saptamışlardır[24-29]. Biz bu çalışmamızda PNI ile LVI/PeNI'nin GK hastalarının sağkalım sonuçları ile ilişkili olduğunu hipotez ettik ve küratif gastrektomi geçiren GK'li hastalarda PNI ile LVI/PeNI'nin arasındaki ilişkiyi, prognostik önemini ve genel sağkalıma etkisini değerlendirdik.

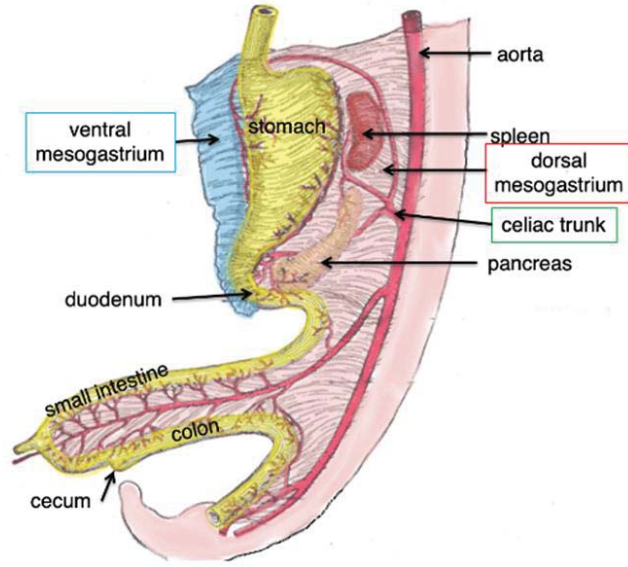


2.GENEL BİLGİLER

2.1 Mide Embriolojisi, Histolojisi ve Fizyolojisi

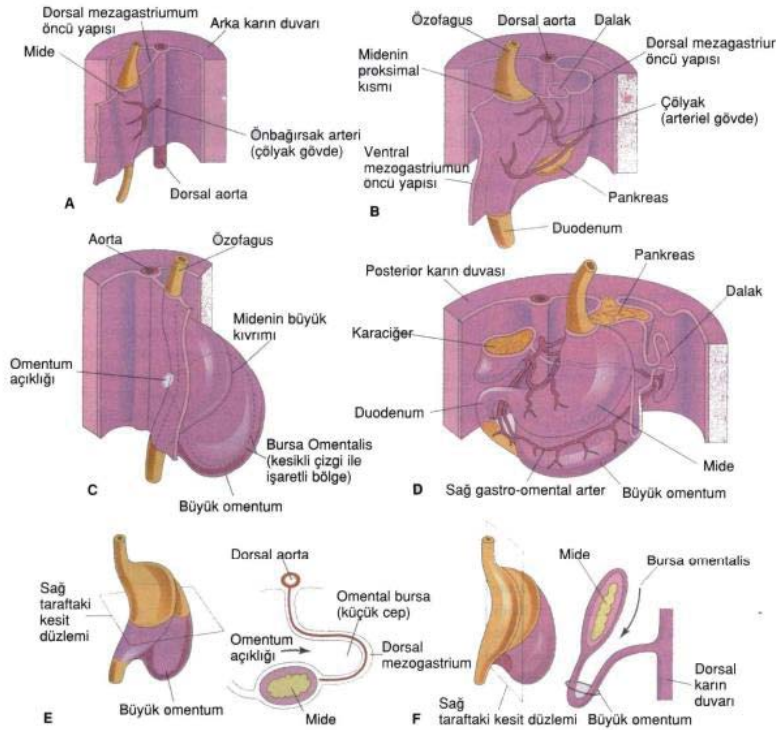
2.1.1 Mide Embriyolojisi

Mide gebeliğin dördüncü haftasında, rudimenter distal önbağırsağın kaynaşması şeklinde ortaya çıkar. Önceleri basit tübüler bir yapı şeklinde görülürken, ön bağırsakta 4. hafta sonlarında orta kesimde bir dilatasyon göze çarpar (**Resim 1**). Bu dilatasyon alanı giderek büyüyüp genişlemeye başlar; ancak bu gelişim sırasında dorsal kısım ventral kısımdan daha hızlı gelişir [30].Mide, uzunlamasına aralıkların etrafında saat yönünde 90 derece döner. Bu, sol vagus sinirinin midenin ön duvarını, sağ vagus sinirinin ise mide arka duvarını innerve etmesini sağlar. Bu rotasyonla eş zamanlı olarak çoğalma, midenin arka duvarında ön duvarına göre çok daha hızlı gerçekleşir, bu da genellikle büyük ve küçük kurvaturaların oluşmasına neden olur. Ayrıca, mide orta ön-arka kısmı çevresinde de döner, bu da kaudal ucu (pilorik kısmı) yukarıya ve sağa doğru hareket ettirir ve kranyal ucu (kardiyak kısmı) hafifçe aşağı ve sola doğru hareket ettirir. Bu şekilde mide, pilorun sol üstte ve kardianın sağ tarafta olduğu son yerde yerleşir. Midenin rotasyonu, mezenterlerin de değişmesine sebep olur. Mide sırasıyla dorsal mezogastrium ve ventral mezenter (aynı zamanda mesogastrium olarak da bilinir) yoluyla dorsal ve ventral duvarlara bağlanır (**Resim 2**). Mukozal ve submukozal gelişim ise 8. ve 9. haftalar civarında görülür. Diğer gastrointestinal sistem organlarının aksine herhangi bir villus oluşumu görülmez ancak gastrik girinti adı verilen yapılar göze çarpar. Pariyetal hücreler 10. hafta civarında pilor ve kardiada ortaya çıkar. Asit salgısı 32. hafta civarında başlar. Bununla birlikte, intrensek faktörün 11. haftada ortaya çıktığı ve pariyetal hücrelerin sayısına paralel olarak arttığı bilinmektedir. Esas hücreler ise 12-13. haftalar civarında ortaya çıkar ama pepsinojen içermeye başladığı dönem olan doğum anına kadar görüntülenemezler. Dorsal mesogastrium, mideyi vücut arka duvarına bağlar ve mide dorsal mesogastriumu sola ve ventral mesogastriumu sağa çeker: bu, midenin arkasında oluşan omental bursa olarak bilinen bir oluşum oluşturur[30-32]



Resim 1 Önbağırsakın gelişimi

Kaynak: Medical Embryology A web site Drexel University College of Medicine



Resim 2: Midenin Embriolojik gelişimi A-F (Moore KL, Persaud TVN. Embriyoloji ve Doğum Defektlerinin Temelleri.7.baskı, Müftüoğlu S, Kaymaz F, Atilla P (Çeviri editörleri) Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri)

2.1.2 Mide Histolojisi

Mide duvarının dört ayrı katmanı vardır: mukoza, submukoza, muskularis propria ve seroza (**Resim 3**). Mide mukozası midenin iç tabakası olarak bilinir ve kolumnar epitel hücreleri ile kaplıdır. Epitel, lamina propria ve muskularis mukoza olmak üzere üç bölümden oluşur. Bazal membranının altında, bağ dokusu, kan damarları, sinir lifleri içeren lamina propria bulunur. Lamina proprianın altında, mukozanın derin sınırını oluşturan bir kas tabakası olan muskularis mukoza bulunur. Muskularis mukozanın altında submukoza bulunur. Bu bölge, Meissner'in otonom submukozal pleksusunun sinir liflerini, gangliyon sistemleri, kollajen ve lenfatikleri içerir. Kollajen bakımından zengin submukoza, gastrointestinal (GI) anastomozlara dayanıklılık sağlar. Submukozanın altında, kalın muskularis propria (aynı zamanda muskularis eksterna olarak da adlandırılır) bulunur. Bu tabaka, iç oblik katman, tam orta sirküler katman (özofagusun sirküler kası ve pilorun sirküler kası) ve longitudinal katman (özofagus ve duodenumun longitudinal katmanı ile süreklilik) içerir. Muskularis propria içinde longitudinal ve sirküler kas tabakaları arasında, Auerbach'ın miyenterik pleksusunu oluşturan zengin sinir lifleri ve gangliyon hücreleri bulunur. Auerbach'ın miyenterik pleksusu gastrointestinal hareketlerden sorumludur. Spesifik pacemaker hücreleri olan interstisyel Cajal hücreleri (ICC) de bulunmaktadır. Mide duvarının dış tabakası, aynı zamanda visseral periton olarak da bilinen serozadır. Bu tabaka, mide anastomozlarına önemli çekme direnci sağlar. Mukoza kaynaklı tümörler serozayı infiltre ettiğinde, mikroskopik veya makroskopik periton metastazları yapabilir, bu şekilde seroza midenin dış bir zarı olarak düşünülebilir[34-37].

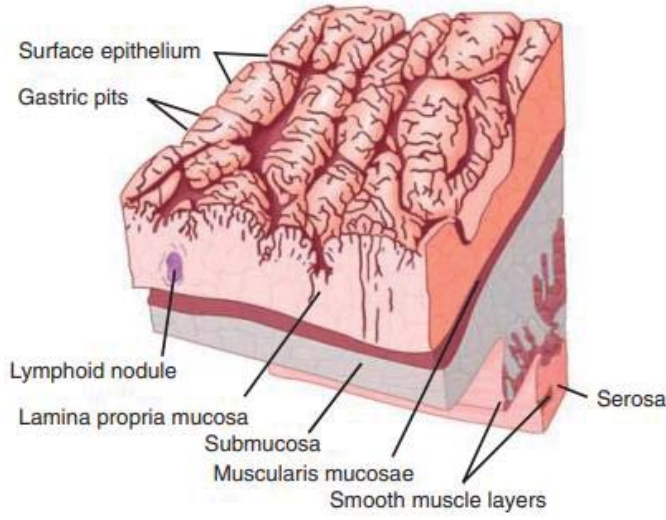
Mide, kolumnar epitle döşeli bezli bir yapıya sahiptir. Gastrik bezler, mide içindeki konumlarına bağlı olarak farklı tipte epitel sistemi ile kaplıdır[33]. Gastrik bezlerde ayrıca endokrin hücreler de bulunur. Bezlerin tabanındaki progenitör hücreler, dökülen hücreleri düzenli olarak farklılaştırır ve yeniler. Mide yüzeyinin tamamı mukus salgılayan yüzey epitel hücreleri ile kaplıdır. Bu hücreler aynı zamanda bikarbonat salgılar ve mideyi asit, pepsin ve/veya alınan tahriş edicilere karşı korumada önemli bir rol oynar. Aslında mide epitel hücrelerinin tamamı (endokrin hariç) karbonik anhidraz içerir ve bikarbonat üretebilme özelliğine sahiptir (**Resim 4**).

Kardiyada, gastrik bezler dallıdır ve sınırlandırılmış mukus ve bikarbonat salgıları vardır, ancak çok fazla asit üretmez. Fundus ve gövdede, bezler daha tübüler ve çukurlar daha derindir. Bu bezlerde parietal ve chief hücreleri daha yaygındır.

Ayrıca histamin salgılayan enterokromaffin-benzeri(ECL) hücreler ve somatostatin salgılayan D hücreler de bulunur. ECL hücreler, parietal hücreler ile direk kontakt halindedir ve ürettikleri histamin oranında parietal hücrelerden hidroklorik asit salgılanır. Parietal hücreler mide lümenine asit ve intrinsik faktör, hücreler arası boşluğa ise bikarbonat salgılar. Parietal hücreler vücuttaki mitokondri bakımından en zengin hücrelerdir. Parietal hücre uyarıldığında, sitoplazmik tübülloveziküller salgı kanalikülünün zarı ile birleşir; asit üretimi durduğunda süreç tersine döner. Tartışmalı olarak parietal hücreler mide tarafından üretilen tek gerçek maddeyi (intrinsik faktör) üretir. Parietal hücreler mide korpusunda bulunan mide bezlerinin orta kısmında yerleşir.

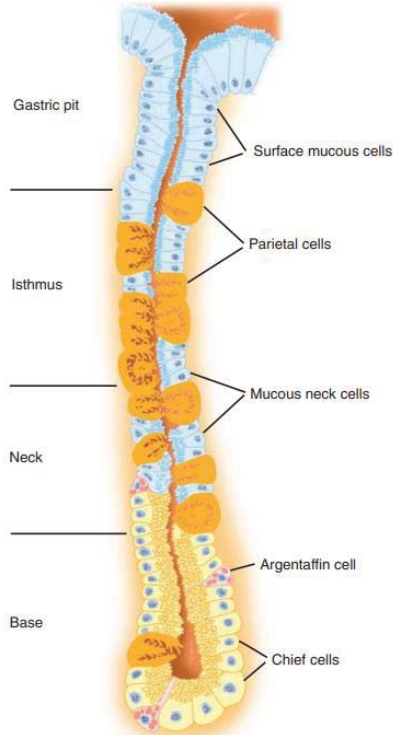
Chief hücreler (zimojenik,esas), pH 2.5'te maksimum aktivasyona ulaşan pepsinojen I salgılar. Genellikle gastrik bezlerin tabanına doğru kümeleme eğilimindedirler. Chief hücreleri uyarıldığında iki immünolojik olarak farklı pepsinojen proenzim formu üretir: çoğunlukla pepsinojen I ve bir miktar pepsinojen II. Bu proenzimler, asidik bir lümen ortamında aktive olurlar ve proteolitik etki gösterirler.

Antrumda, gastrik bezler artan dallanma sergiler. Parietal hücreler daha az yaygındır ve gastrin salgılayan G hücreleri ile somatostatin salgılayan D hücreleri belirgin bir şekilde bulunur. G hücrelerinden salgılanan gastrin, parietal hücrelerden hidroklorik asit salgılanmasını sağlar. Bu bölgedeki gastrik mukoza, farklı oranlarda çeşitli hormon salgılayan hücreleri içerir. Histolojik analiz, sağlıklı bir midede yaklaşık olarak epitelyal hücrelerin %13'ünün oksintik (parietal) hücreler, %44'ünün chief (zimojenik) hücreler, %40'ının mukus hücreleri ve %3'ünün endokrin hücreler olduğunu göstermektedir. Genellikle, antrum başlıca gastrin üretirken belirgin asit salgılamaz; proksimal mide ise asit salgılar ancak anlamlı gastrin üretmez.



Resim 3: Gastrik duvar katları

Kaynak: The esophagus and stomach, in Fawcett DW: Bloom and Fawcett's Textbook of Histology, 11th ed. Philadelphia: Saunders, 1986, p 625. Copyright Elsevier.



Resim 4: Gastrik gövde içerisindeki hücrelerin yerleşimi

Kaynak: Ito S, Winchester RJ: The fine structure of the gastric mucosa in the bat. J Cell Biol 16:541, 1963. Copyright © 1963 The Rockefeller University Press.

2.1.3 Mide Fizyolojisi

Mide, besinleri depolar ve çeşitli salgı ve motor fonksiyonları yoluyla sindirimi kolaylaştırır. Önemli salgılama fonksiyonları arasında asit, pepsin, intrinsik faktör, mukus ve çeşitli GI hormonlarının üretimi yer alır. Önemli motor fonksiyonları arasında yiyecek depolama, yutulan gıdanın karıştırılması ve kontrollü boşaltılması yer alır.

Asit Salgısı

Midede bulunan hidroklorik asit pepsin ile beraber yutulan gıdanın biyokimyasal olarak parçalanmasını sağlar. Asidik bir ortamda pepsin, proteolizi kolaylaştırır. Mide asidi aynı zamanda yutulan patojenlerin çoğalmasını da engelleyerek hem enfeksiyöz gastroenterite karşı hem de bağırsakta aşırı bakteriyel çoğalmaya karşı koruma sağlar.

Parietal hücreler, mide lümeninde özellikle fundusta hidroklorik asit (HCl) salgılayan özelleşmiş sekretuar epitelyal hücreleridir. HCl salgılamasının yanı sıra parietal hücreler, intrinsik faktör adı verilen bir protein de salgılar. **İntrinsik faktör**, terminal ileumda vitamin B12'nin emilimi için gereklidir. Bu hücreleri kontrol eden üç düzenleyici molekül bulunmaktadır: muskarinik reseptörlere aracılık eden asetilkolin (enterik sinir uyarlaması), histamin reseptörlerine histamin (nöroendokrin hücreler) ve gastrin reseptörlerine gastrin (nöroendokrin hücreler). Tüm reseptörler parietal hücrelerin bazal tarafında bulunur ve parietal hücrenin lümenal tarafında H⁺/K⁺ ATPaz adı verilen bir protein kanalını kontrol eder. Bu protein, bir protonu mide lümenine taşıırken bir K⁺ iyonunu alır. Klorid iyonları, K⁺/Cl⁻ kanalı aracılığıyla proton gradyanını takip ederek mide lümenine girer ve HCl oluşumunu sağlar [38].

Chief hücreleri(esas, zimojen hücreler), mide fundusundaki gastrik bezlerin tabanında bulunan özelleşmiş salgı hücreleridir ve pepsinojen adı verilen zimojen bir maddeyi salgırlar. Pepsinojen, proteinleri polipeptit adı verilen küçük birimlere sindirmek için gereken pepsin adlı proteolitik bir enzimin etkin olmayan formudur. Zimojen pepsinojen, yalnızca parietal hücreler tarafından üretilen hidroklorik asit tarafından etkinleştirilir. Bu mekanizma, mide lümeni dışında bulunan proteinlerin uygunsuz bir şekilde sindirilmemesini sağlamak için bir güvenlik önlemi olarak işlev görür. Chief hücreleri, parasempatik sinir sistemi tarafından gelen kolinerjik aktivite ve gastrin hormonu tarafından uyarılır [39].

Nöroendokrin hücreler (enterochromaffin-benzeri hücreler veya G-hücreleri), mide mukozasındaki gastrik bezlerde bulunan ve mide asidinin üretimine yardımcı

olan çeşitli molekülleri salgılayan hücrelerdir.

ECL-benzeri hücreler, gastrin adı verilen bir hormon tarafından uyarıldığında histamin üretir ve salgılar. Histaminin parietal hücreler üzerindeki doğrudan etkileri yoluyla HCl üretimini dolaylı olarak artırır. ECL hücreler genellikle mide fundusunda bulunur.

G-hücreleri mide pylorus bölgesinde yer alır ve nöroendokrin hormon olan gastrini üretir. Gastrin, HCl üretimini dolaylı ve doğrudan iki mekanizma ile artırabilir. İlk olarak, ECL hücreleri uyararak histamin salınımını artırır ve bu da parietal hücreleri uyarır. İkinci olarak, doğrudan parietal hücrelerini uyararak gerçekleşir. Her iki mekanizma da H⁺/K⁺ ATPaz aktivitesini artırır.

D-hücreleri mide pilor bölgesinde yer alır ve inhibe edici bir molekül olan Somatostatin salgılar. D-hücreleri, mide lümeni belirli bir asidite seviyesine ulaştığında aktive olur. Ardından Somatostatin, gastrin salınımını bastırarak genel mide asidi üretimini azaltır [40].

2.2 Mide Anatomisi

Mide, sindirim sisteminin en proksimal, simetrik olmayan abdominal organı olarak tanınır. Özefagusa bağlı olan bölüm kardiası olarak adlandırılır. Kardianın hemen proksimalinde, gastroözofageal (GE) bileşkede anatomik olarak belirgin olmayan ancak fizyolojik olarak gösterilebilen alt özofageal sfinkter bulunur. Distal uçta, hemen göze çarpan pilor sfinkteri mideyi proksimal duodenuma bağlar. Mide, bu noktalarda nispeten sabittir, ancak büyük orta bölüm, sağda kısa küçük kurvatur ve solda uzun büyük kurvatur ile oldukça hareketlidir. Midenin en üst kısmı, genişleyebilen fundus, üstte diyafram tarafından ve yanlarda dalak tarafından sınırlanan alandır. His açısı, fundusun GE bileşkenin sol tarafıyla bulunduğu yerdir. Genellikle fundusun alt sınırı, mide gövdesinin başladığı GE bileşkesinin yatay düzlemi olarak kabul edilir. Mide gövdesi (korpus), çoğu parietal (oksintik) hücreyi içerir; bunlardan bazıları aynı zamanda kardiası ve fundusta da bulunur. Angularis incisura'da, küçük kurvatur sağa oldukça ani bir şekilde döner ve antrumun anatomik olarak başladığı yeri işaretler; antrum, midenin distal %25 - %30'unu oluşturur. Mideye genellikle bitişik olan organlar karaciğer, kolon, dalak, pankreas ve bazen böbrektir. Karaciğerin sol lateral segmenti genellikle midenin anterior kısmını büyük oranda örter. İnferiorde mide, gastrokolik ligaman ile transvers kolona bağlanır

[37,41]. Küçük kurvatur, hepatogastrik ligament tarafından, aynı zamanda lesser omentum veya pars flaccida olarak da adlandırılan, karaciğere bağlanır. Midenin posteriorinde lesser omental bursa ve pankreas bulunur(**Resim 5**).

Resim 5: Midenin anatomik komşulukları

2.2.1. Mide Arterleri ve Venleri

Sol gastrik arter:

kurvaturda sağ gastrik arter ile anastomoz yapar. Sol gastrik arterden sol hepatik bir dalın sapması vakaların yaklaşık %30'unda meydana gelir [37,41].

Sağ gastrik arter:

Genellikle proper hepatik arterden (50-68%), sol hepatik arterden (28.8-40.5%), ortak hepatikten (3.2%) veya diğer daha az yaygın kaynaklardan çıkan küçük bir daldır. Küçük kurvaturun distal kısmı boyunca ilerler ve bu bölgeyi besler, sol gastrik arter ile küçük kurvaturda anastomoz yapar. Sağ gastrik arter, bir veya daha fazla suprapiloric dalın kökenini oluşturur. Bunlardan gelen anterior ve posterior dallar, infrapiloric damarlar ve supraduodenal arter ile anastomoz yapar. Bireylerin yaklaşık %13'ünde sağ gastrik arter, supraduodenal arterin kaynağını oluşturur.

Sağ gastroepiploik arter (sağ gastrointestinal arter):

Çoğunlukla gastroduodenal arterin bir dalı veya devamıdır. Bazen üst mezenterik arterden veya anterior üst pankreatikoduodenal arterden kaynaklanabilir. Gastrokolik ligament içinde büyük kurvatur boyunca ilerler ve sol gastroepiploik arterin dallarıyla geniş bir şekilde anastomoz yapar. Bireylerin yaklaşık %75'inde sağ gastroepiploik arter, sol gastroepiploik ile anastomoz yapar.

Sol gastroepiploik arter (sol gastrointestinal arter):

Sol gastroepiploik arter, splenik arterin en büyük dalıdır. Büyük kurvatur boyunca ilerler ve burada sağ gastroepiploik arter ile anastomoz yapar. Bunlar aynı zamanda inferior pankreatik arterin posterior epiploik dalları tarafından da güçlendirilen Barkow'un yayını oluşturur.

Kısa gastrik arterler:

Yaklaşık beş ila yedi kısa gastrik arter, splenik arterin terminal dallarından veya sol gastroepiploik arterden kaynaklanır. Dalak hilusundan çıkmış gibi görünebilirler. Kısa gastrik damarlar, mide fundusunun ve mide gövdesinin üst kısmının arteriyel kanlanmasını sağlar. Dalları hem anterior hem de posterior yüzeylere dağılır.

Sol gastrik (koroner) ven:

Sol gastrik ven sağa doğru eğik bir şekilde hareket eder ve portal ven ile birleşir veya splenik vene girer (**Resim 7**).

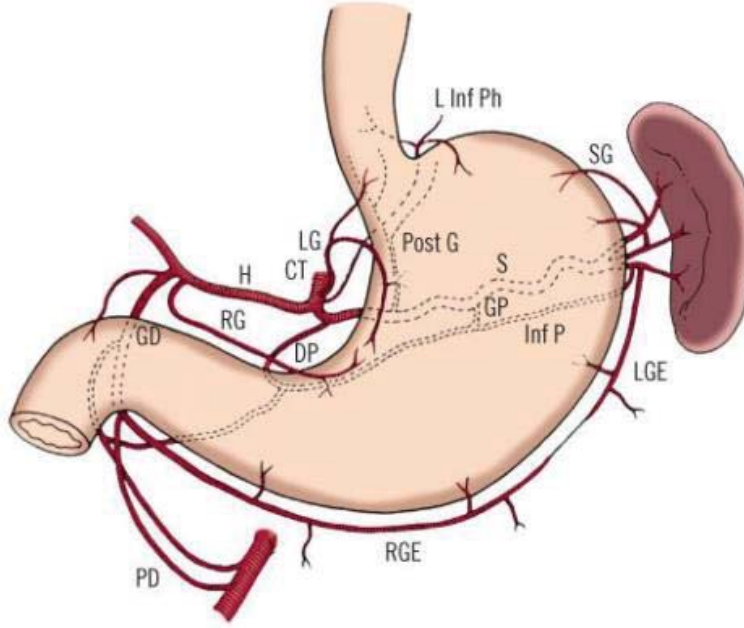
Sağ gastrik ven:

Sağ gastrik arter boyunca uzanır ve portal vene drene olur.

Sağ gastroepiploik ven, pankreas başının alt sınırı yakınında seyreder ve çoğunlukla superior mezenterik vene dökülür.

Sol gastroepiploik ven, midenin ön ve arka yüzünden, büyük omentum ve pankreastan dallar aldıktan sonra genellikle splenik venin distaline dökülür.

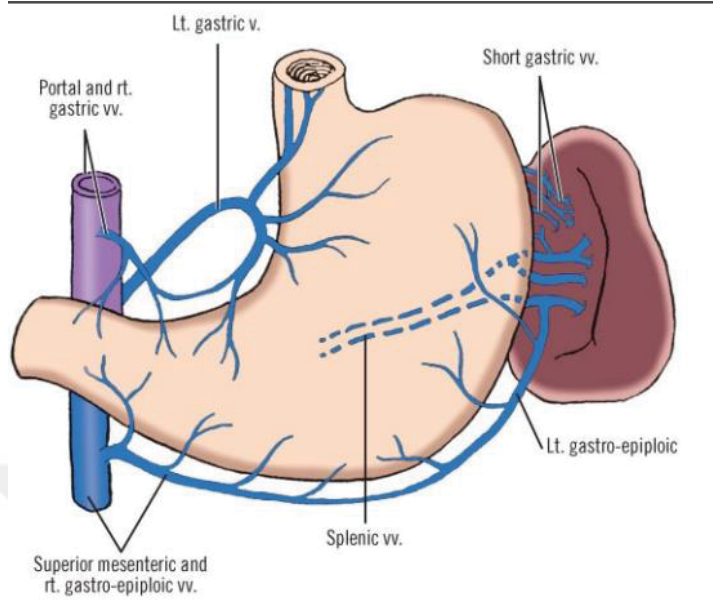
Kısa gastrik venler, gastrosplenik ligament içinde büyük çoğunluğu splenik vene veya bir dalına drene olur [41-42].



Resim 6: Midenin arterial kanlanması

L Inf Ph=Sol inferior phrenik arter, **SG**=Kısa gastrik arter, **LGE**=Sol gastroepiploik arter, **RGE**= Sağ gastroepiploik arter, **S**= Splenik arter, **GP**=Ana pankreatik arter, **InfP**= Inferior pankreatik arter, **PD**=Pankreatikoduodenal arter, **DP**=Dorsal pankreatik arter, **GD**=Gastroduodenal arter, **RG**= Sağ gastrik arter, **H**=Hepatik arter, **CT**=Celiac trunkus, **LG**=Sol gastrik arter, **Post G**=Posterior gastrik arter

Kaynak: Skandalakis Surgical Anatomy: The Embryologic and Anatomic Basis of Modern Surgery. **Broken Hill 2008 p 1225-1248**

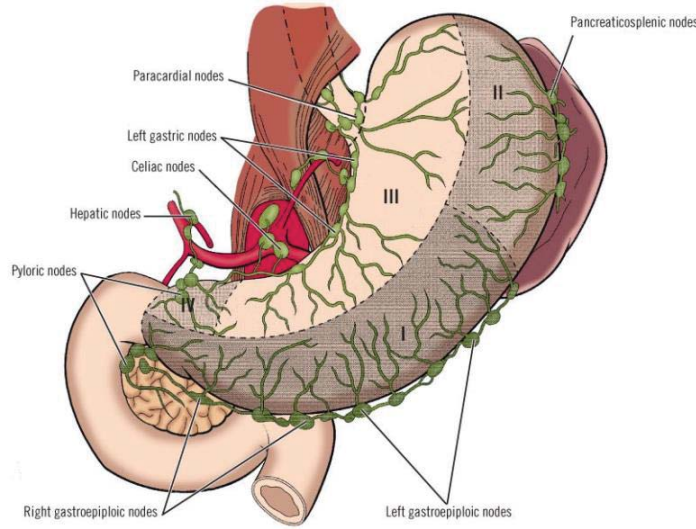


Resim 7: Midenin venöz kanlanması

Kaynak: Skandalakis Surgical Anatomy: The Embryologic and Anatomic Basis of Modern Surgery. Broken Hill 2008 p 1225-1248

2.2.2. Midenin Lenfatik Drenajı

Lenfatik damarlar, mide boyunca küçük ve büyük kurvaturalar trasesinde damar sistemiyle birlikte seyahat eder (**Resim 8**). Lenf sıvısı, midenin bölgesine bağlı olarak birkaç lenf nodu sistemi üzerinden sıralı olarak drene olur. Midenin üst 2/3lük kısmı, gastrik lenf nodlarına drene olur. Fundus ve korpusun üst bölümü pankreatikosplenik lenf nodlarına drene olur. Midenin kalan alt 1/3lük kısmının sağ tarafı pilorik lenf nodlarına, büyük kurvatur tarafındaki sol tarafı ise pankreatikoduodenal lenf nodlarına drene olur. Tüm gruplar nihayetinde çölyak lenf noduna drene olur. Lenf, çölyak nodunda olduğunda, lenf cisterna chyli aracılığıyla torasik dukta drene olur ve kalbe geri döner [41,43].

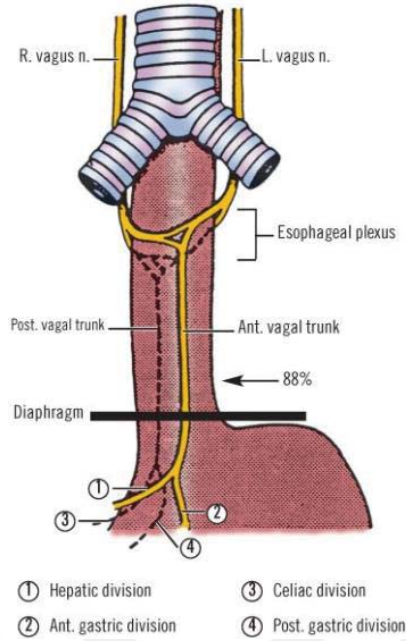


Resim 8 : Midenin lenfatik drenajı

Kaynak:Skandalakis Surgical Anatomy: The Embryologic and Anatomic Basis of Modern Surgery. Broken Hill 2008 p 1225-1248

2.2.3. Mide İnervasyonu

Mide, sempatik ve parasempatik sinir sistemleri tarafından innerve edilir. Parasempatik innervasyon, sırasıyla sol ve sağ vagus sinirlerinden (CN X) sağlanır. Sol vagus sinirinden kaynaklanan anterior vagal sap, küçük kurvatur boyunca ilerler ve genellikle midenin ön yüzeyinin bir kısmını ve piloru innerve eder. Sağ vagus sinirinden kaynaklanan posterior vagal sap, geriye kalan ön yüzeyi ve tüm arka yüzeyi innerve eder (**Resim 9**). Parasempatik innervasyon, mide salgısını ve motilitesini uyarmaktan, mide boşalması sırasında pilor sfinkterinin gevşemesini sağlamaktan sorumludur. Vagus sinirleri ayrıca mideden ağrı, doyum ve bulantı duyularını taşır. Sempatik innervasyon otonom sinir sisteminin en büyük pleksusu olan çölyaktan, daha az oranda da hepatik pleksus ve frenik pleksustan gelir. Mideye ulaşan sinir lifleri serozayı arterlerle birlikte delerek önce midenin adalesi içinde miyenterik (Auerbach) sinir ağını ve bu pleksustan çıkan sinir lifleri ise midenin submukoza tabakasında Meissner sinir ağını yani intrinsik veya enterik sinir pleksusunu oluşturur. Sempatik sinirler mide hareketlerini inhibe eder fakat pilor sfinkterini aktive ederler[37,41,44].



Resim 9: Midenin vagal inervasyonu

Kaynak: Skandalakis' Surgical Anatomy: The Embryologic and Anatomic Basis of Modern Surgery. Broken Hill 2008 p 1225-1248

2.3 Mide Kanseri

2.3.1. Mide kanserinde epidemioloji ve etiyoloji

2.3.1.1 Epidemiyoloji

Küresel olarak GK, en yaygın beşinci kanser türü ve kanser ölümlerinin dördüncü sıklıkta nedenidir. Asya ve Doğu Avrupa'da mide kanseri, hala kanser ölümlerinin önde gelen nedenlerinden biridir. Genel olarak GK, ileri yaşta daha sık görülür. Genç hastalarda tümörler genellikle diffüz formdadır ve genellikle büyük, agresif ve daha kötü diferansiye olma eğilimindedir. GK'nin düşük sosyoekonomik statüye sahip gruplarda daha yüksek bir insidansı olduğu bilinmektedir [37].

2.3.1.2 Etiyoloji

GK; pernisiyöz anemi, A kan grubu veya GK aile öyküsü olan kişilerde daha yaygındır. Çevresel etkenler olarak yüksek endemik bölgeden düşük endemik bölgeye göç edenlerde kanser riski, yeni bölgede doğan nesillerde azalır. Yüksek GK riskine sahip birçok bölgede salamura, tuzlanmış, tütsülenmiş nişastalı gıdaların bol olduğu

bir diyet bulunmaktadır. Diyet nitratlarının GK’de olası bir risk faktörü olduğu iddia edilmiştir. Atrofik gastritli hastaların aklorhidrik midesinde daha sık görülen gastrik bakteriler nitrati kanıtlanmış bir kanserojen olan nitrite dönüştürerek karsinogeneziste rol oynarlar.

Yaş: İleri yaş grubunda daha sık görülmekte.

Cinsiyet: Erkeklerde daha sık görülür (yaklaşık 2 kat)

Helicobacter pylori: HP, GK’nin büyük çoğunluğunda izlenen; kronik gastrit, multifokal mukozal atrofi, intestinal metaplazi ve intraepitelyal neoplazi basamaklarının izlendiği prekanseröz sürece sebep olmakta ve kronik HP enfeksiyonu olan hastalarda GK riski yaklaşık üç kat artmaktadır [45].

Epstein-Barr Virüsü (EBV): GK’lerin yaklaşık %10’unda EBV görülür[46].

Genetik Faktörler: GK’de çeşitli genetik anormallikler tanımlanmıştır. Bunlar arasında p53, FHIT, APC, DCC, E-cadherin delesyon ve supresyonları, COX-2 ,HGF/SF, VEGF, c-met, AIB-1, β -catenin, k-sam, ras, c-erb B-2 overekspresyonları ve amplifikasyonları, Microsatellite instabilite(MSI) ve DNA anöploidisi yer alır.Sporadik GK’de en sık görülen genetik anormallikler p53 ve COX-2 genlerini etkiler.Son zamanlarda, E-cadherini kodlayan CDH1 genindeki germline mutasyonunun kalıtsal diffüz GK ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.Ayrıca GK’de mikroRNA anormalliklerinin hücre döngüsü, apoptoz, hücreyel invazyon veya metastatik potansiyel üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir[47-48].

Kronik inflamasyon ve Atrofik Gastrit:

Mukozal hücrelerde hem genetik hem de epigenetik değişikliklere yol açar ve bu durum mide içinde gastrit ile ilişkili kanserin gelişimine neden olur. İntestinal tip başta olmak üzere mide kanserinin en sık görülen öncül lezyonudur.

İntestinal Metaplazi: GK genellikle intestinal metaplazi alanında meydana gelir. İntestinal metaplazinin tam tipinde, bezler tamamen goblet hücreleri ve intestinal absorptif hücrelerle kaplıdır. Bu hücreler histolojik ve biyokimyasal olarak ince bağırsaklarına benzemekle birlikte, normal mide içinde görülmezler.

Polipler: Mide polipleri, neoplastik (adenoma ve fundik gland polipleri) ve nonneoplastik (hiperplastik polip, inflamatuvar polip, hamartomatoz polip) olarak sınıflandırılır. Genel olarak, inflamatuvar ve hamartomatöz poliplerin malign potansiyeli düşüktür veya hiç yoktur. Hiperplastik polipler genellikle kronik inflamasyonun olduğu durumlarda ortaya çıkar. Büyük hiperplastik polipler (>2 cm),

displazi veya karsinoma içerebilir ve mide kanseri, hiperplastik polip ile ilişkilendirilmiş kronik inflamasyonun olduğu bir bölgede gelişebilir. Gastrik adenomlar, kolon adenomlarına benzer şekilde premalign durumdadır. Familial adenomatöz polipozis (FAP) hastalarında mide adenomatöz poliplerinin (yaklaşık %50) yüksek prevalansı vardır ve genel popülasyona kıyasla mide adenokarsinomu geliştirme olasılıkları 10 kat daha fazladır. Herediter nonpolipozis kolorektal kanser (HNPCRC) hastaları da GK riski altında olabilir. 1 cm'den büyük mide polipleri, teşhisi doğrulamak ve malign dejenerasyon riskini ortadan kaldırmak amacıyla çıkarılmalıdır.

Mide Ülseri: Tüm mide ülserleri, yeterli biyopsi ve takip ile aksi kanıtlanana kadar malign olarak kabul edilmelidir.

Gastrik Remnant Kanseri: Ülser nedeni ile distal gastrektomi yapılan hastalarda birkaç dekat sonra mide kalıntısında GK gelişebileceği gösterilmiştir. Çoğu tümör, başlangıç operasyonundan 10 yıl sonra gelişir ve genellikle kronik gastrit, metaplazi ve displazi alanında ortaya çıkar.

Diğer nedenler: Mutasyona uğramış E-cadherin geni, kalıtsal difüz mide kanseri ile ilişkilidir. Profilaktik total gastrektomi düşünülmelidir. Açıkça, aynı ailenin üyelerini etkileyen sayısız genetik ve çevresel faktör bulunmaktadır ve genetik bir tanı olmaksızın %10'a kadar mide kanseri vakası ailevi görünmektedir. GK hastalarının birinci derece akrabalarının hastalığı geliştirme riski iki ila üç kat artmıştır. HNPCRRC hastalarının GK geliştirme riski %10'dur, çoğunlukla intestinal alt tiptir. Ménétrier hastalığındaki mukus hücre hiperplazisi genellikle %5 ila %10 oranında adenokarsinoma riski taşımaktadır[37,49-52].

2.3.2. Mide Karsinomu Histopatolojisi ve Varyantları

GK'ler invazyon derinliğine göre erken ve geç gastrik karsinom, differansiasyon derecesine göre kötü differansiye, orta derecede differansiye ve az differansiye, tümör lokalizasyonuna göre de proksimal ve distal yerleşimli olarak sınıflandırılırlar. GK'nin polipoid, fungal, ülseratif ve skirröz olmak üzere dört morfolojik tipi vardır(**Tablo 1**). Polipoid ve fungal tiplerde, tümörlerin büyük bir kısmı intralüminaldır. Polipoid tümörler ülserli değildir; Fungal tümörler intralüminal olarak yükselmiştir ancak aynı zamanda ülserlidir. Ülseröz ve skirröz tiplerde tümörlerin büyük bir kısmı gastrik duvardadır. Skirröz tümörlerin (linitis plastica) özellikle kötü bir prognozu vardır ve genellikle tüm mideyi içerir (**Tablo 2**).

1965 yılında GK'nin Lauren sınıflandırması oluşturuldu ve günümüzde diğer mevcut GK sınıflandırmalarına kıyasla en sık kullanılan sınıflandırmadır [53]. Lauren sınıflamasına göre, GK iki histolojik alt tipe ayrılmıştır: intestinal ve diffüz; daha sonra endeterminate tip de seyrek histolojiyi tanımlamak için dahil edilmiştir(**Tablo 3**).

2010 yılında yayımlanan Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırması, tüm sınıflandırma sistemleri arasında en detaylı olanı olarak kabul edilmektedir (**Tablo 4**). WHO sınıflandırması, mide adenokarsinomları dışında düşük katılımlı diğer türleri de tanımlar [54]. Mide adenokarsinomu tipi, tübüler, musinoz, papiller ve mikst karsinom gibi birden çok alt grubu içerir, ki bunlar Lauren sınıflandırma sistemine göre endeterminate tip ile benzerdir. Kötü huylu karsinom tipi, taşlı yüzük hücreli karsinomu içerir. Sınıflandırılan diğer mide adenokarsinomları, düşük klinik önemleri nedeniyle genellikle yaygın değildir. WHO sınıflandırmasına göre, en yaygın GK alt tipi tübüler adenokarsinomdur, bunu papiller ve musinoz tipler izler. Taşlı yüzük hücreli karsinom, GK'lerin yaklaşık %10'unu kapsar ve tümörün %50'sinden fazlasında halka hücrelerinin görülmesi ile tanımlanır [55-57].

Tablo 1: Morfolojik özelliklerine göre gastrik kanser sınıflaması

Morfolojik özelliklerine göre gastrik kanser sınıflaması
Polipoid
Fungal
Ülseratif
Skirröz

Tablo 2: Superficial mide kanserinin makroskopik türleri

Superficial mide kanserinin makroskopik türleri	
Tip I	Polipoid tümörler
Tip II	Tümörler, çevresel mukozaya göre minimal yükselme veya çöküntü içeren veya içermeyen tümörlerdir.
Tip IIa	Hafif yükselmiş tümörler
Tip IIb	Yükselme veya çöküntü olmayan tümörler
Tip IIc	Hafif çökmüş tümörler
Tip III	Derin çöküntü içeren tümörler

Tablo 3: Lauren Sınıflaması

Lauren Sınıflaması	
Tip I	İntestinal
Tip II	Diffüz
Tip III	Endeterminate

Tablo 4: Dünya Sağlık Örgütü mide kanseri histolojik tiplendirmesi

Dünya Sağlık Örgütü mide kanseri histolojik tiplendirmesi
Adenokarsinoma - Papiller adenokarsinom - Tübüler adenokarsinom - Müsinöz adenokarsinom - Taşlı yüzük hücreli karsinom
Adenoskuamöz karsinoma
Skvamöz cell karsinoma
Küçük hücreli karsinoma
Unfifferansiye karsinoma
Diğer

2.3.3. Mide Kanseri Kliniği

En yaygın belirtileri kilo kaybı, iştahsızlık ve karın ağrısı nedeniyle azalan besin alımıdır. Diğer belirtiler arasında bulantı, kusma ve şişkinlik yer alır. Akut gastrointestinal kanama yaklaşık %5 olguda görülür, ancak kronik gizli kan kaybı yaygındır ve demir eksikliği anemisi ve hem pozitif dışkı olarak ortaya çıkar. Tümör mide kardiyada yerleşirse disfaji yaygındır. Trousseau sendromu (tromboflebit), akantozis nigrikans (koltuk altı ve kasıkta hiperpigmentasyon) veya periferik nöropati gibi paranoplastik sendromlar nadiren görülebilir. Fizik muayene genellikle normaldir.

2.3.4. Mide Kanseri Görüntüleme Yöntemleri

2.3.4.1 Bilgisayarlı tomografi (BT)

Mide kanseri için multimodal evreleme yaklaşımları gereklidir. Bu yaklaşımlarda BT, genellikle kolay ulaşım ve yüksek doğruluk oranları nedeniyle ilk aşamada sıklıkla kullanılır [58]. Bu yöntem, lokal tümör invazyonunu değerlendirmek için çok sık kullanılır. Yumuşak doku kontrastlanması zayıftır ayrıca intravenöz kontrast madde ve radyasyona maruz kalmayı gerektirir. T-evrelemesi için BT'nin tanı doğruluğu genellikle %77 ila %89 arasında değişir [59].

2.3.4.2 Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

Çeşitli mide duvarı tabakalarını görüntülemek ve tümör dokusunu fibrozisten ayırt etmek için kullanılır [60]. T-evresel değerlendirme için doğruluk, %64 ila %88 arasındadır [61]. MRG, karaciğer metastazları teşhisi için sıklıkla kullanılır ve peritoneal seeding teşhisi sırasında önemli bir role sahiptir[62].

2.3.4.3 Pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntüleme

T-evresel değerlendirme için en iyi seçenek değildir[63]. PET, anatomik olarak küçük ve metabolik olarak aktif odakları tespit etmek için çok iyi bir yöntem olabilir. PET, solid organ metastazlarının uzak yayılımlarını tespit etmede faydalanılır. PET, GK vakalarındaki preoperatif kemoterapiye verilecek cevapları ön görmek için yararlı bir araç olabilir [64].

2.3.5. Mide Kanseri Tanısı

45 yaşından büyük hastalarda yeni başlayan dispepsi veya dispepsi ile birlikte alarm semptomları (kilo kaybı, tekrarlayan kusma, disfaji, Gİ sistem kanaması veya anemi belirtileri) olan tüm hastalar, mide kanseri aile öyküsü bulunanlarda, zaman kaybetmeden gastroskopi yapılmalı ve mukozal lezyon fark edilirse biyopsi alınmalıdır. Bazı mide tümörü olan hastalarda üst Gİ serileri, tedavi planlamada yardımcı olabilir. İyi bir çift kontrastlı baryum üst Gİ muayenesi mide tümörleri için duyarlıdır (en fazla %75 duyarlı), ancak çoğu merkezde endoskopi, mide kanserinin tanısı için altın standart haline gelmiştir. Ayrıca, endoskopideki son gelişmeler, mide kanserinin daha erken teşhisine katkıda bulunmuştur. Dar bant görüntüleme (NBI) ile büyüteç endoskopi, mukoza mikrovasküler mimarisini ve lezyonun mikroyüzey desenini gözlemleyebilen teknolojik iyileştirmeler gelişmiştir. Büyüteç endoskopi ve NBI'nin erken mide kanseri teşhisinde doğru ve güvenilir olduğu bildirilmiştir. Başka bir tanısasal yenilik, çok detektörlü sıra bilgisayarlı tomografi ile rekonstrüksiyon yapılan bir gastrointestinal sistem görüntüleme muayenesi olan sanal endoskopidir. Sanal endoskopi görüntüsü şu anda üst endoskopi görüntüsüne oldukça benzerdir. Gelecekte, bu yeni teknoloji mide taramasında rol oynayabilir. GK'nin preoperatif evrelemesi, intravenöz ve oral kontrast kullanılarak abdominal/pelvik BT taraması ile en iyi şekilde gerçekleştirilir. Tümörün lokal evrelemesi en iyi şekilde Endoskopik ultrason (EUS) ile yapılır; bu, tümörün mide duvarına ne kadar derin nüfuz ettiği hakkında yaklaşık %80 oranında bilgi verir ve genellikle (>5 mm) perigastrik ve çölyak lenf nodlarını gösterebilir. EUS, erken mide kanserini (T1) daha ileri tümörlerden ayırt etmede genellikle en doğru sonuçları verir.

2.3.5.1 Diagnostik/Evreleme laparoskopisi

Evreleme laparoskopisi (EL), yıllardır lokal ileri GK'nin tanı stratejisine dahil edilmiştir. Bazı terapötik kılavuzlarda preoperatif evreleme için EL önerilmektedir[65-68].EL'nin temel amacı, gizli peritoneal yayılımı yani M1 evrelemesini (uzak metastazlar) saptamaktır. Peritoneal yayılım (P), asit ve çoklu mezenterik veya omental nodül bulgularıyla birlikte bilgisayarlı tomografi (BT) taraması kullanılarak teşhis edilebilir, ancak tanısasal doğruluk yüksek değildir[69].Peritoneal yayılım bazen kesin radyolojik bulgular olmadan yalnızca laparotomi sırasında tespit edilir. Evre IV GK olarak kabul edilen peritoneal yayılımın varlığı kötü bir prognostik faktördür.

Hastalarda kanama veya obstrüksiyon dışında gastrektomi endikasyonu yoktur ve sistemik kemoterapi uygulanır [70].

2.3.6. Mide Kanseri TNM (tümör, lenf nodu, metastaz) Evrelemesi

Mide kanseri için en sık kullanılan evreleme sistemi, en son 2018'de güncellenen American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM evreleme sistemidir (8th ed., 2017). TNM durumu radyolojik olarak veya EL sırasında tahmini olarak değerlendirilse de ancak rezeksiyon sonrasında tam olarak bilinebilir. TNM primer tümörün penetrasyon derinliği (T), lenf nodu tutulumunun varlığı veya yokluğu (N) ve uzak metastaz varlığı ve yokluğu (M) olarak bilinmektedir (**Tablo 5-6**). En az 16 lenf nodu N durumunu değerlendirmek için rezeke edilen piyeste bulunmalıdır[2].

Tablo 5 Table 1. American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM sistemi

T primer tümör	
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör bulgusu yok
Tis	Karsinoma in situ; lamina propriaya invazyonu olmayan tümör, High grade displazi
T1	Lamina propria, muskularis mukoza ve submukozaya invaze tümör
T1a	Lamina propria ya da muskularis mukozaya invaze tümör
T1b	Submukozaya invaze tümör
T2	Muskularis propriaya invaze tümör
T3	Visseral periton ya da çevre yapılara invaze olmadan subserozal bağ dokusuna infiltre tümör
T4	Seroza (viseral periton) ya da çevre yapılara invaze tümör
T4a	Serozaya invaze tümör
T4b	Çevre yapılara invaze tümör

Bölgesel Lenf Nodları (N)	
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	1-2 lenf nodunda metastaz var
N2	3-6 lenf nodunda metastaz var
N3	7 veya daha fazla lenf nodunda metastaz var
N3a	7-15 lenf nodunda metastaz var
N3b	16 ve daha fazla lenf nodunda metastaz

Uzak Metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo 6 American Joint Committee on Cancer (AJCC) Patolojik evreleme (pTNM)

EVRE	T	N	M
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1	N0	M0
Evre IB	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre IIA	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIB	T1	N3a	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
Evre IIIA	T2	N3a	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N1 veya N2	M0
	T4b	N0	M0
Evre IIIB	T1	N3b	M0
	T2	N3b	M0
	T3	N3a	M0
	T4a	N3a	M0
	T4b	N1 veya N2	M0
Evre IIIC	T3	N3b	M0
	T4a	N3b	M0
	T4b	N3a veya N3b	M0
Evre IV	Herhangi T	Herhangi N	M1

2.3.7. Mide Kanseri Tedavisi

2.3.7.1. Neoadjuvan tedavi

Avrupa bölgelerinde, perioperatif kemoterapi, MAGIC [71] ve FFCD9703 [72] randomize çalışmalara dayanarak öne çıkarılmıştır. Epirubisin, cisplatin ve sürekli infüzyon fluorourasil (ECF) ile yapılan tedavi ile cerrahi uygulanamayan lokal ileri veya metastatik mide adenokarsinomlu hastalarda ECF'nin perioperatif rejimi tümör boyutunu, evresini azalttığı ve önemli ölçüde progresyonsuz ve genel sağkalıma fayda sağladığı bildirilmiştir [71]. Boige ve ark. (2007), sürekli infüzyon 5-Fluorouracil (5FU) ve cisplatinkombinasyonunu mide ve alt özofagus adenokarsinomunun (ASLE) tedavisinde önemli bir yaklaşım olarak kullanmış ve 5-fluorouracil/cisplatin kullanarak yapılan preoperatif kemoterapinin ASLE'li hastaların hastalıksız ve genel sağkalımını iyileştirdiği göstermiştir[72].

Radyasyon terapisi, yüksek enerjili ışınları veya parçacıkları kullanarak kanser hücrelerini öldürmek için kullanılır. Çoğu durumda, radyasyon terapisi kemoterapi ile birlikte verilir (kemoradyoterapi). Hem neoadjuvan kemoradyoterapi hem de neoadjuvan kemoterapi, rezeke edilebilir GK'li hastaların klinik sonuçlarını benzer etkinlikte iyileştirir [73].

2.3.7.2. Cerrahi Tedavi

Cerrahi için en uygun zaman, tümörün kemoterapiye çoğunlukla duyarlı olduğu zamandır. Son yıllarda, endoskopik rezeksiyon ve minimal invaziv erişim, tedavi stratejilerinde önemli bir devrim yapmıştır [74]. Hem endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR) hem de endoskopik submukozal rezeksiyon (ESR), uzun vadeli olumlu sonuçlar sağlar. GK'lerin laparoskopik cerrahisi, minimal invaziv bir yöntem olarak hem laparoskopik hem de robot destekli gastrektomiler, açık cerrahilerdeki vakalarla eşdeğer olumlu klinik sonuçlar sağladığı düşünülmektedir. Ayrıca, açık cerrahilere kıyasla, minimal invaziv tekniklerin postoperatif komplikasyon (insizyonel herni, brid ileus, vb)oranları daha düşüktür [75-77]. GK'de standart olarak uygulanan cerrahi yöntem total gastrektomi+Roux-en-Y özefagojejunostomi ve D2 lenf nodu diseksiyonudur. Cerrahide en önemli husus R0 (tümör çıkarıldıktan sonra makroskopik veya mikroskopik kalıntı kalmaması) rezeksiyondur. Cerrahi sırasındaki lenf nodu diskesiyonları da diseke edilen bölgelere göre ayrılmış ve D1-D2-D3 olarak gruplandırılmıştır. D2 diseksiyon belirlenen ilk 11 lenf nodu istasyonun

(perigastrik+perivasküler lenf nodları) diseksiyonudur. Sınırlı cerrahi yaklaşımlar - pilor koruyucu gastrektomi, proksimal gastrektomi ve lokal rezeksiyon - mide rezeksiyon alanını ve nodal diseksiyonunun boyutunu önemli ölçüde azaltır [78]. GK'de konversiyon terapisi, başlangıçta rezeke edilemeyen veya marjinal olarak rezeke edilebilen GK'lerin kemoterapi veya radyoterapinin ardından cerrahi tedavi uygulamasını içerir, bu da özellikle evre IV GK'lerde büyük önem taşıyabilir [79]. D2 lenfadenektomi ile kapsamlı cerrahi rezeksiyon, GK'nin iyileşme amacıyla yönlendirilen ana tedavi stratejisini oluşturur. Rezeksiyondan sonra kemoterapinin devamı genellikle önemlidir. Billroth I gastroduodenostomi, Billroth II gastrojejunostomi, Roux-en-Y gastrojejunostomi ve jejunal interpozisyon gibi çeşitli rekonstrüksiyon yöntemleri, subtotal/total gastrektomi sonrasında sıkça kullanılır [80].

2.3.7.3 Adjuvan tedavi

2010 yılında GASTRIC meta-analiz çalışması, fluorourasil rejimlerine dayalı postoperatif adjuvan kemoterapinin, cerrahiye kıyasla GK hastalarının mortalite oranını önemli ölçüde azalttığını gösterdi [81]. Adjuvan kemoterapi, genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım açısından istatistiksel olarak önemli bir fayda ile ilişkilendirilmiştir. Aynı şekilde, CLASSIC veya ACTS-GK gibi diğer faz III çalışmaları, D2 gastrektomi sonrası postoperatif adjuvan tedavinin oldukça etkili bir tedavi stratejisi olduğunu kanıtladı [82-83]. İleri evre rezeke edilebilir GK hastalarında mide primer kanseri rezeksiyonu sonrası intraoperatif hipertermik intraperitoneal kemoterapinin (HIPEK)'in genel sağkalım oranını artırdığı gösterilmiştir. Günümüzde, adjuvan kemoterapinin radikal olarak rezeke edilen T2 veya N+ evreli GK'de sağkalım avantajı getirdiği açıktır [84-86].

2.3.7.4 Hedefe yönelik tedaviler

Gastrik tümörün moleküler özelliklerine dayalı olarak, ramucirumab ve trastuzumab (sırasıyla VEGFR2 ve HER2'yi hedefleyen) ana terapötik seçeneklerdir [87]. Mide kanseri genellikle HER2 genotipi ve fenotipinde heterojenlik gösterir, bu da kısmen test yanlışlığından sorumlu olabilir. Faz II çalışmaları, HER2+ ileri mide kanseri hastalarında trastuzumab plus kemoterapi (cisplatin, kaşeksitabin) ile kemoterapi tek başına arasında bir karşılaştırma yapmış ve trastuzumabın güçlü HER2+ hastalar için en uygun terapötik yaklaşım olduğunu vurgulamıştır [88-89].

Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), GK'lerin yaklaşık %5'inde amplifiye olup kötü bir prognozla ilişkilidir [90].Tümör angiogenezinde VEGF/VEGFR2'ye bağlı sinyal önemlidir. GK vakaları arasında, VEGF durumu ve serum seviyeleri ileri evre ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu belirtilmiştir [91]. Fibroblast büyüme faktörü 2 reseptör tirozin kinazı (FGFR-2), GK'lerin yaklaşık %10'unda görülür ve amplifikasyonu lenfatik invazyon ve kötü prognozla ilişkilidir. PI3K/AKT/mTOR yolunun aktivasyonu da genellikle görülür [92].

2.4.Mide Kanseri Prognostik Risk Faktörleri

2.4.1 Prognostik Nutrisyonel İndeks (PNI)

PNI; etkinliği, kolay hesaplanabilirliği ve kullanışlılığı nedeniyle geniş bir şekilde kullanılmaktadır ve preoperatif durumu değerlendirmede ve gastrointestinal malignite hastaları için cerrahi riski öngörmekte etkilidir [93-95].PNI, $10 \times \text{serum albumin değeri (g/dl)} + 0.005 \times \text{lenfosit sayısı (sayı/mm}^3\text{)}$ formülü kullanılarak hesaplanır. PNI başlangıçta Evre IV ve V hastalarında kullanılmak üzere tasarlanmıştı ancak son zamanlarda birçok malignitede preoperatif risk değerlendirmesi için daha geniş bir şekilde kullanılmaktadır [96-97].

2.4.2 Perinöral invazyon

Perinöral invazyon (PeNI), aynı zamanda nörotropik karsinomatöz yayılma veya perinöral yayılma olarak adlandırılan, tümör hücrelerinin perinöryum veya nöral fasiküller boyunca infiltrasyonu ile karakterize edilen bir patolojik özelliktir. Bu, kanser hücrelerinin lokal yayılması için önemli bir yol olup, tümörlerin agresif biyolojik davranışını temsil eder. GK hastalarında negatif prognostik bir faktördür. Literatürde, PeNI'nın mide kanseri hastalarında yaygınlığı %31.7 ila %65.0 arasında değişmektedir [98-101].

2.4.3 Lenfovasküler invazyon

Lenfovasküler invazyon (LVI), histolojik olarak tümör embolilerinin lenfatik veya vasküler kanallarda bulunması veya kanser hücreleri tarafından lenfatik veya vasküler duvarın tahrip edilmesi olarak tanımlanmıştır [102]. LVI, kanser hücrelerinin çevre dokulara ve organlara yayılma potansiyelini gösteren bir özelliktir. Bu, kanserin agresif bir biyolojik davranış sergileyebileceği ve tedavi planlamasında önemli bir faktör olabileceği anlamına gelir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda Ağustos 2016 ve Şubat 2023 tarihleri arasında mide kanseri nedeniyle total/subtotal gastrektomi yapılan mide adenokarsinom tanısı almış 270 olgunun verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastane bilgi sisteminden ve hasta dosyalarından bu olguların demografik verileri, cinsiyet (kadın ve erkek), yaş, preoperatif lenfosit değerleri, albumin değerleri, yaklaşık tümör boyutu (≤ 5 ve > 5 cm), tümör diferansiyasyonu (iyi, orta ve kötü), Lauren sınıflandırması (intestinal, diffüz, endeterminate), infiltrasyon derinliği (T1, T2, T3 ve T4), lenf nodu durumu (N0, N1, N2 ve N3), TNM evresi (I, II, III), PNI, PeNI (Negatif ve pozitif), LVI (negatif ve pozitif) içeren değişkenler, morbidite ve mortalite verileri değerlendirildi. Çalışma için Cerrahpaşa Tıp Fakültesi etik kurulundan 2023/786077 nolu etik kurul onayı alınarak çalışmaya başlandı. Çalışmaya 18 yaş üzerinde, mide adenokarsinom tanısı almış, T1-T4, N0-N3 mide kanseri olan, neoadjuvan tedavi almamış, uzak organ metastazı ve/veya peritoneal sitolojisi negatif olan, ikinci primer kanser tanısı almamış, patoloji sonucunda en az 16 lenf nodu eksize edilen ve elektif cerrahi operasyon yapılan hastalar dahil edildi. Benign nedenlerle opere edilen, mide adenokarsinom tanısı almamış (gastrik lenfoma, nöroendokrin tümör, gastrointestinal stromal tümör (GIST)), patolojik ve klinik verileri eksik, evre 4 ve uzak metastazlı, acil nedenlerle opere edilen olgular çalışma dışı bırakıldı. Preoperatif klinik evreleme, gastroskopi ve BT temel alınarak yapıldı.

3.2. Prognostik Nutrisyonel İndeks(PNI)

Preoperatif nutrisyonel parametrelerini hesaplarken kullanılan tüm laboratuvar verileri, cerrahi öncesindeki 1 hafta içinde elde edildi. PNI hesaplaması aşağıdaki formül kullanılarak gerçekleştirildi: $10 \times \text{serum albumin konsantrasyonu (g/dL)} + 0.005 \times \text{lenfosit sayısı (sayı/mm}^3\text{)}$. Bu çalışmada PNI cutoff değeri 39,8 olarak alındı, $\text{PNI} < 39,8$ orta ila ciddi malnütrisyon olarak tanımlandı. Çalışmada hastalar PNI-düşük ($\text{PNI} < 39,8$) ve PNI-yüksek ($\text{PNI} \geq 39,8$) olarak gruplandırıldı.

3.3 Perinöral İnvazyon (PeNI)

Cerrahi örneklerin parafine gömülü doku kesitleri, daha önce bildirilen kriterlere göre tanımlanan PeNI'yi değerlendirmek için kullanıldı. Mide dokularındaki sinirlere özgü olan S100 protein immünohistokimyası (IHC) boyama, sinirlerin tespitine yardımcı olmak için kullanıldı. Sinir yapısını doğrulamak için hematoksilin ve eosin (HE) boyama kullanıldı. PeNI'nin gözlemlendiği durumlarda örnekler PeNI pozitif olarak sınıflandırıldı.

3.4 Lenfovasküler İnvazyon (LVI)

LVI, tümör hücrelerinin damar duvarlarına invazyonu ve/veya endotel kaplı bir boşlukta tümör emboli bulunması olarak tanımlandı, vasküler ve lenfatik damarlar arasında ayırım yapılmadı . LVI tanısı, malign tümörlerin TNM sınıflandırmasının sekizinci versiyonu kullanılarak yapıldı.

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 25.0 (Chicago, IL, ABD) programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca, min-max değerler kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler iki grup arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi, ikiden fazla grup arasında değerlendirilirken Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır. Ölçümsel verilerin birbirleri ile analizi Spearman Korelasyon Testi ile yapılmıştır. PNI değerinin mortaliteyi predikte edebileceği anlamlı cut-off değeri ROC analizi ile incelenmiştir. Sağkalım analizlerinde Kaplan-Meier Testi ve Cox Regresyon Analizi kullanılmıştır. PNI değerinin mortaliteye etkisi Binary Logistic Regresyon analizi yardımıyla bulunmuştur. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

4.BULGULAR

4.1 Demografik veriler

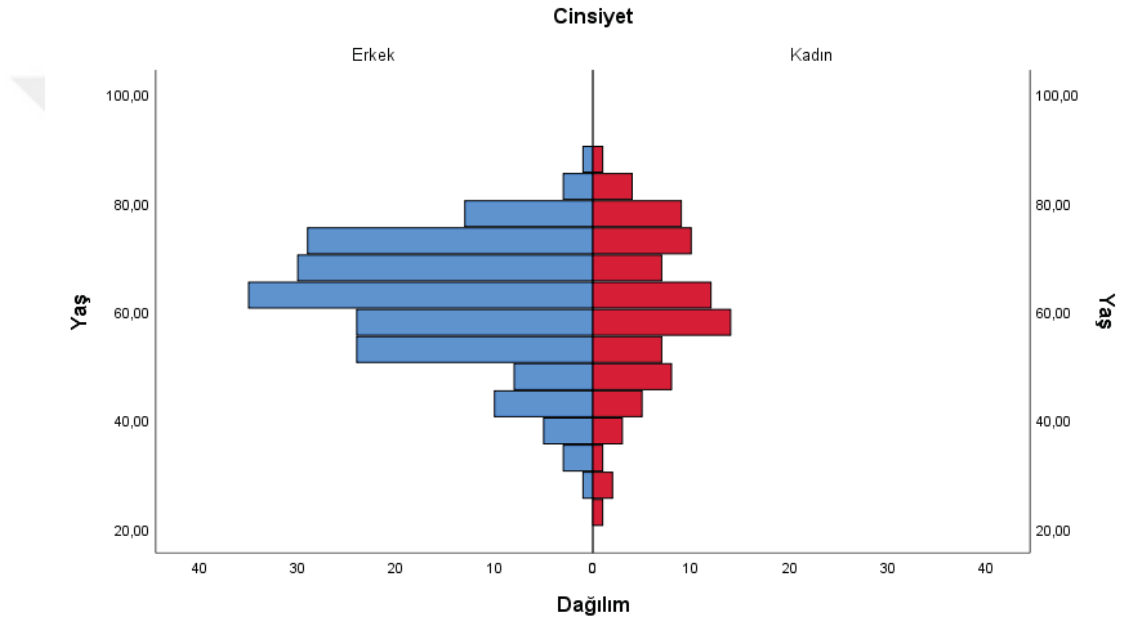
Çalışmaya yaşları 23-90 arasında değişen 186 erkek ve 84 kadın olmak üzere toplam 270 hasta alınmıştır. Ortalama yaş $61,45 \pm 12,27$ olup erkek hastaların yaş ortalaması $61,3 \pm 10$ iken kadın hastaların yaş ortalaması $60,1 \pm 9$ idi. Olguların 186'sı (% 68,89) erkek, 84'ü (% 31,11) kadın olarak saptandı. Ortalama lenfosit ve albumin değerleri $1,76 \pm 0,64$ ve $3,98 \pm 0,63$ olarak tespit edildi (**Tablo 7, Şekil 1**).

Tablo 7: Demografik veriler

		n/Ort $\pm$ s.s.	%/Medyan (Min-Max)
Yaş		61,45 $\pm$ 12,27	63 (23-90)
Cinsiyet	Erkek	186	(68,89)
	Kadın	84	(31,11)
Tümör Lokalizasyonu	Antrum	85	(31,48)
	Kardiya	97	(35,93)
	Korpus	88	(32,59)
Lenfosit		1,76 $\pm$ 0,64	1,7 (0,2-3,8)
Albumin		3,98 $\pm$ 0,63	4,1 (1,22-5,26)
Rezeksiyon Tipi	DistalSubtotalgastrektomi	47	(17,41)
	DistalSubtotalgastrektomi + Ek organ rezeksiyonu	8	(2,96)
	Konversiyon Total gastrektomi	2	(,74)
	Lap. DistalSubtotalgastrektomi	1	(,37)
	Lap. Total gastrektomi	7	(2,59)
	Lap. Total gastrektomi+ Ek organ rezeksiyonu	1	(,37)
	Total gastrektomi	167	(61,85)
	Total gastrektomi + Ek organ rezeksiyonu	37	(13,70)
Mikroskopik tip (WHO)	Adenokarsinom	201	(74,44)
	Taşlı yüzük hücreli karsinom	64	(23,70)
	Mikstadenokarsinom	3	(1,11)
	Müsinözadenokarsinom	2	(,74)
En büyük tümör çapı		6,84 $\pm$ 4,39	6 (0-28)
Bölgesel lenf nodu sayısı		28,40 $\pm$ 11,83	25 (16-90)
Bölgesel lenf nodu tutulumu	Yok	82	(30,37)
	Var	188	(69,63)
İnvazyon Derinliği	T1	33	(12,22)
	T2	17	(6,30)
	T3	41	(15,19)
	T4	179	(66,30)
N Evresi	N0	69	(25,56)
	N1	32	(11,85)
	N2	52	(19,26)
	N3	117	(43,33)
TNM Evresi	I	43	(15,93)
	II	45	(16,67)
	III	182	(67,41)
PNI		39,8 $\pm$ 6,35	41,01 (12,21-52,61)

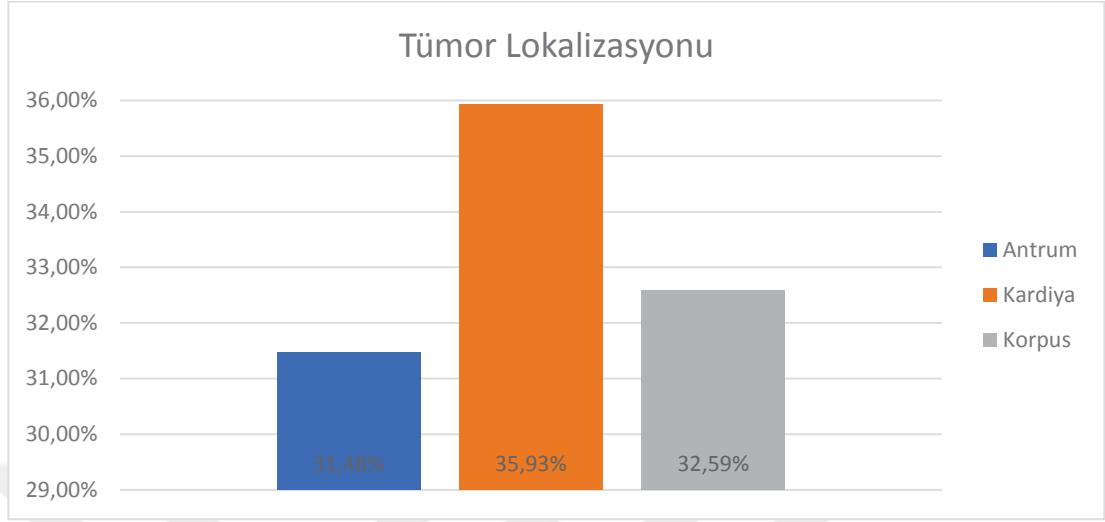
Perinöral İnvazyonu	Yok	38	(14,07)
	Var	232	(85,93)
Lenfovasküler İnvazyon	Yok	22	(8,15)
	Var	248	(91,85)
YBÜ yatışı	Yok	211	(78,15)
	Var	59	(21,85)
Mortalite	Yok	104	(38,52)
	Var	166	(61,48)
Ameliyat - Ölüm Arası Gün		567,08±494,1	396 (0-1984)
Takip süresi ay (5 yıl)		31,02±21,73	26,21 (0-60)

Şekil 1 Cinsiyete göre yaş farklılıkları



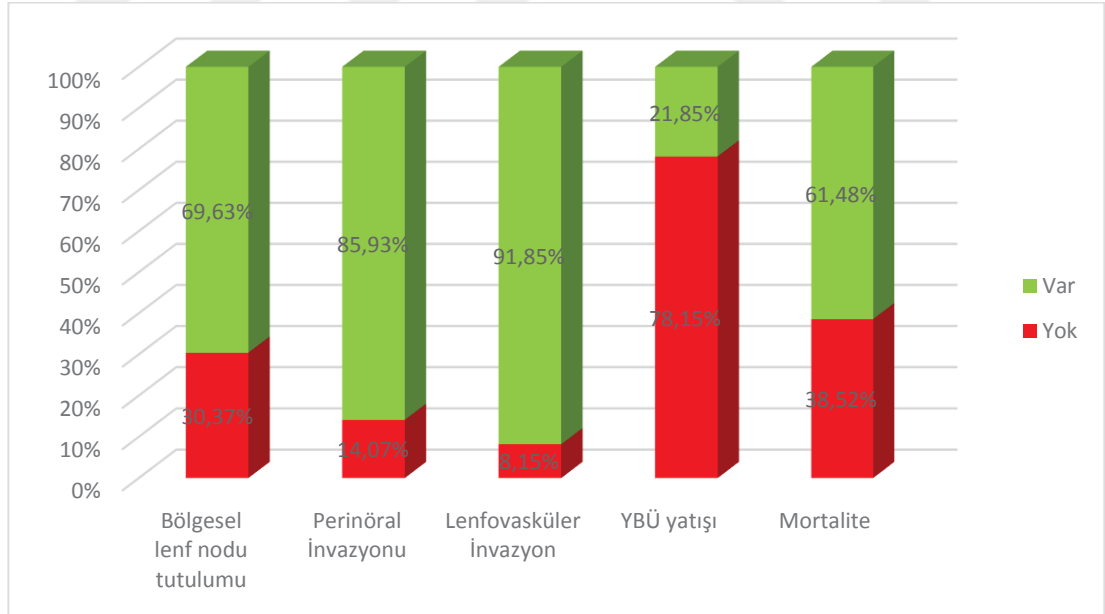
GK yerleşimi açısından irdelendiğinde 97'si (% 35,93) kardiyak, 88'i (% 32,59) korpus ve 85'i (% 31,48) antrum kaynaklı olduğu görüldü (Şekil 2).

Şekil 2: Tümör lokalizasyonları



PNI ortalaması $39,8 \pm 6,35$ olarak hesaplandı. Perinöral invazyonu 232(% 85,93) ve LVİ 248(% 91,85) olguda pozitif olarak saptandı (Şekil 3)

Şekil 3: Perinöral invazyon, LVİ ve lenf nodu tutulum oranları

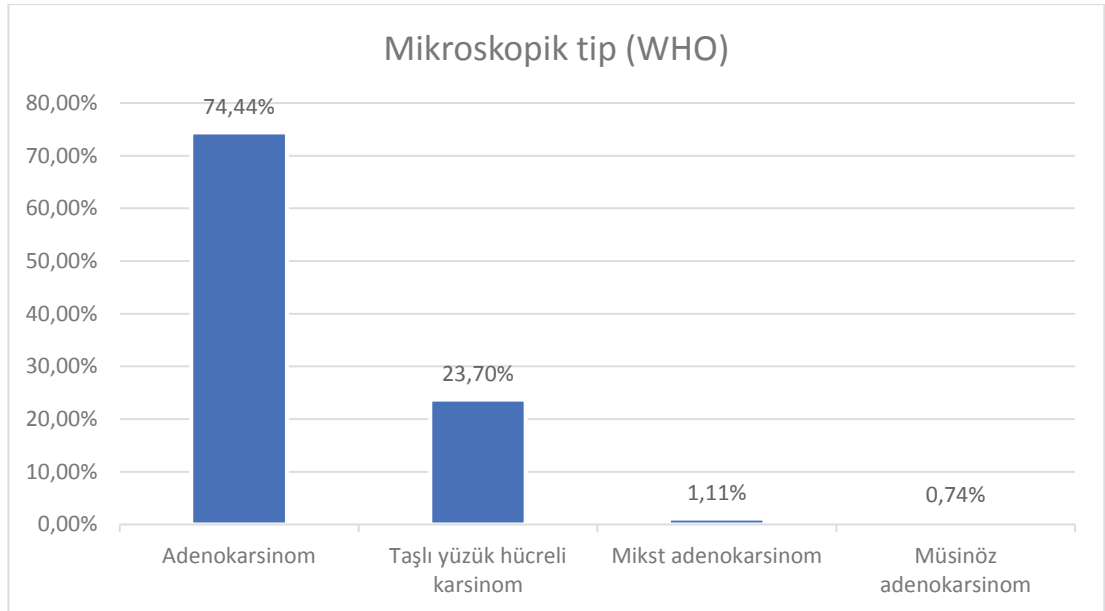


4.2 Cerrahi Prosedürler ve Patolojik Sonuçlar

Tüm olgular multidisipliner tümör konseyinde değerlendirildi ve ameliyat kararı alındı. Ameliyat sonrası adjuvan tedavi için tıbbi onkoloji birimine yönlendirildiler. Olguların 56 (%20,74) sına subtotal gastrektomi(1 tanesi laparoskopik, 55 tanesi açık), 214 (%79,25) üne ise total gastrektomi(8 tanesi laparoskopik, 206 tanesi açık) yapıldı. 46 (%17,03) olguya ise ek organ rezeksiyonları uygulandı. Tüm olgulara D2 lenf nodu diseksiyonu yapıldı. İkiyüz altmış bir (% 96,7) olgu açık cerrahi, 9(% 3,3) olgu ise minimal invaziv cerrahi(laparoskopik ve robotik) ile opere edilmişlerdi. Ortalama ameliyat süresi 165(80-310) dakika olarak saptandı. Yoğun bakım gereksinimi 59 (% 21,85) olguda gerçekleşmişken 211(% 78,15) olgu ise post operatif dönemde servise alındı.

Histolojik tiplendirmeye göre (WHO) 201 (% 74,44) olguda adenokarsinom, 64 (% 23,7) olguda taşlı yüzük hücreli karsinom, 3 (% 1,11) olguda mikst adenokarsinom ve 2 (% 0,74) olguda müsinöz adenokarsinom saptandı (Şekil 4).

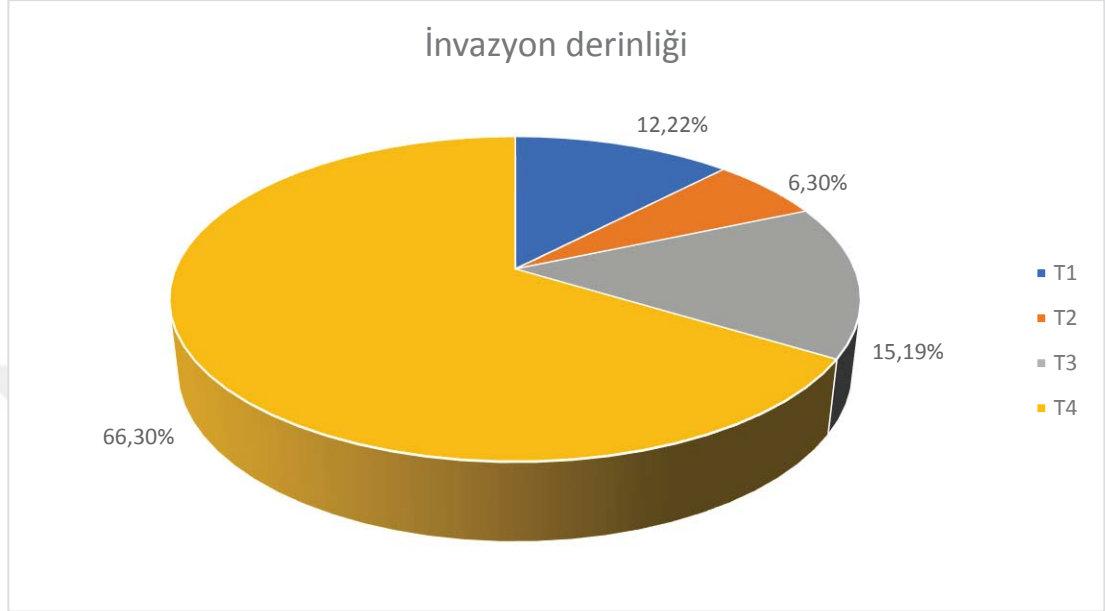
Şekil 4 WHO mikroskopik sınıflama



Ortalama tümör çapı $6,84 \pm 4,39$ cm ve bölgesel lenf nodu sayısı ise $28,40 \pm 11,83$ olarak bulundu. Bölgesel lenf nodu tutulumu 188 (% 74,44) olguda mevcuttu. İnvazyon derinliği açısından incelendiğinde 33(% 12,22) olguda T1, 17(% 6,30)

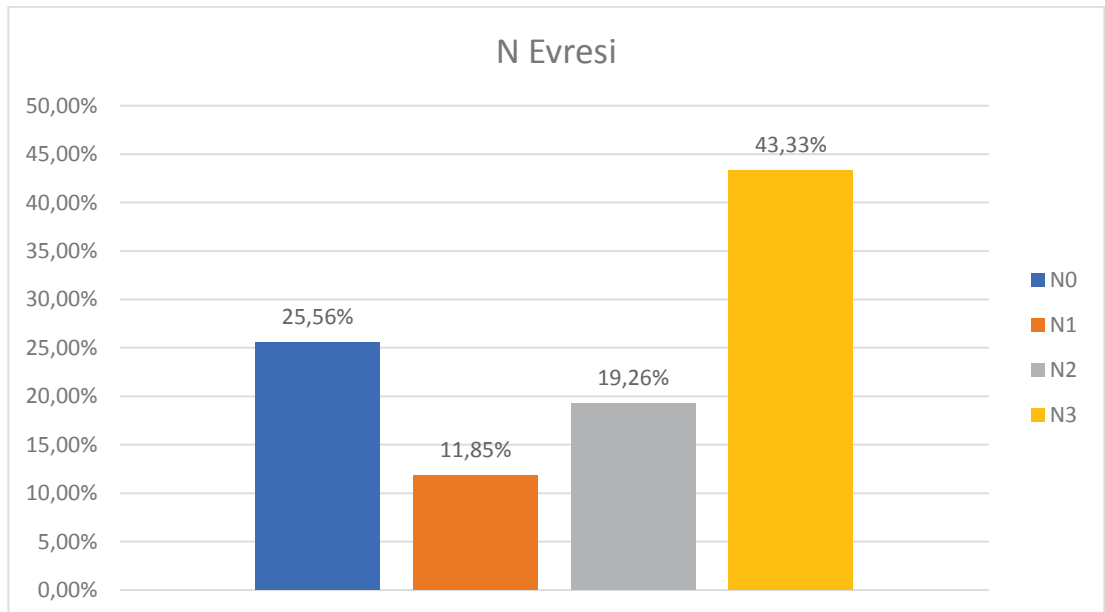
olguda T2, 41(% 15,19) olguda T3 ve 179(% 66,30) olguda T4 tümör saptandı(Şekil 5).

Şekil 5: T invazyon derinliği



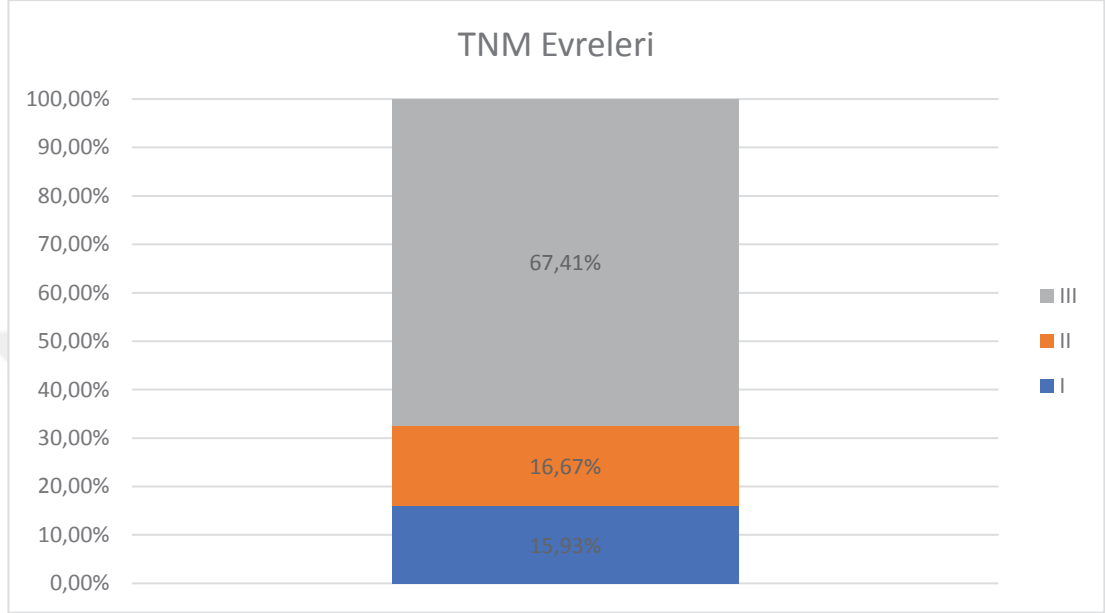
N durumu olarak değerlendirildiğinde 69(% 25,56) olguda N0, 32(% 11,85) olguda N1, 52(% 19,26) olguda N2 ve 117(% 43,33) olguda ise N3 tutulum saptandı (Şekil 6).

Şekil 6: N evresi açısından değerlendirme



AJCC evreleme sistemine göre yapılan patolojik TNM evresine göre sırasıyla evre I,II ve III olgu sayıları 43(% 15,93) ,45 (% 16,67) ve 182(% 67,41) olarak tespit edildi (Şekil 7).

Şekil 7: AJCC sistemine göre patolojik TNM evreleri



İlk 30 gün 6 (% 2,2) olguda mortalite gelişti. Beş yıllık takip süresinde 166 (% 61,48) olguda mortalite gelişti. Beş yıllık genel sağkalım $31,02 \pm 21,73$ ay olarak saptandı.

4.3: PNI, LVI, PeNI arasındaki ilişki ve sağkalım sonuçları

Cinsiyet, tümör lokalizasyonu, mikroskopik tip (WHO), bölgesel lenf nodu tutulumu, invazyon derinliği, N evresi, TNM evresi, PeNI, LVI, YBÜ yatışı, mortalite ile PNI arasındaki ilişki incelenmiştir (**Tablo 8**). Buna göre mikroskopik tip (WHO), bölgesel lenf nodu tutulumu, invazyon derinliği, N evresi, TNM evresi, YBÜ yatışı, mortalite ile PNI arasında anlamlı ilişki olduğu görülmüştür. Mikroskopik tip adenokarsinom olanların PNI değeri taşlı yüzük hücreli karsinom olanlara göre daha düşüktür. Bölgesel lenf nodu tutulumu olanların PNI değeri daha düşüktür. İnvazyon derinliği T4 olanların PNI değeri T1 olanlara göre daha düşüktür. N Evresi N1 olanların PNI değeri N1 olanlara göre daha düşüktür. TNM evresi III olanların PNI

değeri evre I olanlara göre daha düşük olduğu görüldü. YBÜ yatışı olanların PNI değeri daha düşüktür. Ex olan hastaların PNI değeri daha düşüktür.

Tablo 8: PNI'nin cinsiyet, tümör lokalizasyonu, mikroskopik tip (WHO), bölgesel lenf nodu tutulumu, invazyon derinliği, N evresi, evre, PeNİ, LVI, YBÜ yatışı, mortalite ile PNI arasındaki ilişki

		PNI		p ¹
		Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)	
Cinsiyet	Erkek	39,98±6,46	41,06 (12,21-52,61)	0,448
	Kadın	39,38±6,13	41,01 (18,01-49,91)	
Tümör Lokalizasyonu	Antrum	39,37±7,08	40,11 (12,21-52,01)	0,544 ²
	Kardiya	40,21±6,33	41,71 (12,61-51,01)	
	Korpus	39,75±5,63	41,01 (26,31-52,61)	
Mikroskopik tip (WHO)	Adenokarsinom	39,15±6,15	40,61 (12,61-51,91)	0,002 ²
	Taşı yüzük hücreli karsinom	42,2±5,65	42,16 (18,01-52,61)	
	Mikstadenokarsinom	41,51±5,41	43,01 (35,51-46,01)	
	Müsinözadenokarsinom	25,16±18,32	25,16 (12,21-38,12)	
Bölgesel lenf nodu tutulumu	Yok	41,37±5,57	41,66 (26,31-52,61)	0,018
	Var	39,11±6,56	40,76 (12,21-51,01)	
İnvazyon derinliği	T1	42,77±5,13	42,31 (26,31-52,01)	0,004 ²
	T2	42,13±5,58	43,62 (30,5-49,91)	
	T3	39,57±7,08	41,11 (12,61-50,01)	
	T4	39,08±6,28	40,11 (12,21-52,61)	
N Evresi	N0	41,43±5,75	41,71 (26,31-52,61)	0,010 ²
	N1	36,87±7,52	36,11 (18,01-49,41)	
	N2	38,79±5,45	40,01 (26,81-49,7)	
	N3	40,08±6,44	41,21 (12,21-51,01)	
TNM Evresi	I	42,62±5,2	43,01 (26,31-52,01)	0,005 ²
	II	39,59±6,34	40,91 (25,71-52,61)	
	III	39,18±6,45	40,76 (12,21-51,01)	
Perinöral İnvazyonu	Yok	40,94±7,02	42,06 (12,61-51,91)	0,094
	Var	39,61±6,23	40,96 (12,21-52,61)	
Lenfovasküler İnvazyon	Yok	40,85±8,22	41,86 (12,61-51,91)	0,128
	Var	39,7±6,17	41,01 (12,21-52,61)	
YBÜ yatışı	Yok	41,01±5,58	41,61 (18,01-52,61)	<0,001
	Var	35,47±7,08	36,01 (12,21-46,01)	
Mortalite	Yok	41,28±5,27	41,61 (26,51-52,01)	0,005
	Var	38,87±6,8	40,76 (12,21-52,61)	

Yaş, ameliyat - ölüm arası süre, tümör çapı, bölgesel lenf nodu sayısı ile PNI arasındaki ilişki incelenmiştir (**Tablo 9**). Buna göre yaş ve tümör çapı ile PNI arasında ters yönlü korelasyon varken ameliyat - ölüm arası süre ile PNI arasında aynı yönlü korelasyon vardır.

Tablo 9: PNI'nin yaş, ameliyat - ölüm arası süre, tümör çapı, bölgesel lenf nodu sayısı ile arasındaki ilişki

	PNI	
	R	P
Yaş	-0,453	<0,001
Ameliyat - Ölüm Arası Gün	0,310	<0,001
Tümör çapı	-0,348	<0,001
Bölgesel lenf nodu sayısı	-0,031	0,606

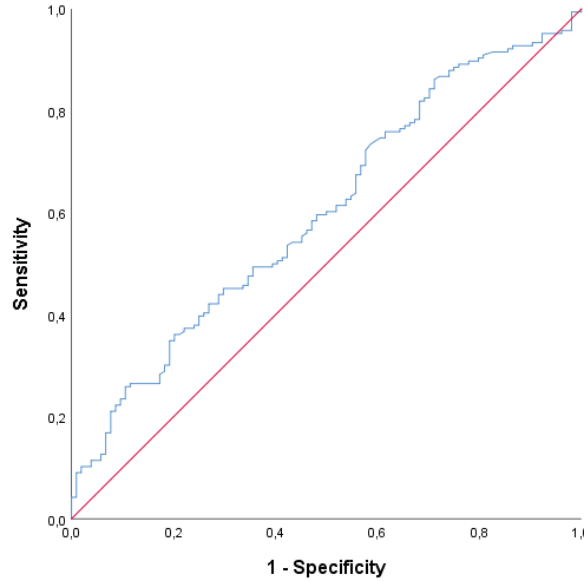
Spearman Korelasyon Testi

PNI değerinin mortaliteyi predikte edebileceği anlamlı cut-off değeri araştırılmıştır (**Tablo 10, Şekil 8**). PNI için cut-off <37 alındığında %34,94 Sensitivite, %80,77 Spesifisite, %74,36 PPD ve %43,75 NPD elde edilmiştir. PNI değerinin perinöral invazyonu ve lenfovasküler invazyonu predikte edebileceği anlamlı cut-off değeri bulunamamıştır.

Tablo 10: PNI değerinin mortaliteyi predikte edebileceği anlamlı cut-off değeri

	AUC (%95 C.I.)	p	Cut-off	Sensitivite	Spesifisite	PPD	NPD
Mortalite	0,601 (0,533-0,670)	0,005	PNI<37	(34,94)	(80,77)	(74,36)	(43,75)
Perinöral invazyon	0,585 (0,490-0,679)	0,094					
Lenfovasküler invazyon	0,598 (0,475-0,721)	0,128					

ROC Analizi



Şekil 8: Mortaliteyi predikte edecek PNI değeri için ROC eğrisi

Yapılan regresyon analizinde PNI değerindeki bir birimlik azalmanın mortalite riskini 1,068 birim artırdığı görülmüştür (**Tablo 11**).

Tablo 11: PNI ile mortalite arasındaki ilişki

	P	O.R. (%95 C.I.)
PNI	0,003	1,068 (1,023-1,115)

Binary Logistic Regresyon

Hastalar iki gruba ayrıldıklarında, PNI-düşük (PNI<39,8) grupta olan hastalarda cinsiyet, tümör lokalizasyonu, mikroskopik tip (WHO), bölgesel lenf nodu tutulumu, invazyon derinliği, N evresi, evre, perinöral invazyonu, LVI, YBÜ yatışı, mortalite ile PNI arasındaki ilişki incelenmiştir (**Tablo 12**). Buna göre PNI<39,8 olan gruptaki hastalarda ex olanların PNI değeri sağ olanlara göre daha düşüktür. PNI ile lenfovasküler ve perinöral invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir.

Tablo 12: PNI<39,8 olguların değişkenlerle ilişkisi

		PNI<39,8		p ¹
		Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)	
Cinsiyet	Erkek	33,89±5,32	35,66 (12,21-39,71)	0,591
	Kadın	33,87±4,35	34,51 (18,01-39,31)	
Tümör Lokalizasyonu	Antrum	33,77±5,5	35,71 (12,21-39,71)	0,422 ²
	Kardiya	34,22±5,6	35,91 (12,61-39,31)	
	Korpus	33,66±3,49	34,81 (26,31-39,61)	
Mikroskopik tip (WHO)	Adenokarsinom	33,71±4,46	35 (12,61-39,71)	0,149 ²
	Taşlı yüzük hücreli karsinom	35,67±5,01	37,01 (18,01-39,71)	
	Mikstadenokarsinom	35,51±	35,51 (35,51-35,51)	
	Müsinözadenokarsinom	25,16±18,32	25,16 (12,21-38,12)	
Bölgesel lenf nodu tutulumu	Yok	35,29±3,51	36,51 (26,31-39,41)	0,084
	Var	33,42±5,33	35 (12,21-39,71)	
İnvazyon derinliği	T1	35,23±4,79	37,01 (26,31-39,41)	0,688 ²
	T2	35,19±3,49	35,3 (30,5-39,01)	
	T3	32,87±6,65	35,26 (12,61-39,2)	
	T4	33,91±4,76	35,01 (12,21-39,71)	
N Evresi	N0	35,02±3,68	36,31 (26,31-39,41)	0,055 ²
	N1	31,69±4,83	32,01 (18,01-39,01)	
	N2	34,28±3,95	35,01 (26,81-39,71)	
	N3	34,02±5,93	35,71 (12,21-39,71)	
Evre	I	35,68±3,93	37,01 (26,31-39,41)	0,287 ²
	II	33,67±3,81	34,91 (25,71-38,92)	
	III	33,72±5,35	35,01 (12,21-39,71)	
Perinöral İnvazyonu	Yok	32,32±7,87	35,15 (12,61-39,41)	0,775
	Var	34,04±4,65	35,26 (12,21-39,71)	
Lenfovasküler İnvazyon	Yok	27,36±10,79	29,9 (12,61-37,01)	0,163
	Var	34,13±4,58	35,41 (12,21-39,71)	
YBÜ yatışı	Yok	34,65±4,1	35,86 (18,01-39,71)	0,100
	Var	32,72±5,98	33,45 (12,21-39,71)	
Mortalite	Yok	35,49±3,42	35,91 (26,51-39,71)	0,019
	Var	33,13±5,44	34,16 (12,21-39,71)	

¹Mann Whitney U Testi ²Kruskal Wallis Testi

Yapılan regresyon analizinde PNI değeriindeki bir birimlik azalmanın mortalite riskini 1,138 birim artırdığı görülmüştür (**Tablo 13**).

Tablo 13: PNI ile mortalite risk ilişkisi

	P	O.R. (%95 C.I.)
PNI	0,022	1,138 (1,018-1,272)

Binary Logistic Regresyon

PNI-yüksek (PNI>39,8) grupta olan hastalarda cinsiyet, tümör lokalizasyonu, mikroskopik tip (WHO), bölgesel lenf nodu tutulumu, invazyon derinliği, N evresi, evre, PeNI, LVİ, YBÜ yatışı, mortalite ile PNI arasındaki ilişki incelenmiş ve anlamlı sonuç bulunmamıştır (**Tablo 14**).

Tablo 14: PNI>39,8 olguların değişkenlerle ilişkisi

		PNI>39,8		p ¹
		Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)	
Cinsiyet	Erkek	44,01±3,13	43,26 (40-52,61)	0,809
	Kadın	43,93±2,64	43,76 (40,61-49,91)	
Tümör Lokalizasyonu	Antrum	44,59±3,45	44,56 (40,11-52,01)	0,168 ²
	Kardiya	44,06±2,76	43,81 (40-51,01)	
	Korpus	43,41±2,76	43,01 (40,01-52,61)	
Mikroskopik tip (WHO)	Adenokarsinom	43,65±2,78	43,06 (40-51,91)	0,128 ²
	Taşlı yüzük hücreli karsinom	44,76±3,38	44,01 (40,02-52,61)	
	Mikstadenokarsinom	44,51±2,12	44,51 (43,01-46,01)	
	Müsinözadenokarsinom			
Bölgesel lenf nodu tutulumu	Yok	44,52±3,39	43,96 (40-52,61)	0,235
	Var	43,71±2,73	43,01 (40,01-51,01)	
İnvazyon Derinliği	T1	44,45±3,46	43,41 (40-52,01)	0,506 ²
	T2	45,02±3,13	44,56 (40,41-49,91)	
	T3	43,86±2,57	43,51 (40,52-50,01)	
	T4	43,75±2,93	43,01 (40,01-52,61)	
N Evresi	N0	44,64±3,44	44,16 (40-52,61)	0,171 ²
	N1	44,44±2,56	44,41 (40,41-49,41)	
	N2	42,97±2,48	42,11 (40,01-49,7)	
	N3	43,87±2,85	43,21 (40,02-51,01)	
Evre	I	44,72±3,39	44,01 (40-52,01)	0,253 ²
	II	44,33±3,11	44,41 (40,41-52,61)	
	III	43,66±2,78	43,01 (40,01-51,01)	
Perinöral İnvazyonu	Yok	44,02±3,07	43,01 (40-51,91)	0,993
	Var	43,98±2,98	43,51 (40,01-52,61)	
Lenfovasküler İnvazyon	Yok	43,84±3,24	42,56 (40-51,91)	0,708
	Var	44±2,96	43,46 (40,01-52,61)	
YBÜ yatışı	Yok	44,03±3,08	43,41 (40,01-52,61)	0,950
	Var	43,55±1,94	44,01 (40-46,01)	
Mortalite	Yok	44,34±3,01	43,96 (40,02-52,01)	0,155
	Var	43,72±2,96	43,01 (40-52,61)	

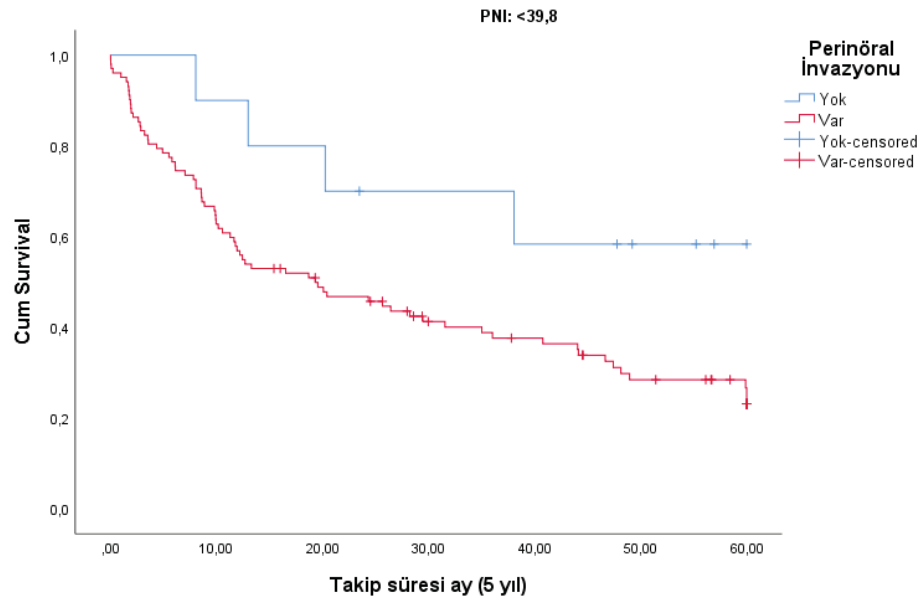
¹Mann Whitney U Testi ²Kruskal Wallis Testi

Perinöral İnvazyonun sağkalıma etkisine PNI<39,8 olan hastalarda ayrı PNI>39,8 olan hastalarda ayrı olarak bakılmıştır. Buna göre PNI>39,8 olan gruptaki hastalarda, perinöral invazyon olmayan hastalarda daha iyi bir sağkalım olduğu görülmüştür (Tablo 15, şekil 9-10).

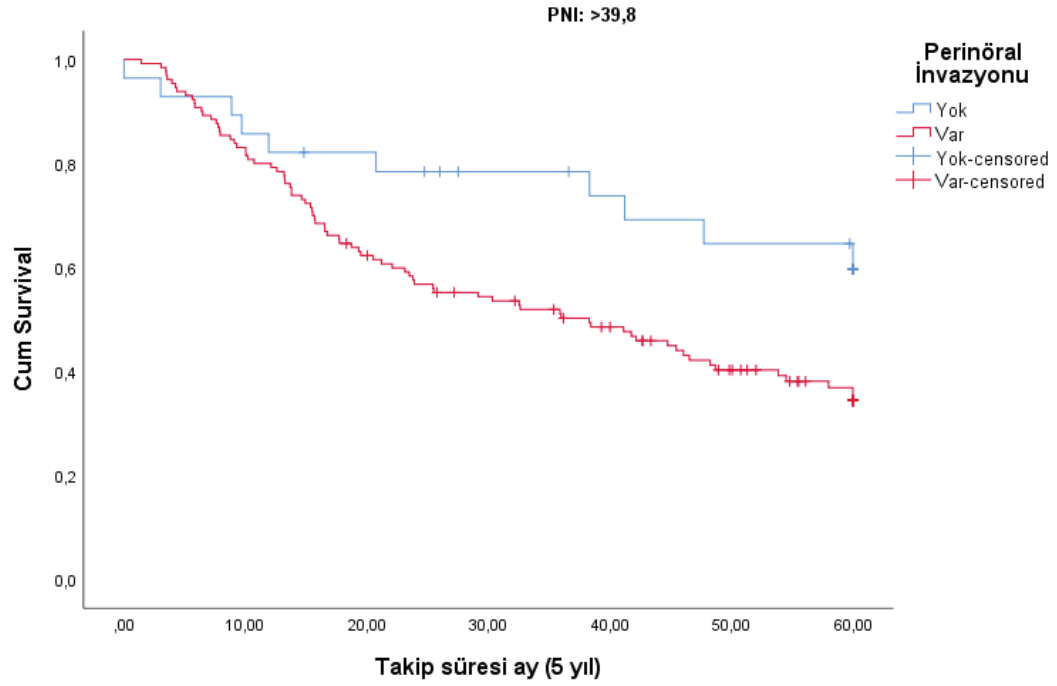
Tablo 15:PeNI ile sağkalım arasındaki ilişki

	Perinöral İnvazyonu	Estimate (%95 C.I.)	P
PNI<39,8	Yok	43,566 (30,52-56,612)	0,071
	Var	28,027 (23,329-32,726)	
PNI>39,8	Yok	46,583 (38,333-54,832)	0,025
	Var	35,697 (31,815-39,579)	

Kaplan-Meier Test



Şekil 9:PNI<39,8 olgularda PeNİ ile sağkalım ilişkisi



Şekil 10: PNI>39,8 olgularda PeNİ ile sağkalım ilişkisi

Yapılan regresyon analizinde PNI>39,8 olan hastalarda perinöral invazyon varlığı mortalite riskini 2,088 birim artırmaktadır (**Tablo 16**).

Tablo 16: PNI>39,8 olan hasta grubunda Perinöral İnvazyon ile mortalite arasındaki ilişki

PNI>39,8	p	O.R. (%95 C.I.)
Perinöral İnvazyonu	0,028	2,088 (1,081-4,034)

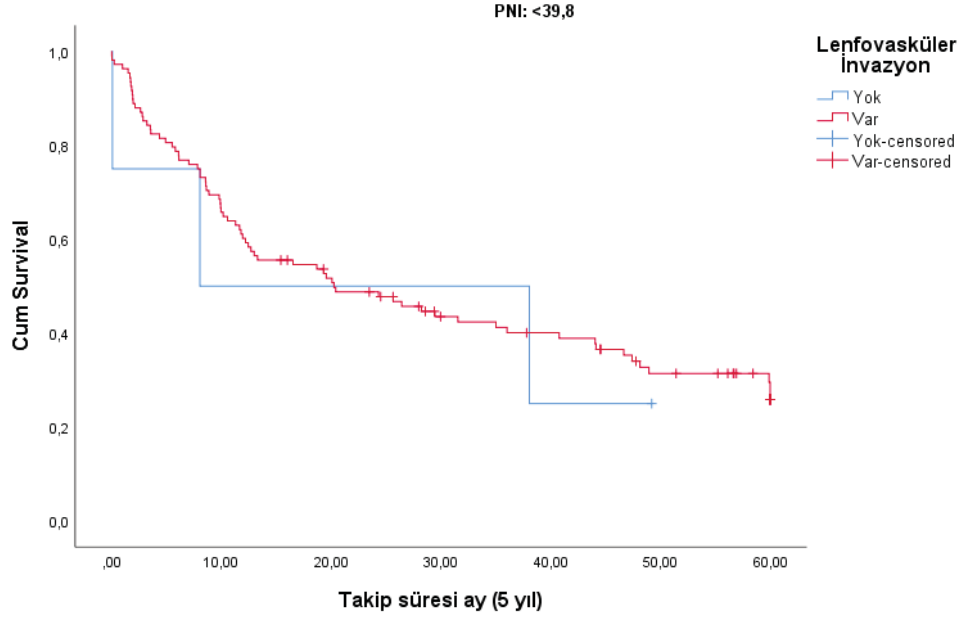
Cox Regresyon Analizi

LVI'nin sağkalıma etkisine PNI<39,8 olan hastalarda ayrı PNI>39,8 olan hastalarda ayrı olarak bakılmıştır. Buna göre PNI>39,8 olan hastalarda LVI negatif hastalarda daha iyi bir sağkalım olduğu görülmüştür (**Tablo 17,şekil 11-12**).

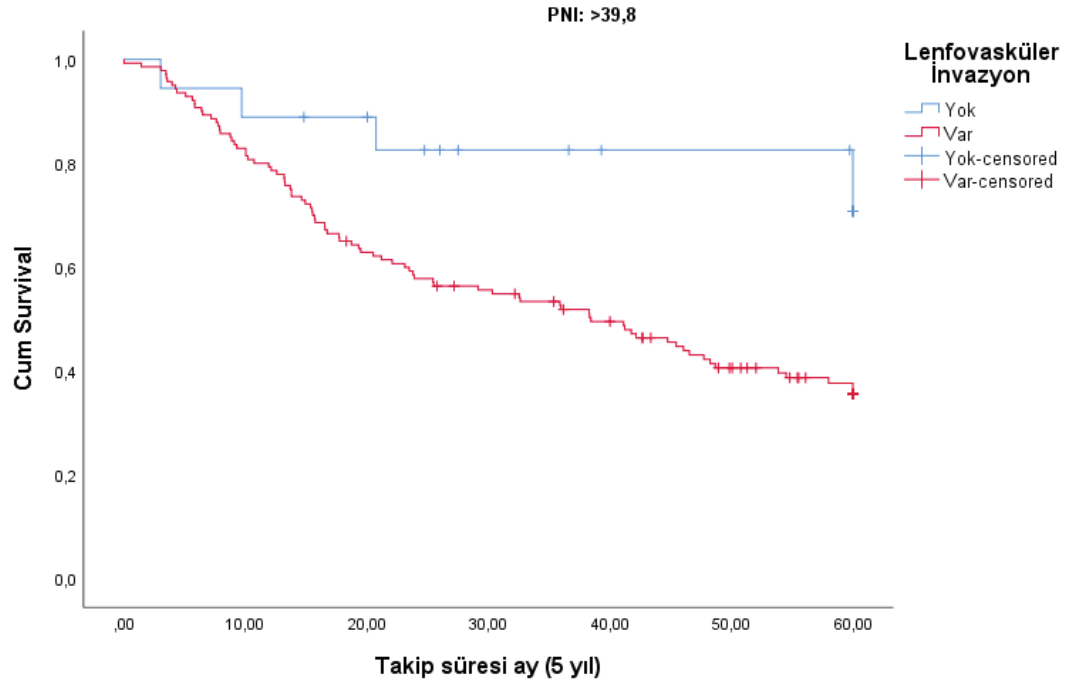
Tablo 17:PNI ile LVI'nin sağkalım arasındaki ilişki

	LVI	Estimate (%95 C.I.)	P
PNI<39,8	Yok	23,838 (3,872-43,803)	0,697
	Var	29,533 (24,932-34,134)	
PNI>39,8	Yok	51,547 (41,42-61,674)	0,017
	Var	36,004 (32,262-39,745)	

Kaplan-Meier Test



Şekil 11:PNI<39,8 olgularda LVI ile sağkalım ilişkisi



Şekil 12:PNI>39,8 olgularda LVI ile sağkalım ilişkisi

Yapılan regresyon analizinde PNI>39,8 olan hastalarda LVI varlığı mortalite riskini 3,171 birim artırmaktadır(**Tablo 18**).

Tablo 18: PNI>39,8 olan hastalarda LVI varlığı ile mortalite arasındaki ilişki

PNI>39,8	P	O.R. (%95 C.I.)
LVI	0,024	3,171 (1,163-8,644)

Cox Regresyon Analizi

PNI grupları arasında yapılan karşılaştırmada mikroskopik tip (WHO), invazyon derinliği, evre, perinöral invazyonu, lenfovasküler invazyon, YBÜ yatışı bakımından anlamlı ilişki olduğu görülmüştür. Buna göre PNI <39,8 olanlarda mikroskopik tip (WHO) adenokarsinom oranı PNI >39,8 olanlara göre daha yüksektir. PNI <39,8 olanlarda invazyon derinliği T4 oranı PNI >39,8 olanlara göre daha yüksektir. PNI <39,8 olanlarda evre III oranı PNI >39,8 olanlara göre daha yüksektir. PNI <39,8 olanlarda perinöral invazyonu, lenfovasküler invazyon ve YBÜ yatışı oranları PNI >39,8 olanlara göre daha yüksektir (**Tablo 19**).

Tablo 19: PNI grupları arasında karşılaştırma

		PNI<39,8		PNI>39,8		P
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	74	(66,07)	112	(70,89)	0,400
	Kadın	38	(33,93)	46	(29,11)	
Tümör Lokalizasyonu	Antrum	41	(36,61)	44	(27,85)	0,304
	Kardiya	38	(33,93)	59	(37,34)	
	Korpus	33	(29,46)	55	(34,81)	
Mikroskopik tip (WHO)	Adenokarsinom	91	(81,25)	110	(69,62)	0,032
	Taşlı yüzük hücreli karsinom	18	(16,07)	46	(29,11)	
	Mikst adenokarsinom	1	(,89)	2	(1,27)	
	Müsinöz adenokarsinom	2	(1,79)	0	(,00)	
Bölgesel lenf nodu tutulumu	Yok	28	(25,00)	54	(34,18)	0,106
	Var	84	(75,00)	104	(65,82)	
İnvazyon derinliği	T1	6	(5,36)	27	(17,09)	0,011
	T2	5	(4,46)	12	(7,59)	
	T3	16	(14,29)	25	(15,82)	
	T4	85	(75,89)	94	(59,49)	
N Evresi	N0	23	(20,54)	46	(29,11)	0,058
	N1	19	(16,96)	13	(8,23)	
	N2	25	(22,32)	27	(17,09)	
	N3	45	(40,18)	72	(45,57)	
Evre	I	10	(8,93)	33	(20,89)	0,030
	II	20	(17,86)	25	(15,82)	
	III	82	(73,21)	100	(63,29)	
Perinöral İnvazyonu	Yok	10	(8,93)	28	(17,72)	0,041
	Var	102	(91,07)	130	(82,28)	
Lenfovasküler İnvazyon	Yok	4	(3,57)	18	(11,39)	0,021
	Var	108	(96,43)	140	(88,61)	
YBÜ yatışı	Yok	68	(60,71)	143	(90,51)	<0,001
	Var	44	(39,29)	15	(9,49)	
Mortalite	Yok	36	(32,14)	68	(43,04)	0,070
	Var	76	(67,86)	90	(56,96)	

Ki-Kare Testi

PNI <39,8 olanların yaşı büyüktür. PNI <39,8 olanlarda ameliyat - ölüm arası gün daha kısa iken tümör çapı daha büyüktür (**Tablo 20**).

Tablo 20: PNI gruplarının mortalite, tümör çapı ve lenf nodları ile ilişkisi

	PNI <39,8		PNI >39,8		P
	Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)	Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)	
Yaş	66,58±10,96	66,5 (26-90)	57,82±11,87	59 (23-81)	<0,001
Ameliyat - Ölüm Arası Gün	466,59±469,69	298 (0-1886)	650,83±500,83	472 (0-1984)	0,002
Tümör çapı	8,52±5,05	7 (1-28)	5,65±3,41	5 (0-18)	<0,001
Bölgesel lenf nodu sayısı	29,15±13,47	25 (16-90)	27,87±10,54	25 (16-68)	0,751

Mann Whitney U Testi

5. TARTIŞMA

GK dünya genelinde beşinci en sık görülen malign tümördür ve kanserle ilgili ölümlerde ise dördüncü sırada yer almaktadır. Özellikle uzak doğu ülkelerinde olmak üzere (Çin,Kore Japonya) Rusya, İran ve Türkiye’de kanserle ilgili ölümlerin başlıca sebeplerinden biridir ve GK erken tarama programlarının uygulanmadığı ülkelere sıklıkla ileri evrede tanı alır. Son yıllarda PNI, LVI ve PeNI; GK, KRK, özefagus skuamöz hücreli karsinom, mesane kanseri, prostat kanseri de dahil malign hastalıklarda tedavi sürecindeki etkisinden dolayı önem kazanmış ve kötü prognozun habercisi olarak ortaya konmuştur. GK genellikle ileri bir aşamada teşhis edilir ve LNM, kötü prognozu predikte eden ana yayılma yoludur. Ancak, GK'deki LNM mekanizması hala tam olarak anlaşılmamıştır [103-106].

PNI'nin gastrektomi geçiren GK'li olgularda etkili bir prognostik faktör olduğu literatürde gösterilmiştir. Ishiguro ve ark. evre 1-3 GK nedeniyle opere edilmiş 258 olgudan oluşan serilerinde postoperatif GK'li hastalarda PNI'nin prognostik faktör olarak kullanışlılığını araştırdıkları çalışmalarında, düşük PNI değerinin tümör invazyonunun derinliği, lenf nodu tutulumu, yaş, LVI, ameliyat sonrası komplikasyonlar ve genel sağkalım için kötü prognoz kriterleri olarak saptadılar [107]. Japonya'dan Maejima ve ark. GK'de PNI'nin postoperatif komplikasyonlar ile ilişkisi ve GK'nin progresyonu ve nüksü ile PNI'nin ilişkisini araştırdıkları 697 vakalılık çalışmalarında PNI'nin ≥ 45 (yüksek PNI) ve < 45 (düşük PNI) olan gruplar için sağkalım oranları incelendi. Burada PNI cutoff değerini 45 olarak almışlar ve 5 yıllık genel sağkalımın (OS) ve kanser spesifik sağkalımın (CS), düşük PNI grubu için belirgin bir şekilde kötü olduğunu gösterdiler [108]. Jiang ve arkadaşları, total gastrektomi geçiren GK'li hastalardaki PNI'nin klinik etkilerini değerlendirdikleri araştırmalarında PNI cutoff değerini 46 olarak almışlar, hastaları PNI düşük ve yüksek gruplara ayırmışlar ve PNI düşük grubun 5 yıllık OS oranının PNI yüksek grubunkinden önemli ölçüde daha düşük olduğunu saptadılar[109]. Biz de kendi çalışmamızda PNI cutoff değerini 39,8 olarak saptadık ve PNI-düşük ($< 39,8$) grupta düşük PNI değerinin mortalite üzerinde negatif etkisi olduğunu ($p < 0,019$) gördük. Bunun da literatür ile uyumlu olduğunu gördük.

GK'de LVI tutulumunda, LNM olasılığının yüksek ve kötü prognoz için bağımsız bir faktör olduğu yapılan geniş çaplı klinik çalışmalarda gösterilmiş ayrıca LVI'nın, LNM olan ileri mide kanserinin prognozunu daha da kötüleştirdiği kanıtlanmıştır [110-115].Fujikawa ve ark GK'li hastalarda LVI ile klinikopatolojik özellikler ve sonuçlar arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri 2090 vakalık serilerinde 894 olguda LVI pozitifliği saptandığını ve LVI'nın hastaların prognozu için bağımsız risk faktörü olduğunu bildirdiler. Ayrıca 5 yıllık genel sağkalım oranlarının, pozitif LVI'lı olgularda, negatif LVI'lı olgulara nazaran daha düşük olduğunu göstermişlerdir (60.9% vs. 76.7%, $p=0.005$) [116]. Blumenthaler ve ark'da GK'de LVI ve PeNI tutulumunun sağkalım ile ilişkisini araştırdıkları 281 vakalık prospektif çalışmalarında %33 olguda LVI, %25 PeNI, %18inde ise hem LVI hem de PeNI pozitifliği saptamışken, %61' inde ise her ikisinde negatif olduğunu ortaya koydular [117]. Zhang ve ark 1488 GK hastasının %56.85'i (846) lenf nodu metastazı tanısı aldığını ve N0, N1, N2 ve N3 evrelerindeki GK hastalarında LVI/PeNI insidansları sırasıyla %28.97, %50.17, %68.25 ve %83.39 olduğunu tespit etmiş ve LVI/PeNI olan 752 hastanın %75.27'sinde lenf nodu metastazı olduğunu ve LVI/PeNI'nin GK'de LNM için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuşlardır. Bizim çalışmamızda sırasıyla lenf nodu ve LVI oranları 188 (%69,63)ve 248(% 91,85) oranında saptandı. PNI düşüklüğü başlı başına mortalite üzerinde etkili iken, PNI>39,8 olan hastalarda LVI pozitifliğinin hastalarda daha kötü bir sağkalım olduğu görülmüştür($p<0,017$).Kaplan–Meier analizimizden elde ettiğimiz sonuçlar, LVI pozitif grup ile LVI negatif grup arasında sağkalım oranının LVI negatif lehine önemli ölçüde farklı olduğunu gösterdi. Biz LVI ve PeNI pozitifliğinin tümörün daha agresif invazivliği ile ilerlediğini gördük ve LVI ve PeNI'nin LNM'nin oluşumundaki rolü hala bilinmemekle birlikte, düşük volümlü merkezlerde onkolojik prensiplere uyulmadan yapılan cerrahilerin etkili olduğunu ayrıca LVI/PeNI tespit edildiğinde okült metastazın şüphelenilmesi ve yakın takibinin düşünülmesi gerektiğini düşünüyoruz.

PeNI pozitif olguların daha agresif olarak seyrettiği klinik çalışmalarla gösterilmiş ve literatürde PeNI pozitifliğinin %31.7 ila %65.0 oranında olduğu bildirilmiştir[118-121]. Zao ve ark. 7004 olguluk metaanaliz çalışmalarında %35,9 oranında PeNI pozitifliğini saptandığını bildirmişlerdir. GK hastalarında PeNI pozitifliğinde T boyutunun daha büyük, tümör invazyonunun daha derin ve tümör

evresinin daha ileri olduğu ve pozitif PeNI'lı hastaların negatif PeNI ye göre göre daha kötü bir sağkalım sonucuna sahip olduğunu göstermişlerdir[122]. Chen ve ark 2752 olguluk retrospektif çalışmalarında evre I-III GK hastalarında PeNI'nin, optimal küratif cerrahi sonrası erken nüks ve daha kötü sağkalım ile ilişkili bağımsız bir faktör olduğunu raporladılar[123]. Aurello ve ark'da 103 olguluk serilerinde %45,6 oranında pozitif PeNI saptadı ve 5 yıllık genel sağkalım oranını %42 olarak bildirdiler [120]. Zhang ve ark GK ve KRK de PNI ve LVI nun LNM ve sağkalıma etkisini araştırdıkları çalışmalarında LVI/PeNI insidansının GK'de KRK'ye kıyasla önemli ölçüde daha yüksek olduğunu ve LVI/PeNI'nin daha derin tümör invazyonu ve daha fazla lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğunu ayrıca LVI/PeNI'nin GK'de bağımsız bir prognostik faktör olduğunu bildirmişlerdir [106]. Biz çalışmamızda sırasıyla pozitif ve negatif PeNI tutulumu 232 (% 85,93) ve 38(%14,07) oranında olduğunu saptadık .Buna göre PNI yüksek (PNI>39,8) olan grupta, PeNI olmayan hastalarda daha iyi bir sağkalım olduğu görülmüştür (p<0,025). Bu noktada çalışmamızın sonucunun literatür ile benzer olduğunu gördük. Çalışmamızın limitasyonları olarak öncelikle tek merkez kaynaklı düşük sayıda olgu içeren retrospektif bir çalışma olması, adjuvan tedavilerin farklı merkezlerde ve heterojen olması olarak saptadık.

PNI'nin mortalite üzerine olduğu gibi tümörün histolojik ve patolojik özellikleri üzerindeki etkisi de çeşitli araştırmalarda incelenmiştir. Kyu Eo ve ark, PNI'nin GK'de sağkalıma olan etkisini araştırdıkları çalışmalarında GK sebebiyle opere olan 314 olgunun retrospektif analizinde PNI cut off değerini 47,3 olarak belirlemişlerdir ve perinöral invazyon açısından PNI-düşük (<47,3) grup ve PNI-yüksek (>47,3) grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını bulmuşlardır [124]. Biz bu çalışmamızda ise PNI-düşük ve PNI-yüksek grupları karşılaştırdığımızda, PNI <39,8 olanlarda perinöral invazyon (p<0,041) ve lenfovasküler invazyon oranları (p>0,021) PNI >39,8 olanlara göre daha yüksek olduğunu bulduk.

6.SONUÇ

GK'li olgularda PNI, LVI ve PeNI postoperatif hastalarda genel sağkalım için bağımsız birer prognostik faktörlerdir. Bu hastalarda PNI skoru düşüklüğü başlı başına kötü prognostik faktör iken, yüksek PNI skorlu olgularda pozitif LVI ve PeNI tutulumunun sağkalıma negatif yönde etki ettiğini ve düşük PNI'li olgularda PeNI, LVI oranlarının yüksek PNI'lı olgulara göre daha yüksek olduğunu ve bunun da mortalite üzerinde etkili olduğunu saptadık.



7. KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249.
2. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, Chao J, Cooke D, Corvera C, Das P, Enzinger PC, Enzler T, Fanta P, Farjah F, Gerdes H, Gibson MK, Hochwald S, Hofstetter WL, Ilson DH, Keswani RN, Kim S, Kleinberg LR, Klempner SJ, Lacy J, Ly QP, Matkowskyj KA, McNamara M, Mulcahy MF, Outlaw D, Park H, Perry KA, Pimiento J, Poultides GA, Reznik S, Roses RE, Strong VE, Su S, Wang HL, Wiesner G, Willett CG, Yakoub D, Yoon H, McMillian N, Pluchino LA. *J Gastric Cancer*, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Natl Compr Canc Netw*. 2022 Feb;20(2):167-192
3. Correa P. Gastric cancer: overview. *Gastroenterol Clin North Am*. 2013 ;42(2):211-217.
4. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. *Lancet*. 2020;396(10251):635-648.
5. Wang FH, Zhang XT, Li YF, et al. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer, 2021. *Cancer Commun (Lond)*. 2021;41(8):747-795.
6. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, et al. Gastric cancer, version 2.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(2):167-192.
7. Jiang N, Deng JY, Ding XW, Ke B, Liu N, Zhang RP and Liang H: Prognostic nutritional index predicts postoperative complications and long-term outcomes of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 20(30): 10537-10544, 2014. PMID: 25132773. DOI: 10.3748/wjg.v20.i30.10537

8. Migita K, Takayama T, Saeki K, Matsumoto S, Wakatsuki K, Enomoto K, Tanaka T, Ito M, Kurumatani N and Nakajima Y: The prognostic nutritional index predicts long-term outcomes of gastric cancer patients independent of tumor stage. *Ann Surg Oncol* 20(8): 2647-2654, 2013. PMID: 23463091. DOI: 10.1245/s10434-013-2926-5
9. Nozoe T, Ninomiya M, Maeda T, Matsukuma A, Nakashima H and Ezaki T: Prognostic nutritional index: a tool to predict the biological aggressiveness of gastric carcinoma. *Surg Today* 40(5): 440-443, 2010. PMID: 20425547. DOI: 10.1007/s00595-009-4065-y
10. Dicken BJ, Graham K, Hamilton SM, et al. Lymphovascular invasion is associated with poor survival in gastric cancer: an application of gene-expression and tissue array techniques. *Ann Surg.* 2006;243(1):64-73.
11. Liebig C, Ayala G, Wilks JA, Berger DH, Albo D. Perineural invasion in cancer: a review of the literature. *Cancer.* 2009;115(15):3379-3391.
12. Skancke M, Arnott SM, Amdur RL, Siegel RS, Obias VJ, Umapathi BA. Lymphovascular invasion and perineural invasion negatively impact overall survival for stage II adenocarcinoma of the colon. *Dis Colon Rectum.* 2019;62(2):181-188.
13. Poeschl EM, Pollheimer MJ, Kornprat P, et al. Perineural invasion: correlation with aggressive phenotype and independent prognostic variable in both colon and rectum cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(21):e358-e360. author reply e361-352.
14. Duraker N, Sişman S, Can G. The significance of perineural invasion as a prognostic factor in patients with gastric carcinoma. *Surg Today.* 2003;33(2):95-100.
15. Hwang JE, Hong JY, Kim JE, et al. Prognostic significance of the concomitant existence of lymphovascular and perineural invasion in locally advanced gastric cancer patients who underwent curative gastrectomy and adjuvant chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol.* 2015;45(6):541-546.

16. Wu J, Chen QX. Prognostic and predictive significance of tumor length in patients with esophageal squamous cell carcinoma undergoing radical resection. *BMC Cancer*. 2016;16:394.
17. Muppa P, Gupta S, Frank I, et al. Prognostic significance of lymphatic, vascular and perineural invasion for bladder cancer patients treated by radical cystectomy. *Pathology*. 2017;49(3):259-266.
18. Zareba P, Flavin R, Isikbay M, et al. Perineural invasion and risk of lethal prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26(5):719-726.
19. Saeter T, Vlatkovic L, Waaler G, et al. Combining lymphovascular invasion with reactive stromal grade predicts prostate cancer mortality. *Prostate*. 2016;76(12):1088-1094.
20. Lu J, Dai Y, Xie JW, et al. Combination of lymphovascular invasion and the AJCC TNM staging system improves prediction of prognosis in N0 stage gastric cancer: results from a highvolume institution. *BMC Cancer*. 2019;19(1):216.
21. Zhao B, Huang X, Zhang J, et al. Clinicopathologic factors associated with recurrence and long-term survival in nodenegative advanced gastric cancer patients. *Rev Esp Enferm Dig*. 2019;111(2):111-120.
22. Kunisaki C, Makino H, Kimura J, et al. Impact of lymphovascular invasion in patients with stage I gastric cancer. *Surgery*. 2010;147(2):204-211.
23. Bilici A, Seker M, Ustaalioglu BB, et al. Prognostic significance of perineural invasion in patients with gastric cancer who underwent curative resection. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(8):2037-2044.
24. Chiaravalli AM, Cornaggia M, Furlan D, et al. The role of histological investigation in prognostic evaluation of advanced gastric cancer. Analysis of histological structure and molecular changes compared with invasive pattern and

stage. *Virchows Arch.* 2001;439(2):158-169.

25. Ryu WS, Kim JH, Jang YJ, et al. Expression of estrogen receptors in gastric cancer and their clinical significance. *J Surg Oncol.* 2012;106(4):456-461.

26. De Franco L, Marrelli D, Voglino C, et al. Prognostic value of perineural invasion in resected gastric cancer patients according to Lauren histotype. *Pathol Oncol Res.* 2018;24(2):393-400.

27. Kwon KJ, Shim KN, Song EM, et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of signet ring cell carcinoma of the stomach. *Gastric Cancer.* 2014;17(1):43-53.

28. Liu E, Zhong M, Xu F, et al. Impact of lymphatic vessel invasion on survival in curative resected gastric cancer. *J Gastrointest Surg.* 2011;15(9):1526-1531.

29. Kim JH, Park SS, Park SH, et al. Clinical significance of immunohistochemically-identified lymphatic and/or blood vessel tumor invasion in gastric cancer. *J Surg Res.* 2010;162(2):177-183.

30. Williams PL, Bannister L, Berry MM, Collins P, et al. Gray's Anatomy. In: Collins P. Embryology and Development. Thirty Eighth Edition, New York: Churchill Livingstone Inc. 1995;181-185

31. Kyle W. McCracken, James M. Wells. Mechanisms of embryonic stomach development. *Semin Cell Dev Biol.* 2017 Jun; 66: 36–42.

32. Moore KL, Persaud TVN. Embriyoloji ve Doğum Defektlerinin Temelleri. 7. baskı, Müftüoğlu S, Kaymaz F, Atilla P (Çeviri editörleri) Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2009: 139–143.

33. Fawcett DW, Jensh R, in. Bloom and Fawcett: Concise Histology, 2nd ed Oxford University Press, London.

34. Ashley SW, Evoy D, Daly JM. Stomach, in Schwartz SI (ed): Principles of Surgery, 7th ed. New York: McGraw-Hill, 1999, p 1181.

35. Antonioli DA, Madara JL. Functional anatomy of the gastrointestinal tract, in Ming S-C, Goldman H (eds): Pathology of the Gastrointestinal Tract, 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998, p 13.

36. Feldman M: Gastric secretion, in Feldman M (ed). Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 7th ed. Philadelphia: Saunders, 2002, p 715.

37. Brunicaudi FC, Andersen DK .Chapter 26. Principles of Surgery, 10th ed. New York: McGraw-Hill, 2014, p 1039-1095.

38. Dockray GJ. Topical review. Gastrin and gastric epithelial physiology. J Physiol. 1999 Jul 15;518 (Pt 2)(Pt 2):315-24.

39. Schubert ML. Gastric acid secretion. Curr Opin Gastroenterol. 2016 Nov;32(6):452-460.

40. Håkanson R, Chen D, Lindström E, Norlén P, Björkqvist M, Lehto-Axtelius D. Physiology of the ECL cells. Yale J Biol Med. 1998 May-Aug;71(3-4):163-71.

41. Sarr, Michael J.; Skandalakis, John E.; Colborn, Gene L.; Weidman, Thomas W.; Jr, Roger S. Foster; Kingsnorth, Andrew N.; Skandalakis, Lee J.; Skandalakis, Panajiotis N.; Mirilas, Petros. Skandalakis' Surgical Anatomy: The Embryologic and Anatomic Basis of Modern Surgery. Broken Hill 2008 p 1225-1248

42. Delaney MCh , Conor P. Netter's Surgical Anatomy and Approaches (Netter Clinical Science). Saunders, 2013 p 98-105

43. Hsu M, Safadi AO, Lui F. Physiology, Stomach. 2023 Jul 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan.

44. Standring, S. (2016). *Gray's Anatomy* (41st ed.). Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone.
45. Correa P, Houghton J. Carcinogenesis of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*. 2007;133:659-672.
46. ZurHausen A, van Rees BP, van Beek J, et al. Epstein-Barr virus in gastric carcinomas and gastric stump carcinomas: a late event in gastric carcinogenesis. *J Clin Pathol*. 2004;57:487-491.
47. Norton JA, Ham CM, Dam JV, et al. CDH1 truncating mutations in the E-cadherin gene: an indication for total gastrectomy to treat hereditary diffuse gastric cancer. *Ann Surg*. 2007;245:873.
48. Song JH, Meltzer SJ. MicroRNAs in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of gastroesophageal cancers. *Gastroenterology*. 2012;143:35-47.
49. Leung WK, Ng EKW, Sung JJY. Tumors of the stomach, in Yamada T, et al (eds): *Textbook of Gastroenterology*, 4th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2003.
50. McColl KE, Watabe H, Derakhshan MH. Role of gastric atrophy in mediating negative association between *Helicobacter pylori* infection and reflux oesophagitis, Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma. *Gut*. 2008;57:721.
51. Chiba T, Marusawa H, Ushijima T. Inflammation associated cancer development in digestive organs—mechanisms and roles for genetic and epigenetic modulation. *Gastroenterology*. 2012;143:550-563.

52. Gylling A, Abdel-Rahman WM, Juhola M, et al. Is gastric cancer part of the tumour spectrum of hereditary non-polyposis colorectal cancer? A molecular genetic study. *Gut*. 2007; 56:926-933.
53. Lauren, P. The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol. Microbiol. Scand*. 1965, 64, 31–49.
54. Fléjou, J.F. WHO Classification of digestive tumors: The fourth edition. *Ann. Pathol*. 2011, 31, S27–S31.
55. Hu, B.; El Hajj, N.; Sittler, S.; Lammert, N.; Barnes, R.; Meloni-Ehrig, A. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *J. Gastrointest. Oncol*. 2012, 3, 251–261.
56. Sarbia, M. Pathology of upper gastrointestinal malignancies. *Semin. Oncol*. 2004, 31, 465–475.
57. Werner, M.; Becker, K.; Keller, G.; Höfler, H. Gastric adenocarcinoma: Pathomorphology and molecular pathology. *J. Cancer Res. Clin. Oncol*. 2001, 127, 207–216.
58. Li, R.; Li, J.; Wang, X.; Liang, P.; Gao, J. Detection of gastric cancer and its histological type based on iodine concentration in spectral CT. *Cancer Imaging* 2018, 18, 42.
59. Kwee, R.M.; Kwee, T.C. Imaging in Local Staging of Gastric Cancer: A Systematic Review. *J. Clin. Oncol*. 2007, 25, 2107–2116.
60. Kwee, R.M.; Kwee, T.C. Modern imaging techniques for preoperative detection of distant metastases in gastric cancer. *World J. Gastroenterol*. 2015, 21, 10502–10509.

61. Bruneton, J.N.; Francois, E.; Padovani, B.; Raffaelli, C. Primary tumor staging of gastric and colorectal cancer. *Eur. Radiol.* 1996, 6, 140–146.
62. Sohn, K.-M.; Lee, J.M.; Lee, S.Y.; Ahn, B.-Y.; Park, S.-M.; Kim, K.-M. Comparing MR Imaging and CT in the Staging of Gastric Carcinoma. *Am. J. Roentgenol.* 2000, 174, 1551–1557.
63. Zhong, L.; Li, L.; Sun, J.H.; Xu, J.R. Preoperative diagnosis of gastric cancer using 2-D magnetic resonance imaging with 3-D reconstruction techniques. *Chin. J. Dig. Dis.* 2005, 6, 159–164.
64. Wang, Z.; Chen, J. Imaging in assessing hepatic and peritoneal metastases of gastric cancer: A systematic review. *BMC Gastroenterol.* 2011, 11, 19.
65. Ajani JA, Bentrem DJ, Besh S, D'Amico TA, Das P, Denlinger C, et al. Gastric cancer, version 2.2013: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Cancer Netw.* 2013;11:531–46.
66. Zaanana A, Bouchéb O, Benhaimc L, Buecher B, Chapelle N, Dubreuil O, et al. Gastric cancer: French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). *Dig Liver Dis.* 2018;50:768–79.
67. Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES) .Guidelines for Diagnostic Laparoscopy. 2010[Available at: <https://www.sages.org/publications/guidelines/guidelines-for-diagnostic-laparoscopy/>]. Accessed February 01, 2019.
68. Scottish Intercollegiate Guidelines Network . Management of oesophageal and gastric cancer. Edinburgh, UK: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2006.

69. Burbidge S, Mahadya K, Naik K. The role of CT and staging laparoscopy in the staging of gastric cancer. *Clin Radiol*. 2013;68:251–5.
70. Badgwell B, Das P, Ajani J. Treatment of localized gastric and gastroesophageal adenocarcinoma: the role of accurate staging and preoperative therapy. *J Hematol Oncol*. 2017;10:149–55.
71. Cunningham, D.; Allum, W.H.; Stenning, S.P.; Thompson, J.N.; Van De Velde, C.J.; Nicolson, M.; Scarffe, J.H.; Lofts, F.J.; Falk, S.J.; Iveson, T.J.; et al. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *N. Engl. J. Med*. 2006, 355, 11–20.
72. Boige, V.; Pignon, J.; Saint-Aubert, B.; Lasser, P.; Conroy, T.; Bouché, O.; Segol, P.; Bedenne, L.; Rougier, P.; Ychou, M. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil (F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNLCC ACCORD07-FFCD 9703 trial. *J. Clin. Oncol*. 2007, 25, 4510.
73. Tsai, C.; Mueller, A.; Maubach, J.; Warschkow, R.; Nussbaum, D.P.; Schmied, B.M.; Blazer, D.; Gloor, B.; Worni, M. No Difference in Survival between Neo-Adjuvant Chemotherapy and Neo-Adjuvant Chemoradiation Therapy in Gastric Cardia Cancer Patients: A Contemporary View from the National Cancer Database. *Dig. Surg*. 2019, 37, 249–257.
74. Parisi, A.; Reim, D.; Borghi, F.; Nguyen, N.T.; Qi, F.; Coratti, A.; Cianchi, F.; Cesari, M.; Bazzocchi, F.; Alimoglu, O.; et al. Minimally invasive surgery for gastric cancer: A comparison between robotic, laparoscopic and open surgery. *World J. Gastroenterol*. 2017, 23, 2376–2384.
75. Gholami, S.; Cassidy, M.R.; Strong, V.E. Minimally Invasive Surgical Approaches to Gastric Resection. *Surg. Clin. North Am*. 2017, 97, 249–264.

76. Bobo, Z.; Xin, W.; Jiang, L.; Quan, W.; Liang, B.; Xiangbing, D.; Ziqiang, W. Robotic gastrectomy versus laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: Meta-analysis and trial sequential analysis of prospective observational studies. *Surg. Endosc.* 2019, 33, 1033–1048.
77. Van Boxtel, G.I.; Ruurda, J.P.; Van Hillegersberg, R. Robotic-assisted gastrectomy for gastric cancer: A European perspective. *Gastric Cancer* 2019, 22, 909–919.
78. Kinami, S.; Nakamura, N.; Tomita, Y.; Miyata, T.; Fujita, H.; Ueda, N.; Kosaka, T. Precision surgical approach with lymph-node dissection in early gastric cancer. *World J. Gastroenterol.* 2019, 25, 1640–1652.
79. Yoshida, K.; Yamaguchi, K.; Okumura, N.; Tanahashi, T.; Kodera, Y. Is conversion therapy possible in stage IV gastric cancer: The proposal of new biological categories of classification. *Gastric Cancer* 2015, 19, 329–338.
80. Santoro, R.; Ettore, G.M.; Santoro, E. Subtotal gastrectomy for gastric cancer. *World J. Gastroenterol.* 2014, 20, 13667–13680.
81. Paoletti, X.; Oba, K.; Burzykowski, T.; Michiels, S.; Ohashi, Y.; Pignon, J.-P.; Rougier, P.; Sakamoto, J.; Sargent, D.; Sasako, M.; et al. Benefit of Adjuvant Chemotherapy for Resectable Gastric Cancer. *JAMA* 2010, 303, 1729.
82. Noh, S.H.; Park, S.R.; Yang, H.-K.; Chung, H.C.; Chung, I.-J.; Kim, S.-W.; Kim, H.-H.; Choi, J.-H.; Kim, H.-K.; Yu, W.; et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014, 15, 1389–1396.
83. Sasako, M.; Sakuramoto, S.; Katai, H.; Kinoshita, T.; Furukawa, H.; Yamaguchi, T.; Nashimoto, A.; Fujii, M.; Nakajima, T.; Ohashi, Y. Five-Year Outcomes of a

Randomized Phase III Trial Comparing Adjuvant Chemotherapy With S-1 Versus Surgery Alone in Stage II or III Gastric Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2011, 29, 4387–4393.

84. Yan, T.D.; Black, D.; Sugarbaker, P.H.; Zhu, J.; Yonemura, Y.; Petrou, G.; Morris, D.L. A Systematic Review and Meta-analysis of the Randomized Controlled Trials on Adjuvant Intraperitoneal Chemotherapy for Resectable Gastric Cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2007, 14, 2702–2713.

85. Ajani, J.A.; Bentrem, D.J.; Besh, S.; D’Amico, T.A.; Das, P.; Denlinger, C.; Fakih, M.G.; Fuchs, C.S.; Gerdes, H.; Glasgow, R.E.; et al. National Comprehensive Cancer Network. Gastric cancer, version 2.2013: Featured updates to the NCCN Guidelines. *JNCCN* 2013, 11, 531–546.

86. Okines, A.; Verheij, M.; Allum, W.; Cunningham, D.; Cervantes, A. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2010, 21, v50–v54.

87. De Vita, F.; Borg, C.; Farina, G.; Geva, R.; Carton, I.; Cuku, H.; Wei, R.; Muro, K. Ramucirumab and paclitaxel in patients with gastric cancer and prior trastuzumab: Subgroup analysis from RAINBOW study. *Futur. Oncol.* 2019, 15, 2723–2731.

88. Shitara, K.; Yatabe, Y.; Matsuo, K.; Sugano, M.; Kondo, C.; Takahari, D.; Ura, T.; Tajika, M.; Ito, S.; Muro, K. Prognosis of patients with advanced gastric cancer by HER2 status and trastuzumab treatment. *Gastric Cancer* 2012, 16, 261–267

89. Kadowaki, S.; Masuishi, T.; Eto, T.; Narita, Y.; Taniguchi, H.; Ura, T.; Ando, M.; Tajika, M.; Niwa, Y.; Yatabe, Y.; et al. Depth of response predicts the clinical outcome of advanced HER2-positive gastric cancer to trastuzumab-based first-line chemotherapy. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2017, 80, 807–813.

90. Lordick, F.; Luber, B.; Lorenzen, S.; Hegewisch-Becker, S.; Folprecht, G.; Wöll, E.; Decker, T.; Endlicher, E.; Röthling, N.; Schuster, T.; et al. Cetuximab plus oxaliplatin/leucovorin/5-fluorouracil in first-line metastatic gastric cancer: A phase II

study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). Br. J. Cancer 2010, 102, 500–505.

91. Macedo, F.; Ladeira, K.; Filho, A.L.L.; Martins, S.F. Gastric Cancer and Angiogenesis: Is VEGF a Useful Biomarker to Assess Progression and Remission? J. Gastric Cancer 2017, 17, 1–10.

92. Su, X.; Zhan, P.; Gavine, P.R.; Morgan, S.; Womack, C.; Ni, X.; Shen, D.; Bang, Y.-J.; Im, S.-A.; Kim, W.H.; et al. FGFR2 amplification has prognostic significance in gastric cancer: Results from a large international multicentre study. Br. J. Cancer 2014, 110, 967–975.

93. Jiang N, Deng JY, Ding XW, Ke B, Liu N, Zhang RP and Liang H: Prognostic nutritional index predicts postoperative complications and long-term outcomes of gastric cancer. World J Gastroenterol 2014, 20: 10537-10544.

94. Migita K, Takayama T, Saeki K, Matsumoto S, Wakatsuki K, Enomoto K, Tanaka T, Ito M, Kurumatani N and Nakajima Y: The prognostic nutritional index predicts long-term outcomes of gastric cancer patients independent of tumor stage. Ann Surg Oncol 2013, 20: 2647-2654.

95. Nozoe T, Ninomiya M, Maeda T, Matsukuma A, Nakashima H and Ezaki T: Prognostic nutritional index: a tool to predict the biological aggressiveness of gastric carcinoma. Surg Today 2010 ,40: 440-443.

96. Onodera T, Goseki N and Kosaki G: [Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients]. Nihon Geka Gakkai Zasshi 1984, 85: 1001-1005.

97. Sun K, Chen S, Xu J, Li G and He Y: The prognostic significance of the prognostic nutritional index in cancer: a systematic review and meta-analysis. J Cancer Res Clin Oncol 2014,140: 1537-1549.

98. Tianhang L, Guoen F, Jianwei B, et al. The effect of perineural invasion on overall survival in patients with gastric carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2008;12:1263–1267.
99. Jiang N, Deng J-Y, Liu Y, et al. Incorporation of perineural invasion of gastric carcinoma into the 7th edition tumor-node-metastasis staging system. *Tumour Biol* 2014;35:9429–9436.
100. Aurello P, Berardi G, Tierno SM, et al. Influence of perineural invasion in predicting overall survival and disease-free survival in patients with locally advanced gastric cancer. *Am J Surg* 2017;213:748–753.
101. Zhou Z-H, Xu G-F, Zhang W-J, et al. Reevaluating significance of perineural invasion in gastric cancer based on double immunohistochemical staining. *Arch Pathol Lab Med* 2014;138:229–234.
102. Dicken BJ, Graham K, Hamilton SM, et al. Lymphovascular invasion is associated with poor survival in gastric cancer: an application of gene-expression and tissue array techniques. *Ann Surg*. 2006;243(1):64-73
103. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021; 71(3): 209-249.
104. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, et al. Gastric cancer, version 2.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022; 20(2): 167-192.
105. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. *Lancet*. 2020; 396(10251): 635-648.
106. Zhang F, Chen H, Luo D, Xiong Z, Li X, Yin S, Jin L, Chen S, Peng J, Lian L. Lymphovascular or perineural invasion is associated with lymph node metastasis

and survival outcomes in patients with gastric cancer.

Cancer Med. 2023 ;12:9401-9408.

107. Ishiguro T, Aoyama T, Ju M, Kazama K, Fukuda M, Kanai H, Sawazaki S, Tamagawa H, Tamagawa A, Cho H, Hara K, Numata M, Hashimoto I, Maezawa Y, Segami K, Oshima T, Saito A, Yukawa N, Rino Y. Prognostic Nutritional Index as a Predictor of Prognosis in Postoperative Patients With Gastric Cancer.

In Vivo. 2023 ;37:1290-1296.

108. Maejima K, Tani N, Yoshida H. The Prognostic Nutritional Index as a Predictor of Gastric Cancer Progression and Recurrence.

J Nippon Med Sch. 2022 Nov 9;89(5):487-493.

109. Jiang N, Deng JY, Ding XW, Ke B, Liu N, Zhang RP and Liang H: Prognostic nutritional index predicts postoperative complications and long-term outcomes of gastric cancer. World J Gastroenterol 20(30): 10537-10544, 2014. PMID: 25132773.

DOI: 10.3748/wjg.v20.i30.10537

110. Zhang CD, Ning FL, Zeng XT, Dai DQ. Lymphovascular invasion as a predictor for lymph node metastasis and a prognostic factor in gastric cancer patients under 70 years of age: A retrospective analysis.

Int J Surg. 2018 ;53:214-220.

111. Hatta W, Gotoda T, Oyama T et al. A scoring system to stratify curability after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: 'eCura system'. Am. J. Gastroenterol. 2017; 112; 874–881.

112. Li P, Ling YH, Zhu CM et al. Vascular invasion as an independent predictor of poor prognosis in nonmetastatic gastric cancer after curative resection. Int. J. Clin. Exp. Pathol. 2015; 8; 3910–3918.

113. Lee JH, Kim MG, Jung MS et al. Prognostic significance of lymphovascular invasion in node-negative gastric cancer. *World J. Surg.* 2015; 39; 732–739.
114. Li P, He H-Q, Zhu C-M et al. The prognostic significance of lymphovascular invasion in patients with resectable gastric cancer: a large retrospective study from Southern China. *BMC Cancer* 2015; 15; 370.
115. Yoshida M, Sugino T, Kusafuka K et al. Peritoneal dissemination in early gastric cancer: importance of the lymphatic route. *Virchows Arch.* 2016; 469; 155–161.
116. Fujikawa H, Koumori K, Watanabe H, Kano K, Shimoda Y, Aoyama T, Yamada T, Hiroshi T, Yamamoto N, Cho H, Shiozawa M, Yoshikawa T, Morinaga S, Rino Y, Masuda M, Ogata T, Oshima T. The Clinical Significance of Lymphovascular Invasion in Gastric Cancer. *In Vivo.* 2020 3:1533-1539.
117. Blumenthaler AN, Newhook TE, Ikoma N, Estrella JS, Blum Murphy M, Das P, Minsky BD, Ajani JA, Mansfield PF, Badgwell BD. Concurrent lymphovascular and perineural invasion after preoperative therapy for gastric adenocarcinoma is associated with decreased survival. *J Surg Oncol.* 2021 Mar;123(4):911-922.
118. Tianhang L, Guoen F, Jianwei B, et al. The effect of perineural invasion on overall survival in patients with gastric carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2008;12:1263–1267.
119. Jiang N, Deng J-Y, Liu Y, et al. Incorporation of perineural invasion of gastric carcinoma into the 7th edition tumor-node-metastasis staging system. *Tumour Biol* 2014;35:9429–9436.
120. Aurello P, Berardi G, Tierno SM, et al. Influence of perineural invasion in predicting overall survival and disease-free survival in patients with locally advanced

gastric cancer. *Am J Surg* 2017;213:748–753.

121. Zhou Z-H, Xu G-F, Zhang W-J, et al. Reevaluating significance of perineural invasion in gastric cancer based on double immunohistochemical staining. *Arch Pathol Lab Med* 2014;138:229–234.

122. Zhao B, Lv W, Mei D, Luo R, Bao S, Huang B, Lin J. Perineural invasion as a predictive factor for survival outcome in gastric cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Pathol.* 2020 ;73:544-551

123. Chen YF, Wang SY, Le PH, Chen TH, Kuo CJ, Lin CJ, Chou WC, Yeh TS, Hsu JT. Prognostic Significance of Perineural Invasion in Patients with Stage II/III Gastric Cancer Undergoing Radical Surgery. *J Pers Med.* 2022 12;12:962.

124. Eo, W. K., Chang, H. J., Suh, J., Ahn, J., Shin, J., Hur, J.-Y., ... Lee, S. (2015). The Prognostic Nutritional Index Predicts Survival and Identifies Aggressiveness of Gastric Cancer. *Nutrition and Cancer*, 67(8), 1262–1269.