

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

NEOADJUVAN TEDAVİ ALMIŞ GASTRİK KARSİNOMLARDA VE
GASTROÖZOFAGEAL BİLEŞKE KARSİNOMLARINDA
NÖROENDOKRİN HÜCRE PROLİFERASYONUNUN SIKLIĞININ
DEĞERLENDİRİLMESİ, KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELERLE
VE PROGNOZLA İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

DR. SERRA BEGÜM EMECEN

TIPTA UZMANLIK TEZİ
İZMİR
2024

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

NEOADJUVAN TEDAVİ ALMIŞ GASTRİK KARSİNOMLARDA VE
GASTROÖZOFAGEAL BİLEŞKE KARSİNOMLARINDA
NÖROENDOKRİN HÜCRE PROLİFERASYONUNUN SIKLIĞININ
DEĞERLENDİRİLMESİ, KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELERLE
VE PROGNOZLA İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

DR. SERRA BEGÜM EMECEN

TIPTA UZMANLIK TEZİ
TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. BURÇİN PEHLİVANOĞLU

İZMİR
2024

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ	iii
ŞEKİL LİSTESİ	iv
KISALTMALAR.....	vi
TEŞEKKÜR.....	viii
ÖZET	1
SUMMARY	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER	7
2.1. Mide Kanserinde Epidemiyoloji ve Etyoloji	7
2.2. Özofagus Kanserinde Epidemiyoloji ve Etyoloji	8
2.3. Mide Kanserinde Prekanseroz Lezyonlar	9
2.3.1. Atrofik Gastrit ve İntestinal Metaplazi.....	9
2.3.2. Foveolar Hiperplazi ve Hiperplastik Polip.....	12
2.3.3. Fundik Gland Polibi	13
2.3.4. Gastrik Displazi ve Gastrik Adenom	13
2.4. Mide ve Gastroözofageal Bileşke Kanserinde Tanı	13
2.5. Mide ve Gastroözofageal Bileşke Kanserinde Tedavi.....	14
2.5.1. Endoskopik Rezeksiyon	15
2.5.2. Cerrahi Rezeksiyon	15
2.5.3. Perioperatif Kemoterapi	15
2.5.4. Neoadjuvan Kemoradyoterapi.....	16
2.6. Mide ve Gastroözofageal Bileşke Adenokarsinomlarında Histolojik Tipler..	16
2.7. Mide ve Gastroözofageal Bileşke Tümörlerinde Patolojik Evre	18
2.8. Tümör Regresyon Derecesi	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1. Olguların Belirlenmesi.....	22
3.2. Demografik ve Klinik Verilerin Toplanması.....	22

3.3. Histopatolojik Değerlendirme.....	23
3.4. İmmünohistokimyasal Boyama	25
3.5. Kromogranin A İmmünohistokimyası Değerlendirilmesi	26
3.6. İstatiksel Analiz	28
4. BULGULAR	29
4.1. Demografik Veriler ve Klinikopatolojik Özellikler.....	29
4.2. Tümör Yatağı ya da Komşuluğunda Nöroendokrin Hücre Hiperplazisi ve Klinikopatolojik Parametreler ile İlişkisi	32
4.3. Klinikopatolojik Parametrelerin Birbirleri ile İlişkisi.....	39
4.4. Klinikopatolojik Parametrelerin Nüks ile İlişkisi	41
4.5. Klinikopatolojik Parametrelerin Genel Sağkalım ile İlişkisi	48
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇ	63
7. KAYNAKÇA.....	64

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: OLGA evreleme sistemi	12
Tablo 2: Mide adenokarsinomu histolojik tipleri	17
Tablo 3: AJCC 8. baskı mide kanseri evrelemesi	19
Tablo 4: AJCC 8. baskı özofagus kanseri evrelemesi	20
Tablo 5: CAP mide protokolü tümör regresyon skoru değerlendirmesi	21
Tablo 6: Kromogranin A immünohistokimyasında nöroendokrin hücre hiperplazisi skorlaması	27
Tablo 7: Olguların neoadjuvan ve adjuvan tedavi verileri	30
Tablo 8: Nöroendokrin hücre hiperplazisi skorlamasına ait veriler	32
Tablo 9: Nöroendokrin hücre hiperplazisi varlığı ile intestinal metaplazi ve atrofi varlığı/derecesi arasındaki ilişki.....	37
Tablo 10: Nöroendokrin hücre hiperplazisi varlığı ve ypT evresi arasındaki ilişki.....	37
Tablo 11: Nöroendokrin hücre hiperplazisi varlığı ve diğer klinikopatolojik veriler ile ilişkisi	38
Tablo 12: Tümör tiplerinin diğer klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi	40
Tablo 13: Neoadjuvan kemoterapi rejiminin diğer klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi	41
Tablo 14: Klinikopatolojik verilerin nüks ile ilişkisi	42
Tablo 15: Klinikopatolojik değişkenlerin hastalıksız sağkalım süresi açısından karşılaştırılması	47
Tablo 16: Klinikopatolojik verilerin mortalite ile ilişkisi	49
Tablo 17: Klinikopatolojik değişkenlerin sağkalım süresi açısından karşılaştırılması ...	54

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Mukozada muskularis mukozayı aşmayan, tümör ile iç içe geçmiş çok sayıda nöroendokrin hücre kümesi, H&E x10	24
Şekil 2: Tümör ile iç içe geçmiş çok sayıda nöroendokrin hücre kümesi, H&E x20.....	25
Şekil 3: Tümör üstündeki, glandüler atrofi izlenmeyen mukozada nöroendokrin hücre kümeleri, H&E x10	25
Şekil 4: Tümör yatağında reperatif mukozada lineer NHH (skor 1), Kromogranin A İHK x5.....	27
Şekil 5: Tümör yatağında mikronodüler NHH (skor 1), Kromogranin A İHK x5	28
Şekil 6: Tümör yatağında glandüler kaybın izlendiği mukozada mikronodüler ve lineer NHH (skor 1), Kromogranin A İHK x8	33
Şekil 7: Gastroözofageal bileşkede tümör yatağında glandüler kaybın izlendiği mukozada mikronodüler NHH (skor 2), Kromogranin A İHK x5.....	33
Şekil 8: Tümör yatağında tümör ile infiltre mukozada mikronodüler NHH (skor 2), Kromogranin A İHK x5	34
Şekil 9: Tümör komşuluğunda normal mukozada mikronodüler NHH (skor 2), Kromogranin A İHK x5	34
Şekil 10: Tümör yatağında mikronodüler ve lineer NHH (skor 3), Kromogranin A İHK x5.....	35
Şekil 11: Tümör yatağında tümör ile iç içe geçmiş, derin lamina propriaya lokalize mikronodüler NHH (skor 3), Kromogranin A İHK x2	35
Şekil 12: Tümör bitişiği normal mukozada mikronodüler ve lineer NHH (skor 3), Kromogranin A İHK x4	36
Şekil 13: Tümör lokalizasyonunun hastalıksız sağkalım ile ilişkisi (Kaplan-Meier eğrisi)	44
Şekil 14: Tümör tipinin hastalıksız sağkalım ile ilişkisi (Kaplan-Meier eğrisi).....	45
Şekil 15: Tümör derecesinin hastalıksız sağkalım ile ilişkisi (Kaplan-Meier eğrisi).....	45
Şekil 16: Lenfovasküler invazyonun hastalıksız sağkalım ile ilişkisi (Kaplan-Meier eğrisi)	46

Şekil 17: Perinöral invazyonun hastalıksız sağkalım ile ilişkisi (Kaplan-Meier eğrisi) ..	46
Şekil 18: Lenf nodu metastazının hastalıksız sağkalım ile ilişkisi (Kaplan-Meier eğrisi)	
.....	47
Şekil 19: Cinsiyetin genel sağkalım ile ilişkisi (Kaplan-Meier eğrisi)	51
Şekil 20: Tümör lokalizasyonunun genel sağkalım ile ilişkisi (Kaplan-Meier eğrisi)	51
Şekil 21: Tümör tipinin genel sağkalım ile ilişkisi (Kaplan-Meier eğrisi)	52
Şekil 22: Lenfovasküler invazyonun genel sağkalım ile ilişkisi (Kaplan-Meier eğrisi) .	52
Şekil 23: Perinöral invazyonun genel sağkalım ile ilişkisi (Kaplan-Meier eğrisi)	53
Şekil 24: Lenf nodu metastazının genel sağkalım ile ilişkisi (Kaplan-Meier eğrisi)	53

KISALTMALAR

H/K ATPaz: Hidrojen potasyum adenzin trifosfataz

CD: Cluster of differentiation

Fas-L: Fas ligand

TFF2: Trefoil faktör 2

SPEM: Spazmolitik polipeptit ekspresyon eden metaplazi

CDX1/2: Kaudal tip homeobox ½

KRAS: Kirsten rat sarcoma viral oncogene

cagA: Cytotoxin associated gene A

APC: Adenomatous polyposis coli

AID: Activation induced cytidine deaminase

DNA: Deoksiribonükleik asit

NF-κB: Nuclear factor kappa B

IL-6: İnterlökin 6

STAT3: Signal transducer and activator of transcription 3

ECL: Enterokromafin benzeri

OLGA: Operative link on gastritis assessment

CEA: Karsinoembriyonik antijen

CA: Karbonhidrat antijeni

BT: Bilgisayarlı tomografi

FDG-PET: Florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi

MAGIC: The Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy

FNCLCC/FFCD: Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer/the
Fédération Francophone de Cancérologie Digestive

ECF: Epirubisin, sisplatin, fluorourasil

FLOT: Fluorourasil, lökovorin, oksaliplatin, dosetaksel

ECX: Epirubisin, sisplatin, kapesitabin

FOLFOX: Folinik asit, fluorourasil, oksaliplatin

HER2: Human epidermal growth factor receptor 2

EBV: Epstein-Barr virus

AFP: Alfa fetoprotein

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

AJCC: American Joint Committee

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

CAP: College of American Pathologists

KT: Kemoterapi

RT: Radyoterapi

EOX: Epirubisin, oksaliptatin, kapesitabin

CAPOX: Kapesitabin, oksaliptatin

FOLFIRI: Lökovorin kalsiyum, florourasil, irinotekan

H&E: Hematoksilen eozin

OS: Overall survival

NHH: Nöroendokrin hücre hiperplazisi

HR: Hazard ratio

HOTAIR: HOX transcript antisense intergenic RNA

EMT: Epitelyal mezenkimal geçiş

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık tezimin her aşamasında önerileri ve yönlendirmeleriyle bana yardım eden ve hem tez yazım aşamasında hem de uzmanlık eğitimim süresince hiçbir zaman benden desteğini esirgemeyen danışman hocam sayın Doç. Dr. Burçin Pehlivanoglu başta olmak üzere, uzmanlık eğitimimde bilgi ve tecrübeleriyle bana büyük katkıları bulunan Dokuz Eylül Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'ndaki saygıdeğer hocalarıma,

Çalışmanın istatistiksel analizlerini yapan ve bu dönemde aklıma takılan her türlü sorumu sabır ile yanıtlayan sevgili ağabeyim Dr. Ahmet Naci Emecen'e,

Çalışmanın hayata geçirilmesinde katkıda bulunan değerli patoloji teknisyenleri Ayşen Çayan ve Nalan Okay'a,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan keyif aldığım sevgili asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca ve tez yazım aşamasında bana destek olan ve bu dönemde beni anlayışla karşılayan sevgili ailem Ayşe Emecen, Feridun Mustafa Emecen ve Durdugül Ayyıldız Emecen'e,

Son olarak her strese girdiğimde beni sakinleştiren ve elinden geldiğince yardımcı olmaya çalışan Melih Can Baloglu, Oğuz Kağan Yılmaz, Buse Soysal ve Nurşah Arı'ya sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Serra Begüm Emecen

ÖZET

NEOADJUVAN TEDAVİ ALMIŞ GASTRİK KARSİNOMLARDA VE GASTROÖZOFAGEAL BİLEŞKE KARSİNOMLARINDA NÖROENDOKRİN HÜCRE PROLİFERASYONUNUN SIKLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ, KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELERLE VE PROGNOZLA İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Serra Begüm Emecen

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı / İZMİR

Dünyada görülen en sık ilk on kanser arasında yer alan mide ve özofagus kanserlerinin sıklıkla ileri evrede tanı alması, agresif davranışları ve yüksek mortalite oranları, çeşitli tanı ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine sebep olmuştur. Bu tedavi yöntemlerinden biri olan operasyon öncesi (neoadjuvan) kemoterapi, radyoterapi ve kemoradyoterapi uygulamaları tümör regresyonunu sağlaması, cerrahi rezeksiyona katkıda bulunması ve sağkalım üzerinde olumlu etkilerinin bulunması nedeni ile özellikle son zamanlarda lokal ileri hastalıkta tercih edilmektedir. Neoadjuvan tedaviye bağlı, mide dokusunda tümör hücreleri ve stroma üzerinde çeşitli morfolojik değişiklikler tanımlanmıştır. Neoadjuvan tedavi alan olgularda hem tümör içerisinde hem de tümör yatağı ve tümör komşuluğundaki mukozada nöroendokrin hücre proliferasyonu varlığı bir süredir bilinmektedir. Tümör yatağı ve tümör komşuluğunda görülen neoplastik olmayan nöroendokrin hücre kümeleri hakkında literatürde az sayıda çalışma mevcuttur. Bu kümelerin varlığı bazı hipotezler ile açıklanmaya çalışılmış olsa da prognostik önemi henüz aydınlatılamamıştır.

Bu çalışmada neoadjuvan tedavi alan mide ve gastroözofageal bileşke karsinomlarında tümör yatağı ve tümör komşuluğundaki mukozada nöroendokrin hücre proliferasyonunun sıklığının belirlenmesi ve prognostik öneminin aydınlatılması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde neoadjuvan tedavi almış mide ve gastroözofageal bileşke adenokarsinomu tanılı 83 olguda kromogranin A immünohistokimyası ile tümör yatağı ve komşuluğundaki mukozada nöroendokrin hücre proliferasyonu varlığına bakılmış ve bu proliferasyonun diğer klinikopatolojik veriler ile ilişkisi istatistiksel olarak araştırıldı. Olguların 23'ünde (%27,7) hafif, 13'ünde (%15,7) orta ve 10'unda (%12,0) yaygın olmak üzere olguların 46'sında (%55,4) tümör yatağında hasarlı, reperatif, tümör ile infiltre mukozada ve tümör komşuluğundaki normal mukozada nöroendokrin hücre proliferasyonu görüldü. Bu proliferasyonun intestinal metaplazi ($p=0,683$) ve atrofi ($p=0,414$) ile ilişkisi saptanmadı. ypT evresi hariç değerlendirilen klinikopatolojik parametreler ile nöroendokrin hücre proliferasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı.

Sonuç olarak neoadjuvan tedavi, mide ve gastroözofageal bileşke karsinomlarının bir kısmında mukozada neoplastik olmayan nöroendokrin hücre proliferasyonunu uyarmaktadır ve bu proliferasyonunun prognostik bir önemi yok gibi görünmektedir. Ancak neoadjuvan tedavinin hangi mekanizma ile bu proliferasyona yol açtığı ve tedavi rejimi farklılıklarının bu proliferasyonu etkileyip etkilemediğinin aydınlatılabilmesi için daha geniş serilerde araştırılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Nöroendokrin hücre proliferasyonu, neoadjuvan tedavi, mide adenokarsinomu, gastroözofageal bileşke, kromogranin A

SUMMARY

EVALUATION OF THE FREQUENCY OF NEUROENDOCRINE CELL PROLIFERATION IN GASTRIC CARCINOMAS AND GASTROESOPHAGEAL JUNCTION CARCINOMAS FOLLOWING NEOADJUVANT TREATMENT, AND INVESTIGATION OF ITS RELATIONSHIP WITH CLINICOPATHOLOGICAL PARAMETERS AND PROGNOSIS

Dr. Serra Begüm Emecen

Dokuz Eylul University Faculty of Medicine Department of Pathology/ IZMİR

Gastric and esophageal cancers, which are among the ten most common cancers in the world, are frequently diagnosed at an advanced stage, have aggressive behavior, and high mortality rates, leading to the development of various diagnostic and treatment methods. Preoperative chemotherapy, radiotherapy, and chemoradiotherapy applications, as one of these treatment methods, have recently been preferred especially in locally advanced disease because they provide tumor regression, contribute to surgical resection, and have positive effects on survival. Various morphological changes secondary to neoadjuvant treatment have been described in tumor parenchyma and stroma. The presence of neuroendocrine cell proliferation both within the tumor and in the tumor bed and adjacent mucosa in cases receiving neoadjuvant therapy has been known for some time. There are few studies on non-neoplastic neuroendocrine cell clusters seen in the tumor bed and adjacent to the tumor. Although some hypotheses have been suggested to explain the existence of these clusters, their prognostic significance has not yet been elucidated.

In this study, we aimed to determine the frequency of neuroendocrine cell proliferation in the tumor bed and adjacent mucosa in our series of gastric and

gastroesophageal junction carcinomas that had received neoadjuvant treatment, and to elucidate its prognostic significance.

In 83 patients diagnosed with gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma who had received neoadjuvant treatment, the presence of neuroendocrine cell proliferation in the tumor bed and adjacent mucosa was examined by chromogranin A immunohistochemistry and the association of this proliferation with other clinicopathological data was investigated statistically. Neuroendocrine cell proliferation was observed in the damaged, reparative, tumor-infiltrated mucosa in the tumor bed and the normal mucosa adjacent to the tumor in 46 cases (55.4%) (as mild in 23 (27.7%), moderate in 13 (15.7%) and extensive in 10 (12%)). This proliferation was not statistically associated with intestinal metaplasia ($p=0,683$) and atrophy ($p=0,414$). No statistically significant association was found between the evaluated clinicopathological parameters and neuroendocrine cell proliferation, except for the ypT stage.

In conclusion, neoadjuvant therapy induces non-neoplastic neuroendocrine cell proliferation in the mucosa of some gastric and gastroesophageal junction carcinomas, and this proliferation does not seem to have any prognostic significance. However, the mechanism and whether differences in treatment regimens affect this proliferation need to be investigated in larger series.

Keywords: Neuroendocrine cell proliferation, neoadjuvant treatment, gastric adenocarcinoma, gastroesophageal junction, chromogranin A

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mide ve özofagus kanseri; dünya genelinde kanser insidansı sıralamasında sırasıyla beşinci ve yedinci, kansere bağlı mortalite sıralamasında ise sırasıyla dördüncü ve altıncı olarak yer almaktadır ¹. Dünya Sağlık Örgütü'nün son kanser istatistikleri verilerine göre, 2022 yılında mide ve özofagus kanseri toplam bir milyondan fazla ölüme neden olmuştur ². Ülkemizde ise %14,1 oranıyla erkeklerde en sık görülen 5. kanser tipi mide kanseridir ³.

Cerrahi sınır negatif (R0) cerrahi rezeksiyon, hem mide tümörleri hem de özofagus tümörleri için ana tedavi olarak kabul edilmektedir ⁴. Ancak sadece D2 lenfadenektomi ve cerrahi rezeksiyon yapılan, özellikle lenf nodu pozitif hastalarda hem uzak hem lokal yüksek nüks oranları ve nüks gerçekleşen hastalarda düşük sağkalım oranı; mide ve gastroözofageal bileşke tümörlerinde, cerrahi operasyona ek olarak, kemoterapi, radyoterapi ya da kemoradyoterapi rejimi uygulamalarını gündeme getirmektedir ^{5,6,7,8,9}. Neoadjuvan tedavinin tümörde regresyona sebep olması, bu nedenle cerrahi sınır negatif rezeksiyon yapılabilme imkanı vermesi ve operasyon sonrası tedavi rejimlerinin tümör regresyon derecesine uygun olarak düzenlenebilmesi gibi avantajları nedeniyle günümüzde, operasyon öncesi kemoterapi, radyoterapi ya da kemoradyoterapi uygulamaları yaygınlaşmaktadır ¹⁰. Ayrıca neoadjuvan tedavi, mide ve gastroözofageal bileşke tümörlerinde sağkalımı arttırmasına ek olarak morbidite ve rekürrens riskini de azaltmaktadır ¹¹.

Mide ve özofagus rezeksiyon materyallerinde, neoadjuvan tedaviye bağlı olarak tümör dokusunda ve tümör komşuluğundaki mukozada birtakım morfolojik değişiklikler tanımlanmıştır. Neoadjuvan tedavi sonrasında tümör hücresi sayısında azalma ve tümör regresyonu dışında, tümör yatağında ülser, mukozal ödem, yangı, kolesterol granülomları, köpüksü histiyositler, özellikle submukoza ve muskularis propriada belirgin stromal fibrozis ile organize trombüs, intimal proliferasyon ve inflamasyon gibi vasküler değişiklikler yanı sıra mide veya özofagus duvarında sıklıkla içerisinde canlı tümör hücresi izlenmeyen müsin gölcükleri gibi bulgular görülmektedir^{12,13,14}. Ayrıca çevre foveolar ve glandüler epitelde atipi (nükleer hiperkromazi ve anizonükleozis, nükleol

belirginliği), sitoplazmik hipereozinofili, vakuolizasyon ve müsin kaybı, glandüler atrofi, irregüler mikrokistik yapılanma gibi gastrik displazi ile karışabilecek değişiklikler de izlenebilmektedir ¹⁵. Özellikle neoadjuvan tedavi alan bazı distal özofagus ve gastroözofageal bileşke tümörlerinde, tümör komşuluğundaki lamina propriada, birbirleriyle birleşmeyen nöroendokrin hücre kümelerinin varlığı dikkati çekmektedir ve bu nöroendokrin hücre proliferasyonunun önemi henüz aydınlatılamamıştır ¹⁶.

Bu çalışmanın amacı; neoadjuvan tedavi almış mide ve gastroözofageal bileşke adenokarsinomu olgularına ait rezeksiyon materyallerinde, tümör yatağı ve tümör komşuluğundaki mukozada nöroendokrin hücre hiperplazisi varlığı ve sıklığının araştırılması, nöroendokrin hücre hiperplazisi mevcut ise derecelendirilmesi, klinikopatolojik veriler ve prognoz ile ilişkisinin saptanmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mide Kanserinde Epidemiyoloji ve Etyoloji

İnsidansı değişen yaşam standartları ve kanser tarama programlarının etkisiyle yıllar içerisinde azalma eğilimi gösterse de, agresif seyri ve yüksek mortalite oranı sebebiyle mide kanseri günümüzde hala önemini korumaktadır ¹⁷.

Mide kanseri erkeklerde kadınlara göre iki kat daha fazla görülmektedir. Orta Asya'da İran, Afganistan, Türkmenistan ve Kırgızistan gibi güney ülkelerinde erkeklerde en sık görülen kanser ve kanserden ölümlerin önde gelen nedeni olan mide kanseri, Japonya ve Moğolistan gibi Doğu Asya ülkelerinde, Latin Amerika ve Doğu Avrupa'da da yüksek insidansa sahiptir. En düşük mide kanseri insidansına sahip ülkeler ise başta Afrika olmak üzere Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa'dadır. İnsidansın yüksek olduğu ülkelerde, diğer ülkelere göre sigara kullanımının ve *Helicobacter Pylori* enfeksiyonunun daha yaygın olması ile yüksek tuz içeren yiyecek tüketimi gibi diyetel farklılıkların bulunmasının ülkeler arası coğrafi insidans farkına yol açtığı düşünülmektedir ¹⁸.

Mide kanseri, epidemiyolojik ve etyolojik farklılıklar açısından genel olarak kardiya ve kardiya dışı olmak üzere iki anatomik bölgeye ayrılmaktadır. Kardiya, midenin gastroözofageal bileşke ile komşu olan, besinin ilk ulaştığı bölgeyi temsil etmektedir. Kardiya dışı alanlar ise midenin anatomik olarak diğer bölümlerini (fundus, korpus, antrum ve pilor) kapsamaktadır. Mide kanseri insidansı yüksek Orta Asya ülkelerinde kardiya tümörleri daha sık görülürken, Doğu Asya ülkelerinde ise kardiya dışı tümörler daha sık izlenmektedir ¹⁹. Kardiya tümörleri daha çok gastroözofageal reflü hastalığı ve obezite ile ilişkilendirilmektedir. Kardiya dışı tümörlerin ise risk faktörleri arasında daha çok *Helicobacter Pylori* enfeksiyonu, tuzlu ve tutsülenmiş besin tüketimi, düşük lif ağırlıklı beslenme yer almaktadır ²⁰. İlginç olarak, *Helicobacter Pylori* enfeksiyonu ile kardiya tümörü riskinin azaldığını gösteren ve bunu, *Helicobacter Pylori* enfeksiyonunun gastrik atrofiye yol açarak mide asit salgısını azalttığı, bu şekilde gastroözofageal reflü hastalığını önlediği hipoteziyle destekleyen bir çalışma da mevcuttur ²¹.

Geçmişten günümüze, mide kanseri insidansının gittikçe azalmasında etkili olan nedenlerin başında, sağlık önlemlerinde gelişmeler ve temiz suya ulaşımın kolaylaşması ile birlikte *Helicobacter Pylori* enfeksiyonunun azalması ve eradikasyonunun yaygınlaşması yer almaktadır. Taze meyve ve sebze tüketimi, yiyeceklerde daha az tuz kullanımı gibi diyetel değişiklikler yanı sıra sigara alışkanlığında azalma da etkili olan diğer faktörlerdir ²².

Mide kanseri epidemiyolojisinde değişen eğilimlerden dikkat çekici bir diğer husus ise mide kanseri daha çok ileri yaş hastalığı iken, 50 yaş altında mide kanseri insidansının artmasıdır. Buna obezite, alkol ve işlenmiş et tüketimi gibi modern yaşam alışkanlıklarının mide florasında bozulmalara yol açmasının sebep olduğu ileri sürülmektedir ²³.

2.2. Özofagus Kanserinde Epidemiyoloji ve Etyoloji

Özofagus kanseri, mide kanserine göre nispeten daha az görülmesine karşın, sıklıkla geç ve metastatik dönemde tanı konulduğu için yüksek mortaliteye sahip bir kanser türüdür.

Özofagus kanseri erkeklerde kadınlara göre iki-üç kat daha fazla görülmektedir. Olguların çoğu Çin’de olmak üzere Doğu Asya, Doğu Afrika ve Güney Afrika ülkelerinde hem yüksek insidansa, hem de yüksek mortalite oranına sahip olmakla birlikte, günümüzde özofagus kanserinin İngiltere, Hollanda ve Amerika Birleşik Devletleri gibi düşük insidans gösteren ülkelerde de, özellikle erkeklerde, görülme sıklığı artmaktadır ²⁴.

Özofagusun skuamöz hücreli karsinomu, genelde özofagusun proksimal 2/3’lük kısmında görülmektedir ve etyolojisinde özofagus mukozasında kronik irritasyon ve inflamasyon görev almaktadır. Kronik irritasyon ve inflamasyona neden olan en önemli risk faktörleri ise alkol ve sigara kullanımıdır. Bunların yanı sıra düşük sosyoekonomik düzey, oral hijyen azlığı, sıcak içecek ve yiyecek tüketme, afyon kullanımı diğer sebepler arasındadır ²⁵. Özofagus adenokarsinomu, özofagusun distal 1/3’lük kısmında ve gastroözofageal bileşkede görülmektedir. Etyolojisinde en önemli risk faktörü kardiya tümörlerinde de olduğu gibi gastroözofageal reflü hastalığıdır ²⁶. Barrett özofagusunun özofagus adenokarsinomu riskini arttırdığı bilinse de bu riskin oldukça düşük olduğu

bildirilmiştir ^{27,28}. Obezite gastroözofageal reflü hastalığında rol oynadığı için özofagus adenokarsinomunda başta gelen risk faktörlerindendir.

Özofagus kanserinin yüksek insidansa sahip olduğu Asya ve Afrika ülkelerinde, skuamöz hücreli karsinom adenokarsinomdan daha sık görülürken; özofagus kanserinin düşük insidansa sahip olduğu Batı ülkelerinde sigara ve alkol kullanımının azalması nedeniyle skuamöz hücreli karsinom görülme sıklığı azalmakta, obeziteye neden olan modern yeme alışkanlıklarının artması nedeniyle adenokarsinom görülme sıklığı artmaktadır ²⁹. Özofagus adenokarsinomu, skuamöz hücreli karsinoma göre daha iyi prognoza sahip olsa da özellikle sosyoekonomik düzeyi yüksek ülkelerde gittikçe daha sık görülmesi çeşitli tarama ve tedavi yöntemlerini gündeme getirmektedir ³⁰.

2.3. Mide Kanserinde Prekanseröz Lezyonlar

Prekanseröz lezyonlar arasında, kronik inflamasyonun başrolde oynadığı kronik atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve klasik kaskad yanı sıra mide polipleri zemininde de görülebilen gastrik displazi yer almaktadır ³¹.

2.3.1. Atrofik Gastrit ve İntestinal Metaplazi

Atrofik gastrit, yerine fibrozis ya da metaplastik bezlerin geçmesi suretiyle, lokalizasyona göre mide mukozasındaki müsinöz ya da oksintik bezlerin azalmasıdır. Kronik atrofik gastrit patogenezinde otoimmünite ya da *Helicobacter Pylori* enfeksiyonu rol oynamaktadır. Uzun süreli *Helicobacter Pylori* enfeksiyonuna bağlı olarak gelişen atrofi, ağırlıklı olarak antrumunu etkilemekle birlikte bütün midede görülebilmekte olup multifokal atrofik gastrit olarak bilinmektedir ve serolojik olarak otoantikör saptanmamaktadır. Otoimmünite ile ilişkili atrofi ise sıklıkla korpusa sınırlıdır ve patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte parietal hücre membranındaki H/K-ATPaz pompasına karşı reaktif CD4 pozitif T lenfositlerin atrofiye ilerleyen süreci başlattığı düşünülmektedir ³². Bunun yanı sıra otoimmünite ilişkili kronik atrofik gastrit tanılı hastaların bir kısmında, geçmiş ya da eş zamanlı *Helicobacter Pylori* enfeksiyonunun görülmesi üçüncü bir grup atrofik gastrit profilini gündeme getirmektedir. Bu olgularda *Helicobacter Pylori*'nin, H/K-ATPaz pompasına benzer

moleküler yapıya sahip antijenleri ve kendisine spesifik FasL pozitif T lenfosit aktivasyonu ile immün reaksiyonu arttırdığı bildirilmektedir^{33,34}.

Kronik inflamasyon zemininde gerçekleşen atrofi, gastrik mukozada çeşitli metaplastik süreçleri tetiklemektedir. Gastrik mukoza, ortaya çıkan hasara mukus salgısıyla koruyucu bariyer oluşturan reperatif hücrelerle yanıt verir ve böylece hasarlanan mukozal bezlerde metaplazi meydana gelir. Metaplazi türlerinden ikisi, korpusta oksintik bezlerin kaybı sonucu şef hücrelerin transdiferansiasyonu ile ortaya çıkan ve derin antral bezleri andıran, TFF2 (spazmolitik polipeptit) ekspresyonu gösteren metaplastik hücrelerle karakterize spazmolitik polipeptit eksprese eden metaplazi (SPEM) ve yaşlanmada da görülen psödopilorik metaplazidir^{35,36}. Bir diğeri ise gastrik mukozanın morfolojik ve fonksiyonel olarak intestinal mukozaya farklılaşmasının izlendiği intestinal metaplazidir. İntestinal metaplazi inkomplet ve komplet olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Komplet intestinal metaplazi (Filipe ve Jass'ın sınıflandırmasında tip 1) normal intestinal mukoza görünümünde olup goblet hücreleri yanı sıra fırçamsı kenar ve Paneth hücreleri içermektedir. İnkomplet intestinal metaplazide (Filipe ve Jass'ın sınıflandırmasında tip 2 ve tip 3) ise dağılmış goblet hücreleri bulunmaktadır ve fırçamsı kenar izlenmemektedir³⁷. Komplet intestinal metaplazi intestinal müsin olan MUC2 eksprese ederken, inkomplet intestinal metaplazi MUC2 yanı sıra gastrik bir müsin olan MUC5AC de eksprese etmektedir³⁸. Ayrıca kronik inflamasyonun devam etmesi durumunda SPEM'in inkomplet intestinal metaplazi ile benzer özellikte intestinalize SPEM'e dönüştüğü de bilinmektedir³⁹.

Gastrik mukozada intestinal metaplazi oluşumunda, embriyonik dönemde intestinal gelişimde rol oynayan ve Wnt yolağı hedef genlerinden CDX1 ve CDX2 transkripsiyon faktör ekspresyonu önemli rol oynamaktadır. Özellikle CDX2 ekspresyonunun intestinal tip gastrik adenokarsinomlarda da görülmesi, intestinal metaplazinin prekürsör lezyon olduğuna dair kuşku uyandırmaktadır⁴⁰. Mikroskopik boyutta intestinal tip gastrik kansinomların bir kısmının, özellikle inkomplet intestinal metaplazi gözlenen glandların proliferasyon zonunda yerleşmesi ile intestinal metaplazi alanlarında, kansinomlarda görülen mutasyonların ve benzer kök hücre fenotipinin saptanması bu kanıyı

güçlendirmektedir ⁴¹. Bunun yanı sıra gastrik karsinomlarda da görülen *KRAS* mutasyonunun, şef hücrelerinin transdiferansiasyonu ile SPEM oluşumuna neden olduğunu gösteren ve böylece SPEM hücre kökeninin gastrik karsinogeneziste görev alabileceğini ileri süren çalışmalar da mevcuttur ⁴². Ayrıca *Helicobacter Pylori* 'nin CagA virülans faktörüyle CDX1 ekspresyonunu arttırarak gastrik epitelin intestinalizasyonunu ve kanser gelişimine katkıda bulunacak kök hücreleri uyardığı, p53 ve APC genlerini uyaran AID ekspresyonunu arttırdığı, DNA metilasyonu ve NF- κ B, IL-6-STAT3-CDX2 gibi tümöröenezise katkıda bulunacak sinyal yollarını indüklediği bilinmektedir ^{43,44}. Dolayısıyla *Helicobacter Pylori* gastrik karsinogenezise katkıda bulunmakta ve eradikasyonu gastrik karsinomda önleyici tedavi olarak gündeme gelmektedir. Aynı zamanda SPEM ve intestinal metaplazinin prekürsör lezyon olmasından ziyade esas olarak *Helicobacter Pylori*'nin gastrik kanser oluşumuna yol açtığı da bildirilmektedir. Bu durumda *Helicobacter Pylori*'nin eş zamanlı olarak metaplaziye de neden olması, bu lezyonların gastrik kanser riskini değerlendirmede kullanılabileceğini göstermektedir ⁴⁵.

Özellikle otoimmünite ilişkili kronik atrofik gastritte azalmış gastrik asit üretimi, kompenzatuvar olarak antral G hücrelerinde proliferasyona sebep olur ve gastrin üretimi artar. Hipergastrinemi ise gastrik mukozanın nöroendokrin hücrelerinden olan enterokromafin benzeri (ECL) hücreleri uyarır ve nöroendokrin tümör oluşumuna da ilerleyebilecek lineer ya da mikronodüler nöroendokrin hücre hiperplazisi meydana gelir. Lineer nöroendokrin hücre hiperplazisi, en az iki alanda glandlarda 5 ya da daha fazla ECL hücrenin devamlılık göstermesi ile karakterize iken mikronodüler nöroendokrin hücre hiperplazisinde ise en az 5 ECL hücre yan yana gelerek 150 μ m'den daha küçük kümeler oluşturur. Eğer bu kümeler mukozaya sınırlı ve 150 μ m'dan daha büyük 0,5 mm'den daha küçük boyutta kümeler oluşturuyorsa nöroendokrin hücre displazisi, muskularis mukozayı aşıyor ve 0.5 mm'den daha büyük boyuta ulaşıyor ise karsinoid ya da nöroendokrin tümör olarak adlandırılmaktadır ⁴⁶. Bu sınıflamada mukozaya sınırlı ancak 0,5 mm'den büyük lezyonlar için mikrokarsinoid teriminin kullanılması önerilmiştir ⁴⁶. *Helicobacter Pylori* enfeksiyonu ile ilişkili kronik atrofik gastritte, otoimmünite ilişkili kronik atrofik gastritten farklı olarak gastrin seviyesi daha az arttığı için nöroendokrin tümör gelişimi nadirdir ⁴⁷.

Mide biyopsi materyalinde; atrofi ve intestinal metaplazi değerlendirilmesinde nötrofil, mononükleer hücre ve *Helicobacter Pylori* yoğunluğunun derecelendirilmesinde de olduğu gibi Sydney Sistemi kullanılmaktadır. Sydney Sistemine göre antrumun ve korpusun büyük ve küçük kurvatur tarafından ikişer adet ve insisura angularisten bir adet olmak üzere toplam beş lokalizasyondan mide biyopsisi alınması önerilmektedir ve bu biyopsilerde görsel analog skalası esas alınarak diğer parametreler yanı sıra atrofi ve intestinal metaplazi hafif (skor 1), orta (skor 2) ve şiddetli (skor 3) olarak derecelendirilmektedir ⁴⁸.

OLGA Sistemi ise gastritleri, gastrik karsinom gelişme riskine göre 5 evrede derecelendirmeyi amaçlamaktadır. Bu sistem kronik gastritli hastalarda prognoz göstergesi olarak atrofiyi baz almakta olup lokalizasyon ve atrofi derecesini kombinleyerek gastritleri evre 0-4 olmak üzere evrelendirmektedir. Buna göre evre 4 gastrik karsinom riski en yüksek hasta grubunu oluşturmaktadır ⁴⁹.

Tablo 1: OLGA evreleme sistemi ⁴⁹

Atrofi Skoru		Korpus			
		Atrofi yok (skor 0)	Hafif atrofi (skor 1)	Orta atrofi (skor 2)	Belirgin atrofi (skor 3)
Antrum	Atrofi yok (skor 0)	EVRE 0	EVRE I	EVRE II	EVRE II
	Hafif atrofi (skor 1)	EVRE I	EVRE I	EVRE II	EVRE III
	Orta atrofi (skor 2)	EVRE II	EVRE II	EVRE III	EVRE IV
	Belirgin atrofi (skor 3)	EVRE III	EVRE III	EVRE IV	EVRE IV

2.3.2. Foveolar Hiperplazi ve Hiperplastik Polip

Foveolar hiperplazi gastrik foveolar epitelin genişlemesidir. Hiperplastik polip ise foveolar epitelin distorsiyone olarak daha abartılı uzaması, dallanması ve genişlemesi ile karakterizedir. Her iki lezyon da kronik inflamasyon zemininde gelişmektedir. Özellikle

büyük boyuttaki hiperplastik poliplerin (>1 cm) yaklaşık %2-3'ünde adenokarsinom saptanmış olup hiperplastik polipten gelişen adenokarsinomların, polipteki displastik alanlardan geliştiği bildirilmektedir ^{50,51,52}.

2.3.3. Fundik Gland Polibi

Fundik gland polibi, oksintik glandların genişlediği ve kistik dilatasyonun görüldüğü benign bir lezyondur. Fundik gland polipleri sporadik olarak özellikle proton pompa inhibitörü kullanımına bağlı olarak görülmekle birlikte bu poliplerle familial adenomatöz polipozis (FAP) hastalarında da sıklıkla karşılaşılmaktadır. FAP sendromunda görülen fundik gland poliplerinin özellikle foveolar displazi ve adenokarsinom gelişimi açısından artmış riske sahip olduğu ve neoplastik nitelikte olduğu saptanmıştır ⁵².

2.3.4. Gastrik Displazi ve Gastrik Adenom

Gastrik adenomlar, hiperplastik ve fundik gland poliplerinden sonra görülen en sık üçüncü mide polibidir ve sıklıkla kronik atrofik gastrit ilişkilidir. Gastrik adenomlar intestinal, pilorik, foveolar ve oksintik tip olmak üzere dört gruba ayrılmaktadır. Özellikle kronik atrofik gastrit zemininde gelişen intestinal ve pilorik farklılaşma gösteren gastrik adenomlarda daha yüksek olmak üzere çeşitli oranlarda adenokarsinom gelişme riskleri mevcuttur ⁵³.

2.4. Mide ve Gastroözofageal Bileşke Kanseri Tanı

Mide ve gastroözofageal bileşke tümörleri erken dönemde asemptomatik seyrettiğinden sıklıkla geç tanı almaktadır. Gastroözofageal bileşke kanserinde hastalar disfaji tariflerken mide kanserinde karın ağrısı şikayetiyle başvururlar. Her iki kanserde de en sık görülen semptomlardan biri ise kilo kaybıdır. Bunun yanı sıra gizli kanamaya bağlı demir eksikliği anemisi ya da melena ve/veya hematemez de görülebilir. Hastaların bir kısmı ise geç evrede uzak metastazlarla tanı alabilir.

Mide kanserinde serum CEA, CA19-9 ve CA72-4 düzeylerinin prognoz, nüks ve uzak metastaz ile ilişkili olduğu bilinmekle birlikte bu serum belirteçlerinin özgüllük ve duyarlılığının düşük olması nedeniyle erken tanıda yararlı olmadığı gösterilmiştir ⁵⁴.

Özofagogastroduodenoskopi, endoskopik biyopsi ile birlikte hem mide hem de gastroözofageal bileşke kanserlerinde tanı için tercih edilen yöntemdir. Ayrıca özofagogastroduodenoskopi tümör lokalizasyonunun ve gastroözofageal bileşke tümörlerinde Siewert tümör tipinin belirlenmesini mümkün kılmaktadır. Siewert sınıflandırmasına göre tip 1 tümör merkezi gastroözofageal bileşkenin 1 cm ve 5 cm proksimali arasında kalan tümörleri, tip 2 tümör merkezi gastroözofageal bileşkenin 1 cm proksimali ve 2 cm distali arasında kalan tümörleri ve tip 3 ise tümör merkezi gastroözofageal bileşkenin 2 cm ve 5 cm distali arasında kalan tümörleri temsil etmektedir. Bu durumda tip 1 distal özofagus, tip 2 gastroözofageal bileşke, tip 3 ise kardiya tümörü olarak adlandırılmaktadır⁵⁵. Ülserasyon görülen alanlardaki kısıtlılığını gibi nedenlerden dolayı düşük duyarlılık ve özgüllük göstermesine rağmen, endoskopik ultrasonografi tümör invazyon derinliği, T evresinin belirlenmesi ve bölgesel lenf nodu tutulumunun değerlendirilmesinde kullanılabilmektedir⁵⁶.

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET), tümör evrelemesinde lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz varlığını göstermek, tedavi yanıtını değerlendirmek ve nüks saptamak açısından sıklıkla kullanılan diğer görüntüleme yöntemlerindendir. Özellikle kombine FDG-PET/BT görüntülemesinin tümör evrelemesinde tek başına diğer yöntemlere üstünlüğü bulunmaktadır^{57,58}.

Radyolojik olarak lenf nodu tutulumu ya da uzak metastaz saptanmayan, T1a'dan daha yüksek T evresine sahip olgularda, neoadjuvan tedavi düşünülüyor ise hem periton değerlendirilmesi, hem de batın sıvısı örneği alınması gibi avantajları nedeniyle tanısal laparoskopi yapılması önerilmektedir⁵⁹.

2.5. Mide ve Gastroözofageal Bileşke Kanserinde Tedavi

Mide ve gastroözofageal bileşke adenokarsinomlarında esas tedavi cerrahi rezeksiyondur. Ancak bu tümörlerin sağkalımının düşük olması ve nükslerle seyretmesi cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi içeren multidisipliner yaklaşımı gündeme getirmektedir. Klinik olarak hastalar lokalize kanser (cTis ve cT1a), bölgesel kanser

(cT1b-4a, M0) ve metastatik kanser (cT4b, M1) olmak üzere üç farklı klinik evreye ayrılmaktadır.

2.5.1. Endoskopik Rezeksiyon

Erken evre gastrik kanserde (pT1a/1b) lenf nodu tutulumu, tümör tipi ve tümör boyutuna bağlı olarak endoskopik mukozal rezeksiyon ve submukozal diseksiyon hem tanısal, hem de küratiftir. Özellikle klinik tümör evresi cT1a olan diferansiye tümörlerde ve 20 mm'den küçük andiferansiye tümörlerde endoskopik rezeksiyon önerilmektedir ⁶⁰.

2.5.2. Cerrahi Rezeksiyon

T2 ve daha yüksek T evresi olan ekspansil gastrik tümörlerde proksimal cerrahi sınıra en az 3 cm, infiltratif gastrik tümörlerde ise en az 5 cm uzaklıkta olacak şekilde distal ya da total gastrektomi yapılması önerilmektedir. Gastroözofageal bileşkeyi tutan tümörlerde ise proksimal cerrahi sınır için frozen çalışılmalı ve R0 rezeksiyon yapılmalıdır ^{61,62}.

D2 lenfadenektomi (D1'e ek olarak ana hepatik, çölyak ve splenik arter çevresi lenf nodları diseksiyonu) yapılan hastalarda, D1 lenfadenektomi (mide küçük kurvatür, mide büyük kurvatür ve sol gastrik arter çevresi lenf nodları diseksiyonu) yapılanlara göre daha az lokal nüks ve mortalite görülmesi nedeniyle, cT2-4 ve cT1N+ tümörlerde gastrektomiye ek olarak D2 lenfadenektomi yapılmalıdır ve en az 15 lenf nodu çıkarılmalıdır ^{62,63}.

2.5.3. Perioperatif Kemoterapi

Tümör yükünü azaltarak küratif cerrahi rezeksiyona katkıda bulunması ve operasyon sonrası kemoterapi rejimine yanıtın belirlenmesi gibi nedenlerle lokal ileri ve cerrahi yapılabilir mide ve gastroözofageal bileşke tümörlerinde neoadjuvan tedaviler gündeme gelmektedir. MAGIC çalışmasında o zamana kadar sadece adjuvan olarak kullanılan ECF (epirubisin, sisplatin ve fluorourasil) operasyon öncesi ve sonrası distal özofagus, gastroözofageal bileşke ve gastrik adenokarsinomlu olgularda kullanılmış olup bu olgularda sadece cerrahiye göre 5 yıllık sağkalımda %13 daha fazla iyileşme saptanmıştır ⁶⁴. Aynı grup hastada yapılan FNCLCC/FFCD çalışmasında da sisplatin ve

florourasil ile benzer sonuçlar ortaya çıkmıştır ⁶⁵. V325 çalışmasında ise sisplatin ve florourasile dosetaksel eklenmiş ve sadece CF (sisplatin ve florourasil)'ye göre sağ kalımda daha iyi sonuçlar görülmüştür ⁶⁶. Ancak dosetaksel toksisitesi yeni kemoterapi rejimleri arayışına yol açmıştır.

FLOT4 çalışmasında, dosetakselin özellikle metastatik gastrik ve gastroözofageal bileşke adenokarsinomlarında efektif olması nedeniyle V325 çalışmasına göre daha iyi tolere edilebilen FLOT (florourasil, lökovorin, oksaliplatin ve dosetaksel) rejimi operasyon öncesi ve sonrasında lokal ileri kanser hastalarında denenmiştir ve FLOT'un ECF/ECX rejimlerine göre sağkalımda üstünlük sağladığı kanıtlanmıştır ⁶⁷. Böylece FLOT lokal ileri ve opere edilebilir gastrik ve gastroözofageal adenokarsinomlarda ilk basamak tedavilerden biri olarak kabul edilmektedir.

Bir diğer sık kullanılan kemoterapi rejimi FOLFOX (florourasil, lökovorin, oksaliplatin) diğer rejimlere göre daha az toksisite göstermekte olup özellikle yaşlı ve kemoterapiyi tolere edemeyen hastalarda tercih edilmektedir ^{68,69}.

HER2 pozitif gastrik ve gastroözofageal adenokarsinomlarda kemoterapi ile birlikte trastuzumab kullanılmasının sağkalımı arttırdığı ve bu grup hastalarda trastuzumabın tedaviye eklenmesi gerektiği de kılavuzlarda yer almaktadır ⁷⁰.

2.5.4. Neoadjuvan Kemoradyoterapi

Lokal ileri gastroözofageal bileşke karsinomlarında neoadjuvan kemoradyoterapinin neoadjuvan kemoterapiye karşı üstünlüğü saptanmamış olsa da operasyon öncesi kemoterapi rejimine radyoterapi eklenmesinin, tümör regresyonuna katkıda bulunarak R0 rezeksiyon yapılabilme imkanı verdiği ve sağkalımı arttırdığı ileri sürülmektedir ^{71,72}.

2.6. Mide ve Gastroözofageal Bileşke Adenokarsinomlarında Histolojik Tipler

1965 yılında Lauren, gastrik karsinomların histopatolojik sınıflandırmasının kafa karıştırıcı olduğunu ileri sürerek, gastrik karsinomları, günümüzde de raporlamada hala kullanılan, intestinal tip, diffüz tip ve mikst tip olmak üzere üç gruba ayırmıştır. İntestinal tip karsinomların, genelde sınırları belirgin kitleler oluşturan, sıklıkla glandüler patern

gösteren, çok sayıda mitoz içeren, intestinal kökenli tümörleri andıran daha büyük nükleuslu atipik hücrelerden; diffüz tip karsinomların ise infiltratif, solid ya da tek tek dağılım gösteren daha küçük ve uniform, belirgin mitoz gözlenmeyen hücrelerden oluştuğunu belirtmiştir ⁷³. Taşlı yüzük hücreli karsinom da diffüz tip adenokarsinom sınıfına girmektedir. Hem intestinal hem de diffüz tip morfolojisi gösteren tümörler ise mikst tip adenokarsinom olarak adlandırılmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2019 sınıflamasına göre ise gastrik adenokarsinomlar, morfolojik ve moleküler özellikleri göz önüne alınarak tübüler, papiller, zayıf koheziv, müsinöz ve mikst adenokarsinom olmak üzere beş ana alt tipe ayrılmaktadır. Bunların dışında nadir alt tipler arasında; lenfositik infiltrattan zengin ve bir kısmında EBV pozitifliği, bir kısmında ise mikrosatellit instabilite izlenen “lenfoid stroma içeren gastrik adenokarsinom”, AFP pozitifliği gösteren “hepatoid adenokarsinom ve diğer AFP üreten karsinomlar”, diğer organlarda da olduğu gibi kötü prognoza sahip “mikropapiller adenokarsinom”, oksintik gland adenomundan geliştiği düşünülen “fundik gland tipi gastrik adenokarsinom” ve diğer çok nadir alt tipler yer almaktadır ⁷⁴.

Tablo 2: Mide adenokarsinomu histolojik tipleri ⁷⁴

Lauren (1965)	DSÖ (2019)
İntestinal tip	Tübüler Papiller
Diffüz tip	Zayıf koheziv, taşlı yüzük hücreli Zayıf koheziv, diğer
Mikst tip	Mikst
İntestinal/Diffüz/Belirsiz	Müsinöz
Tanımlanmamış	Diğer; Lenfoid stroma içeren gastrik adenokarsinom

	Hepatoid adenokarsinom ve diğer AFP üreten karsinomlar Mikropapiller adenokarsinom Fundik gland tipi gastrik adenokarsinom
--	---

En sık kullanılan Lauren ve DSÖ sınıflaması yanı sıra farklı sınıflama sistemleri de mevcuttur. Goseki tübüler farklılaşma ve intrasitoplazmik müsin miktarına göre gastrik adenokarsinomları dört gruba ayırmış olup bu sınıflandırmanın nüks ve metastaz öngörülmesi açısından yararlı olduğunu belirtmiştir ⁷⁵. Ming ise Lauren sınıflamasının kısıtlılıklarını aktararak gastrik karsinomları büyüme paternine göre ekspanzil ve infiltratif tip olarak ikiye ayırmıştır ⁷⁶. Nakamura gastrik karsinomları tümör farklılaşmasına göre diferansiye ve andiferansiye olarak sınıflarken JGCA, DSÖ sınıflamasından farklı olarak zayıf koheziv karsinomu kötü diferansiye tübüler adenokarsinomu içine alan solid ve solid olmayan şekilde ayırmış, taşlı yüzük hücreli karsinomu ayrı bir grup olarak sınıflandırmıştır ⁷⁷.

Mide adenokarsinomunun değişken histomorfolojik özellikleri barındırması ve alt tipler arasındaki etyolojik, prognostik ve moleküler farklılıklar tarih boyunca çeşitli sınıflandırma sistemlerinin oluşturulmasına yol açmıştır. Bu sınıflandırmaların birbirine üstünlüğü ve prognoz ile korelasyonu tartışmalı olmakla birlikte DSÖ sınıflandırması morfolojinin de ötesine geçerek ön plana çıkmaktadır. Bunun yanı sıra histopatolojik sınıflandırmaların yerini alacak yeni moleküler sınıflandırma arayışları da devam etmektedir ^{77,78}.

2.7. Mide ve Gastroözofageal Bileşke Tümörlerinde Patolojik Evre

Mide ve gastroözofageal bileşke kanserlerinde Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) sekizinci baskısında yayınlanan TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır. Gastroözofageal bileşkeyi tutan tümörler, tümör merkezi proksimal mideye 2 cm'den daha fazla uzanım gösteriyorsa mide tümörü, iki santimetreden daha az uzanım gösteriyorsa gastroözofageal bileşke tümörü olarak değerlendirilmektedir. Gastroözofageal bileşke tümörleri özofagus kanseri gibi evrenmektedir.

Tablo 3: AJCC 8. baskı mide kanseri evrelemesi ⁷⁹

Primer Tümör (pT) Evresi
pT0: Primer tümör kanıtı yok
pTis: Karsinoma in situ: lamina propria invazyonu olmayan intraepitelyal tümör, yüksek dereceli displazi
pT1: Tümör lamina propria, muskularis mukoza ya da submukozayı invaze ediyor ___ pT1a: Tümör lamina propria ya da muskularis mukoza invaze ediyor ___ pT1b: Tümör submukozayı invaze ediyor
pT2: Tümör muskularis propriayı invaze ediyor
pT3: Tümör visseral periton ya da komşu yapılara invazyon olmadan subserozal bağ dokuyu invaze ediyor
pT4: Tümör seroza (visseral periton) ya da komşu yapıları invaze ediyor ___ pT4a: Tümör serozayı (visseral periton) invaze ediyor ___ pT4b: Tümör komşu yapıları ya da organları invaze ediyor
Bölgesel Lenf Nodu (pN) Evresi
pNX: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
pN0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok
pN1: Bir ya da iki bölgesel lenf nodunda metastaz var
pN2: 3-6 bölgesel lenf nodunda metastaz var
pN3: 7 ve daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz var ___ pN3a: 7-15 bölgesel lenf nodunda metastaz var ___ pN3b: 16 ve daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz var
Uzak Metastaz (pM) Evresi
pM0: Uzak metastaz yok
pM1: Uzak metastaz var

Tablo 4: AJCC 8. baskı özofagus kanseri evrelemesi ⁷⁹

Primer Tümör (pT) Evresi
pT0: Primer tümör kanıtı yok
pTis: Yüksek dereceli displazi
pT1: Tümör lamina propria, muskularis mukoza ya da submukozayı invaze ediyor ____pT1a: Tümör lamina propria ya da muskularis mukoza invaze ediyor ____pT1b: Tümör submukozayı invaze ediyor
pT2: Tümör muskularis propriayı invaze ediyor
pT3: Tümör adventisyayı invaze ediyor
pT4: Tümör komşu yapıları invaze ediyor ____ pT4a: Tümör plevra, perikardium, azigos veni, diafragma ya da peritonu invaze ediyor ____ pT4b: Tümör aorta, vertebra ya da hava yolu gibi diğer komşu yapıları invaze ediyor
Bölgesel Lenf Nodu (pN) Evresi
pNX: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
pN0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok
pN1: Bir ya da iki bölgesel lenf nodunda metastaz var
pN2: 3-6 bölgesel lenf nodunda metastaz var
pN3: 7 ve daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz var
Uzak Metastaz (pM) Evresi
pM0: Uzak metastaz yok
pM1: Uzak metastaz var

AJCC sekizinci baskısında önceki baskılardan farklı olarak preoperatif tedavinin yaygınlaşması nedeniyle klinik evre (cTNM) ve neoadjuvan tedavi sonrası ypTNM evresi eklenmiştir ⁷⁹.

Mide kanseri için küçük kurvatür ve büyük kurvatür çevresi, sağ ve sol parakardiyal, gastroduodenal lenf nodunu da kapsayan suprapilorik, gastroepiploik lenf nodunu da

kapsayan infrapilorik, sol gastrik, çölyak, ana hepatik arter, hepatoduodenal, splenik arter ve splenik hilus çevresi bölgesel lenf nodu kabul edilmektedir ⁷⁹.

2.8. Tümör Regresyon Derecesi

Neoadjuvan tedavi sonrası, rezeksiyon materyallerinde tümörün regresyon derecesini belirlemek için çeşitli sistemler geliştirilmiştir. Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı'nın (NCCN) mide kanseri kılavuzunda College of American Pathologist'in (CAP) raporlama protokollerinde bulunan tümör regresyon derecelendirilmesinin kullanılması önerilmektedir. Bu derecelendirme sisteminde tümör regresyon yüzdesi hesaba katılmamakla birlikte patoloğlar arasındaki uyumu iyi olarak değerlendirilmektedir ⁸⁰.

Tablo 5: CAP mide protokolü tümör regresyon skoru değerlendirmesi ⁸¹

	Tümör Regresyon Skoru
Vital kanser hücresi yok (tam yanıt)	0
Tek tek ya da nadir küçük gruplar halinde kanser hücreleri var (tama yakın yanıt)	1
Belirgin tümör regresyonu var, ancak tek tek ya da nadir küçük gruplar halinde kanser hücrelerinden daha fazla rezidüel tümör (kısmi yanıt)	2
Tümör regresyonu olmayan yaygın rezidüel kanser (zayıf yanıt ya da yanıt yok)	3

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olguların Belirlenmesi

Çalışmamızda 01.01.2014-01.09.2022 tarihleri arasında, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji veya Radyasyon Onkolojisi Kliniğinde ya da dış merkezde neoadjuvan tedavi almış, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde total gastrektomi ya da distal subtotal gastrektomi operasyonu yapılmış ve Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında gastrik ya da gastroözofageal bileşke adenokarsinomu tanısı almış tüm olgular Hastane Bilgi Yönetimi Sistemi (HBYS) üzerinden retrospektif olarak taranmıştır.

Çalışma kriterlerine uyan 122 hastaya ait arşivimizden çıkarılan H&E boyalı lamalar iki patolog (BP, SBE) tarafından değerlendirilmiş olup hastaya iade edildiği için parafin blok ve H&E boyalı lamaları arşivimizde bulunmayan olgular yanı sıra doku takibi/fiksasyon artefaktı nedeniyle optimal değerlendirme yapılamayan, nöroendokrin farklılaşma gösteren, adenokarsinoma eşlik eden nöroendokrin tümörü bulunan, tümör komşuluğunda ve çevre mide mukozasında yaygın atrofi ve intestinal metaplazi içeren olgular çalışma dışı bırakılmıştır. Bu kriterlere uygun toplam 83 olgu çalışmaya dahil edilmiştir.

Bu çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2023/01-05 no'lu karar ile 04.01.2023 tarihinde onay alınmıştır. Hastalara ait kişisel bilgilerin gizli kalması koşulu ile hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden verilerin kullanımı için Dokuz Eylül Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Başhekimliğinden izin alınmıştır.

3.2. Demografik ve Klinik Verilerin Toplanması

Olgulara ait yaş, cinsiyet, operasyon türü, operasyon tarihi, sağkalım ve ölüm tarihi verilerine Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) üzerinden ulaşılmıştır. Hastalara uygulanan neoadjuvan ve adjuvan tedavi tipi, kemoterapi rejimi ve kür sayısı, radyoterapi dozu ve fraksiyon sayısı, nüks varlığı, nükse kadar geçen süre, metastaz varlığı ve son izlem durumu Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji ve Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı hasta dosyalarından elde edilmiştir.

3.3. Histopatolojik Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen olgulara ait total gastrektomi ve distal subtotal gastrektomi materyalleri CAP kılavuzları esas alınarak raporlanmıştır. Değerlendirilen histopatolojik parametreler aşağıdaki gibidir.

1. Tümör yerleşimi: Gastroözofageal bileşke tutulumu olan olgular, tümör merkezi proksimal mideye iki santimetreden daha fazla uzanım gösteriyorsa kardiya tümörü, iki santimetreden daha az uzanım gösteriyorsa gastroözofageal bileşke tümörü olarak kabul edilmiştir. Tümör lokalizasyonu gastroözofageal bileşke, kardiya ve kardiya dışı mide (korpus, antrum ve pilor) olmak üzere üç grupta sınıflandırılmıştır. Neoadjuvan tedaviden tam ve tama yakın yanıt alınan tümörlerde klinik veriler ve makroskopik inceleme ile mikroskopik olarak ülserasyon, fibrozis, mononükleer hücre infiltrasyonu, asellüler münin gibi tümör yatağını temsil eden bulgular korele edilerek lokalizasyon belirlenmiştir.

2. Tümör çapı: Tümörün en büyük çapı esas alınmış olup neoadjuvan tedaviden tam yanıt alınan tümörlerde boyut değerlendirilememiştir.

3. Tümör tipi: Lauren sınıflamasına göre intestinal/diffüz/mikst tip olarak değerlendirilmiştir. Rezeksiyon materyalinde intestinal tip adenokarsinom izlenen, ancak operasyon ve neoadjuvan tedavi öncesi biyopsi materyalinde diffüz tip adenokarsinom tanısı almış vakalar, tümör regresyonu da göz önüne alınarak mikst tip adenokarsinom olarak kabul edilmiştir. Ayrıca neoadjuvan tedaviye tam yanıt alınmış vakalarda, vital tümör hücresi saptanmadığı için operasyon ve neoadjuvan tedavi öncesi alınan biyopsi materyalindeki tümör tipi esas alınmıştır. Taşlı yüzük hücreli karsinom komponenti, kötü prognoz gösterdiği bilindiği için, ayrı olarak belirtilmiştir.

4. Tümör derecesi: %95'ten daha fazla gland oluşturan tümörler G1, %50 ve %95 arasında gland oluşturan tümörler G2, %50'den daha az gland oluşturan tümörler G3 olarak kabul edilmiştir. Taşlı yüzük hücreli komponenti baskın olanlar G3 olarak derecelendirilmiştir.

5. Lenfovasküler invazyon: Var/yok olarak değerlendirilmiştir.

6. Perinöral invazyon: Var/yok olarak değerlendirilmiştir.

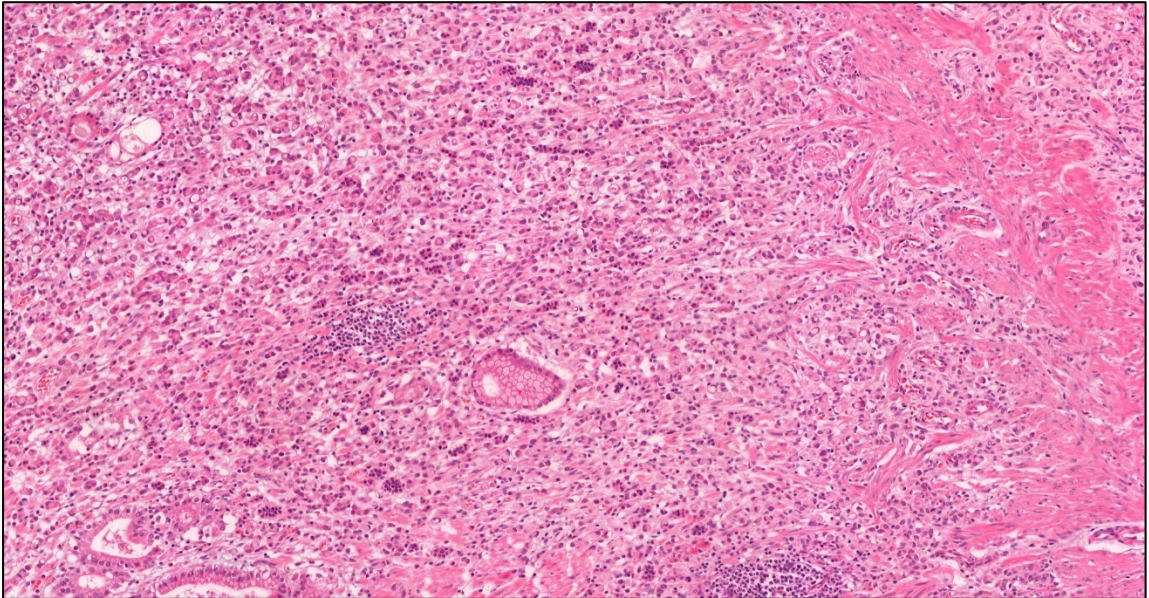
7. Tümörün neoadjuvan tedaviye yanıtı: Tümör regresyon skoru CAP kılavuzu esas alınarak Tablo 5’te belirtildiği gibi 0, 1, 2 ve 3 olarak değerlendirilmiştir.

8. ypTN: En son yayınlanan AJCC sekizinci baskıya göre evreleme yapılmıştır.

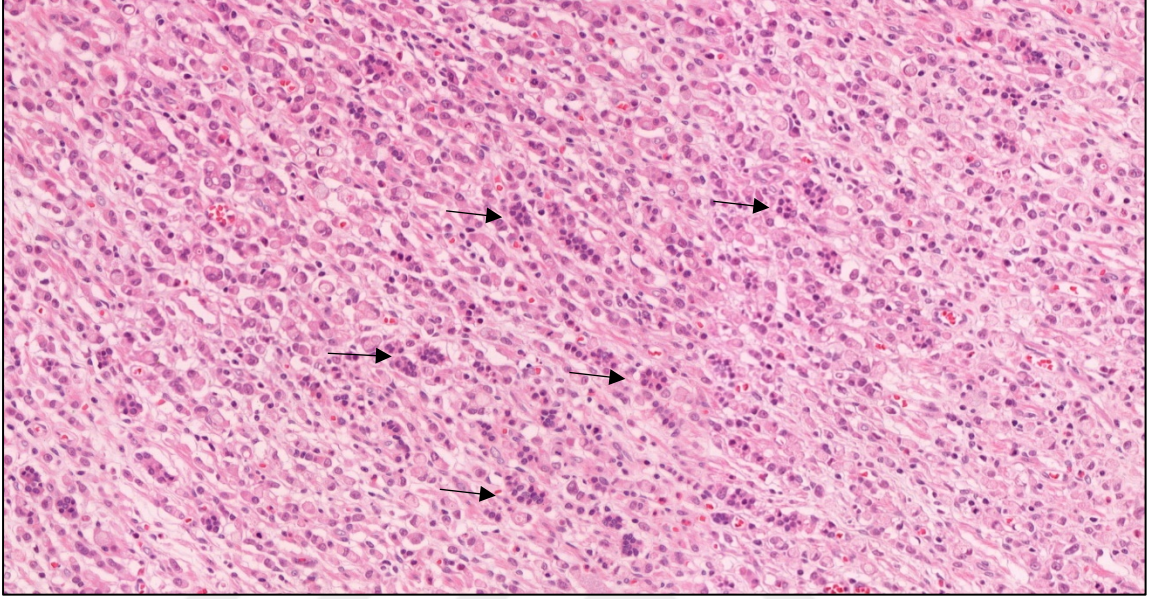
9. Tümör depoziti: Var/yok olarak değerlendirilmiştir.

10. İntestinal metaplazi ve atrofi: Olgulara ait H&E boyalı lamalar yeniden incelenmiş olup tümör yatağı komşuluğunda ve normal mukoza olarak örneklenen gastrik mukozal dokularda intestinal metaplazi ve atrofi varlığı değerlendirilmiştir. Değerlendirmede Sydney sistemi kullanılmış olup şiddetli intestinal metaplazi ve atrofi görülen vakalar çalışmadan çıkarıldığı için olgular 0 (yok), 1 (hafif) ve 2 (orta) olarak sınıflandırılmıştır.

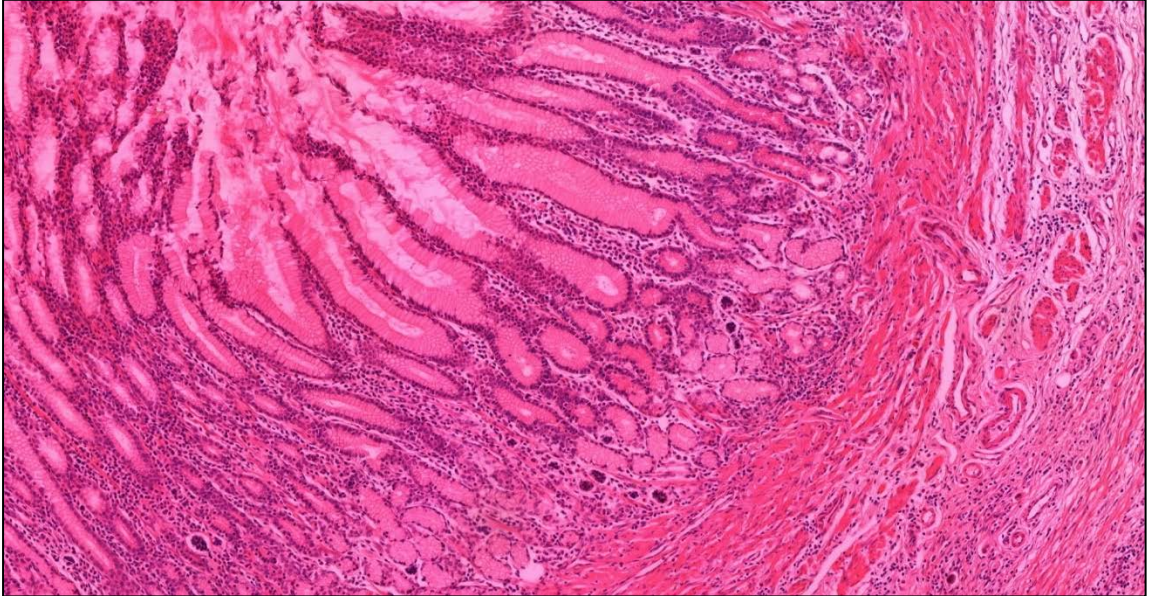
11. Nöroendokrin hücre hiperplazisi: Olgulara ait H&E boyalı lamalarda tümör yatağında ve tümör komşuluğundaki mukozada nöroendokrin hücre hiperplazisi (Şekil 1-3) yok, kuşkulu ve var olarak değerlendirilmiştir.



Şekil 1: Mukozada muskularis mukozayı aşmayan, tümör ile iç içe geçmiş çok sayıda nöroendokrin hücre kümesi, H&E x10



Şekil 2: Tümör ile iç içe geçmiş çok sayıda nöroendokrin hücre kümesi, H&E x20



Şekil 3: Tümör üstündeki, glandüler atrofi izlenmeyen mukozada nöroendokrin hücre kümeleri, H&E x10

3.4. İmmünohistokimyasal Boyama

Çalışmaya dahil edilen 83 olguya ait H&E boyalı lamlar ışık mikroskopunda iki patolog (BP, SBE) tarafından tümör yatağı ve tümör komşuluğundaki mukozada nöroendokrin hücre varlığı açısından değerlendirilmiş olup her vakadan yeterli mukoza dokusu bulunan, intestinal metaplazi ve atrofi içermeyen, immünohistokimyasal inceleme için optimal özellikte birer adet parafin blok seçilmiştir. Seçilen bloklardan Sakura® Accu-Cut SRM marka mikrotom kullanılarak lizinli lamlara alınan 3 mikron kalınlığındaki kesitler deparafinizasyon işlemi için 72°C’de 60 dakika bekletildikten sonra Ventana Benchmark Ultra cihazında “Cell Conditioning 1 (CC1)” solüsyonu uygulanarak 64 dakikada dokulardan antijen açığa çıkarımı gerçekleştirilmiştir. Daha sonra Anti-Kromogranin A (LK2H10) primer antikoru damlatılarak 37°C’de 56 dakika bekletilmiştir. Boyama streptavidin-biotin yöntemi ile yapılmış ve kromojen olarak Diaminobenzidin Tetrahidroklorid (DAB) kullanılmıştır. Zemin boyaması için hematoksilen ile mavileştirme çözeltisi ardından entellan uygulanarak lamlar kapatılmıştır.

Çalışmanın immunohistokimyasal inceleme için gereken bütçesi, Dokuz Eylül Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Destek Fonu’ndan karşılanmıştır (Proje no: TTU-2023-3186).

3.5. Kromogranin A İmmünohistokimyası Değerlendirilmesi

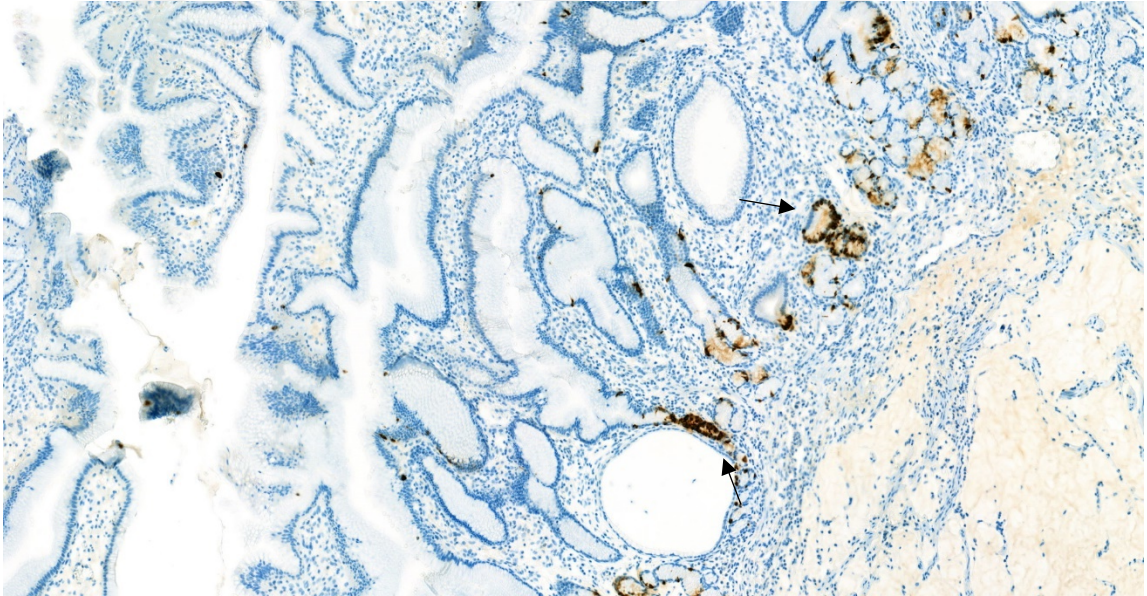
Kromogranin A, nöroendokrin hücrelerin sekretuar granüllerinde bulunan, asidik glikoproteinlerden oluşan granin ailesinin ana üyelerinden biridir⁸². Midede çoğu ECL ve gastrin salgılayan hücre kromogranin A antikoru ile immünreaktivite göstermektedir⁸³. Bu nedenle kromogranin A immünohistokimyası nöroendokrin neoplaziler yanı sıra pratikte nöroendokrin hücre hiperplazisini göstermekte sıklıkla kullanılmaktadır.

Kromogranin A immünohistokimyası uygulanan lamlarda, tümör yatağı ve tümör komşuluğundaki mukozada nöroendokrin hücre hiperplazisi varlığı, türü ve derecesine bakılmıştır. Glandlarda birbiriyle devamlılık gösteren 5 ya da daha fazla kromogranin boyanması gösteren nöroendokrin hücrelerin bulunması lineer (Şekil 4); kromogranin boyanması gösteren nöroendokrin hücrelerin 150 µm’den daha küçük kümeler oluşturması mikronodüler türde nöroendokrin hücre hiperplazisi kabul edilmiştir.

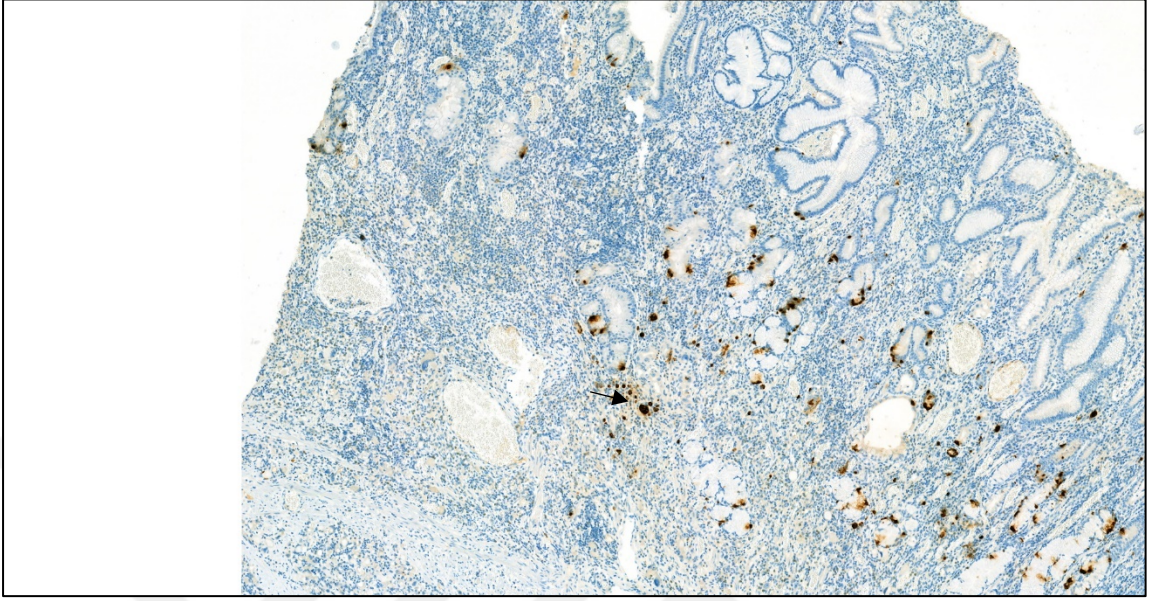
Nöroendokrin hücre hiperplazi yoğunluğu 0, 1, 2 ve 3 olarak skorlanmıştır (Tablo 6) (Şekil 5-12).

Tablo 6: Kromogranin A immünohistokimyasında nöroendokrin hücre hiperplazisi skorlaması

Nöroendokrin Hücre Hiperplazisi	Skor
Yok	0
1-2 odak	1
2 odaktan daha fazla, ancak yaygın değil	2
Yaygın	3



Şekil 4: Tümör yatağında reperatif mukozada lineer NHH (skor 1), Kromogranin A İHK x5



Şekil 5: Tümör yatağında mikronodüler NHH (skor 1), Kromogranin A İHK x5

3.6. İstatiksel Analiz

Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak sunuldu. Sürekli değişkenler normal dağılım varlığına göre ortalama±standart sapma (SS) ya da ortanca (25.-75. persentil) olarak sunuldu. Normal dağılım varlığına histogramlar, Q-Q grafiği ve Shapiro-Wilk testine göre karar verildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi ya da Fisher'in kesin testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında ise normal dağılım varlığına göre iki grup varsa Student's T-testi ya da Mann-Whitney U testi; üç grup varsa tek yönlü ANOVA testi ya da Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Mortalite ve nüks varlığını etkileyen faktörler için tek değişkenli Cox regresyon analizi yapıldı ve bir grup referans olarak alındı. Risk ölçütü olarak hazard ratio (HR) ve %95 güven aralığı hesaplandı. Sağkalım ve hastalıksız sağkalım için Kaplan-Meier sağkalım eğrileri oluşturuldu. Grupların ortalama sağkalım ve hastalıksız sağkalım süreleri hesaplandı ve log-rank testi ile karşılaştırıldı. İki yönlü p değerinin <0.05 olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Analizler ve görselleştirmeler için R versiyon 4.3.1 (A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.R-project.org/>) kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Veriler ve Klinikopatolojik Özellikler

Çalışmaya dahil edilen 83 hastanın 57'si (%68,7) erkek, 26'sı (%31,3) kadındı. Hastaların tanı anındaki yaşları 28-85 arasında değişmekte olup yaş ortalaması $60,4 \pm 10,3$ 'tü. Neoadjuvan tedavi sonrası hastaların 73'üne (%88) total gastrektomi, 10'una (%12) distal subtotal gastrektomi uygulanmıştı.

Neoadjuvan tedaviye tam yanıt alınan 5 olgu ve makroskobik olarak belirgin tümör izlenmeyen 3 olguda tümör boyutu verilememiş olup bunların dışında kalan 75 hastada median tümör çapı 4 cm (3-7 cm; ortalama $5,02 \pm 2,67$) idi. Tümörlerin 18'i (%22) gastroözofageal bileşke, 18'i (%22) kardiya, 46'sı (%56,1) ise kardiya dışı (korpus, fundus, antrum, pilor) yerleşimliydi.

3 olguda tümör izlenmediği ve neoadjuvan tedavi öncesi biyopsilerine ulaşamadığı için tümör tipi belirtilemedi. Hastaların 43'ünde (%55,1) intestinal tip, 18'inde (%23,1) diffüz tip ve 17'sinde (%21,8) ise mikst tip adenokarsinom izlenmişti. 2 olgu ise EBV ilişkili lenfoid stroma içeren gastrik adenokarsinom tanısı almıştı. 80 olgunun 27'sinde (%33,8) değişken oranlarda taşlı yüzük hücreli karsinom komponenti görüldü.

Neoadjuvan tedaviye tam ve tama yakın yanıt veren tümörlerde optimal değerlendirme yapılamadığı için, tümör derecesi 75 olguda verilebildi. Bunların 17'si (%22,7) derece 1, 24'ü (%32) derece 2 ve 34'ü (%45,3) derece 3'tü.

Olguların 36'sında (%43,4) lenfovasküler invazyon, 42'sinde (%50,6) ise perinöral invazyon saptandı.

Tümör regresyon derecesi hastaların 5'inde (%6,02) skor 0, 7'sinde (%8,43) skor 1, 17'sinde (%20,5) skor 2 ve 54'ünde (%65,1) skor 3'tü.

Tümör evresi hastaların 5'inde (%6,02) ypT0, 3'ünde (%3,61) ypT1b, 11'inde (%13,3) ypT2, 35'inde (%42,2) ypT3 ve 29'unda (%34,9) ypT4a/b idi. Tümör evresi ypT4a/b olan 29 hastanın 6'sında evre ypT4b olarak belirlenmiş olup bu tümörlerin 3'ü pankreasa, 2'si dalağa ve 1'i ise kolona invazeydi.

Hastaların 54'ünde (%65,1) lenf nodu metastazı bulunmakta olup 29'u (%34,0) ypN0, 16'sı (%19,3) ypN1, 10'u (%12) ypN2 ve 28'i (%33,7) ypN3(a/b) olarak sınıflandı. Mide tümörlerinin 13'ünde ise N evresi ypN3b idi. Hastaların 10'unda ise tümör depoziti vardı.

Olguların aldığı neoadjuvan ve adjuvan tedavi verileri Tablo 7'de gösterilmektedir. Takip ve tedavileri dış merkezde yapıldığı için 7 hastanın neoadjuvan tedavi rejimi bilgisine, 9 hastanın ise adjuvan tedavi bilgisine ulaşılamadı. Sadece 3 hasta neoadjuvan radyoterapi almıştı.

Tablo 7: Olguların neoadjuvan ve adjuvan tedavi verileri

	N
Neoadjuvan tedavi türü	76
KT	73 (%96,1)
KT ve RT	3 (%3,95)
Neoadjuvan KT rejimi	76
ECF	6 (%7,89)
mDG+sisplatin	11 (%14,5)
DCF	4 (%5,26)
FOLFOX	10 (%13,2)
FLOT	41 (%53,9)
Diğer *	4 (%5,26)
Neoadjuvan KT kür sayısı	76
3	3 (%3,95)
4	56 (%73,7)
5	3 (%3,95)
6	14 (%18,4)
Adjuvan tedavi türü	74
Yok	8 (%10,8)
KT	31 (%41,9)
KT+RT	35 (%47,3)

Adjuvan KT rejimi		74
KT almamış	8 (%10,8)	
ECF	3 (%4,05)	
mDG+sisplatin	9 (%12,2)	
DCF	1 (%1,35)	
FOLFOX	11 (%14,9)	
FLOT	33 (%44,6)	
mDG	3 (%4,05)	
Diğer **	6 (%8,11)	
Adjuvan KT kür sayısı		73
KT almamış	8 (%11,0)	
1	3 (%4,11)	
2	5 (%6,85)	
3	9 (%12,3)	
4	45 (%61,6)	
5	1 (%1,37)	
8	1 (%1,37)	
12	1 (%1,37)	
Adjuvan RT dozu		67
RT almamış	39 (%58,2)	
45 Gy	25 (%37,3)	
54 Gy	1 (%1,49)	
50.4 Gy	2 (%2,99)	
Adjuvan RT fraksiyon sayısı		71
RT almamış	39 (%54,9)	
25 frx	29 (%40,8)	
28 frx	2 (%2,82)	
30 frx	1 (%1,41)	

*EOX, karboplatin+raltirekset, mDG+karboplatin, CAPOX

**EOX, karboplatin+raltirekset, dosetaksel, CAPOX, FOLFIRI, kapesitabin

Nüks açısından olguların 75'inde izlem verilerine ulaşılabilmiş olup bu hastaların 39'unda (%52) operasyon sonrası nüks saptandı. Bu hastalarda operasyon sonrası nükse kadar geçen median süre 9,4 (4,75-17,3; 13,62 ± 14,99) aydı.

Metastaz açısından olguların 78'inin takip verilerine ulaşılmış olup bu hastaların 45'inde (%57,7) tanı anında ya da operasyon sonrası uzak metastaz görüldü. En sık periton metastazı (n=26, %33,3) gözlenmiş olup bunu sırasıyla karaciğer (n=12, %15,4), akciğer (n=8, %10,3) ve kemik (n=6, %7,7) izlemekteydi. Diğer metastaz görülen yerler arasında pankreas (n=2, %2,6), over (n=1, %1,3), beyin (n=1, %1,3) ve plevra (n=1, %1,3) yer almaktaydı.

Hastaların 52'si (%62,7) hayatını kaybetmiş olup ölen hastalarda median genel sağkalım (OS) süresi 18 (9,25-28; 20,92 ± 16,04) aydı.

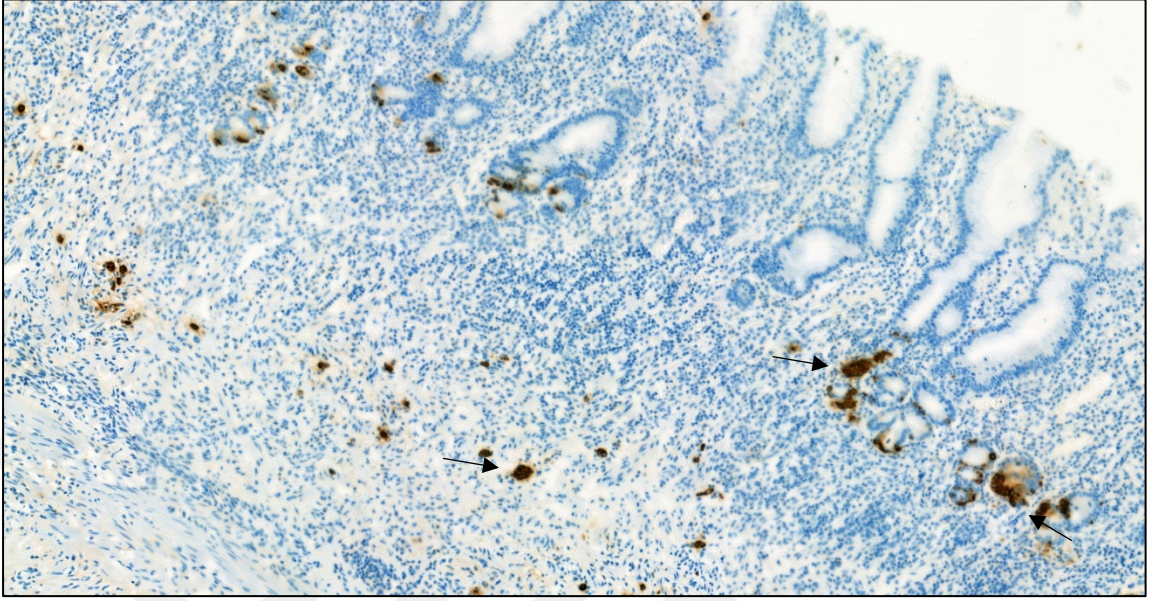
4.2. Tümör Yatağı ya da Komşuluğunda Nöroendokrin Hücre Hiperplazisi ve Klinikopatolojik Parametreler ile İlişkisi

H&E boyalı kesitlerde, olguların 69'unda (%83,1) nöroendokrin hücre hiperplazisi (NHH) görülmedi. Dokuz olguda (%10,8) NHH H&E kesitlerde ayırt edilebilmekte iken 5 (%6,02) olguda kuşkulu olarak değerlendirilmişti.

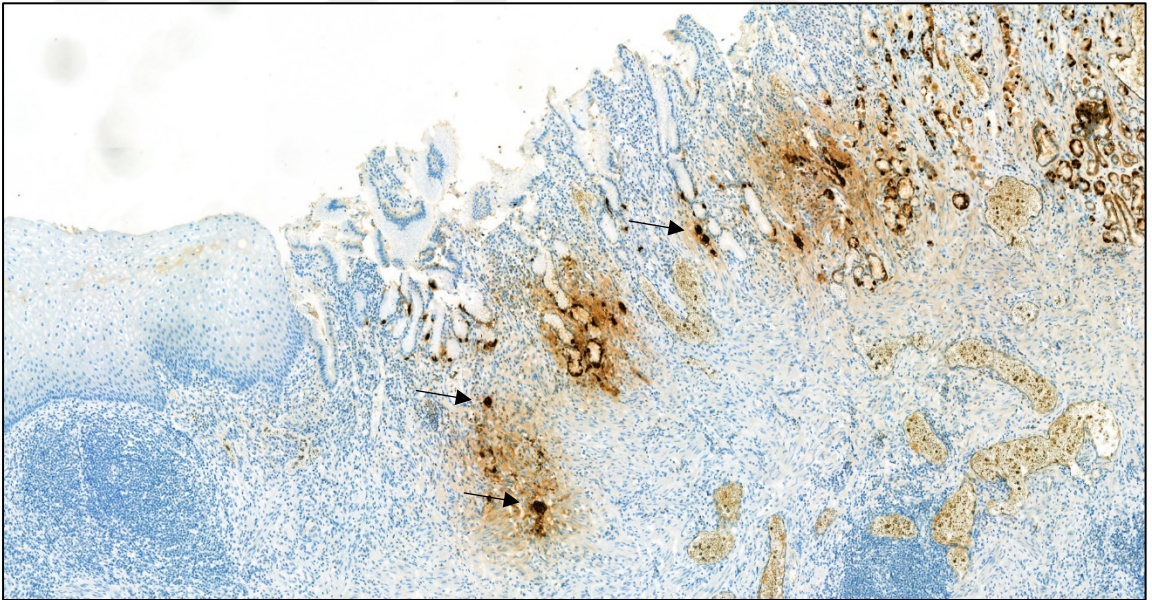
Kromogranin A ile değerlendirmede olguların 46'sında (%55,4) nöroendokrin hücre hiperplazisi saptanmış olup bu olguların 27'si (%58,69) tümör yatağında, 14'ü (%30,43) tümör komşuluğundaki mukozada, 5'i (%10,9) ise hem tümör yatağı hem de tümör komşuluğundaki mukozada görülmüştü. Ayrıca olguların 19'unda (%41,3) mikronodüler, 12'sinde (%26,1) lineer, 15'inde (%32,6) ise hem mikronodüler hem lineer türde NHH saptandı (Şekil 6-12). Tablo 8'de NHH yoğunluğunun hastalardaki dağılımı görülmektedir.

Tablo 8: Nöroendokrin hücre hiperplazisi skorlamasına ait veriler

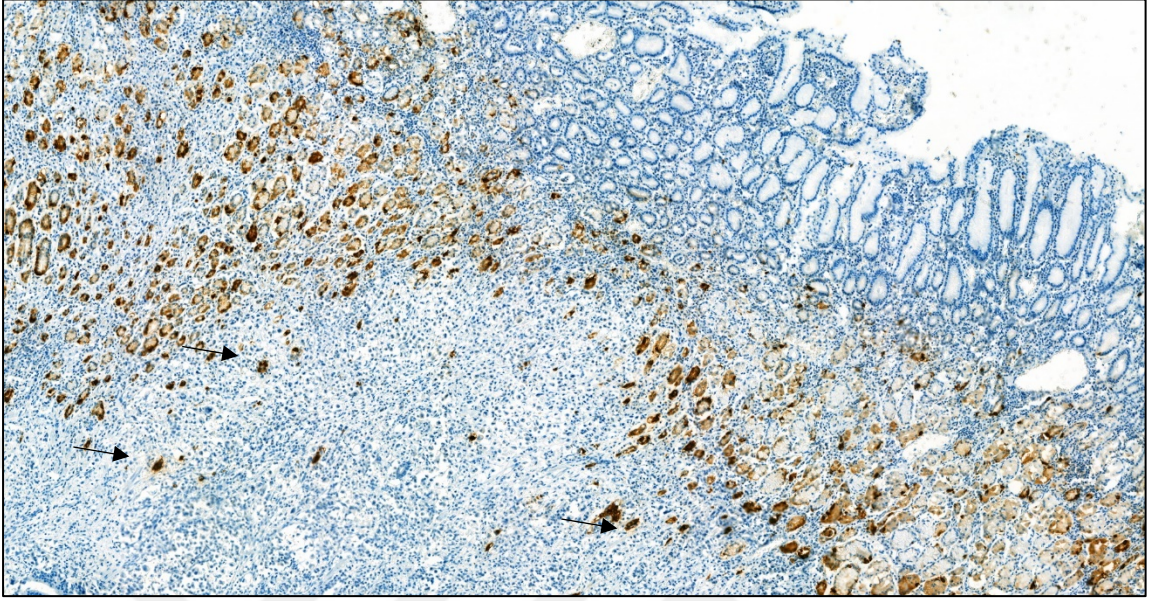
Nöroendokrin hücre hiperplazisi yoğunluğu	N: 83
0 (yok)	37 (%44,6)
1 (hafif)	23 (%27,7)
2 (orta)	13 (%15,7)
3 (yaygın)	10 (%12,0)



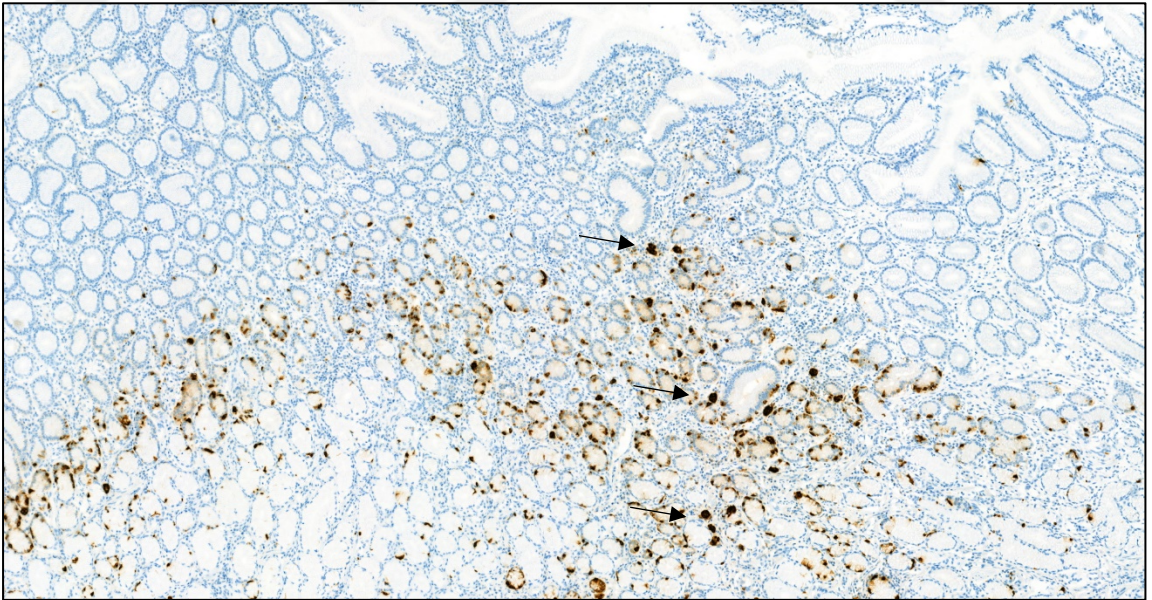
Şekil 6: Tümör yatağında glandüler kaybın izlendiği mukozada mikronodüler ve lineer NHH (skor 1), Kromogranin A İHK x8



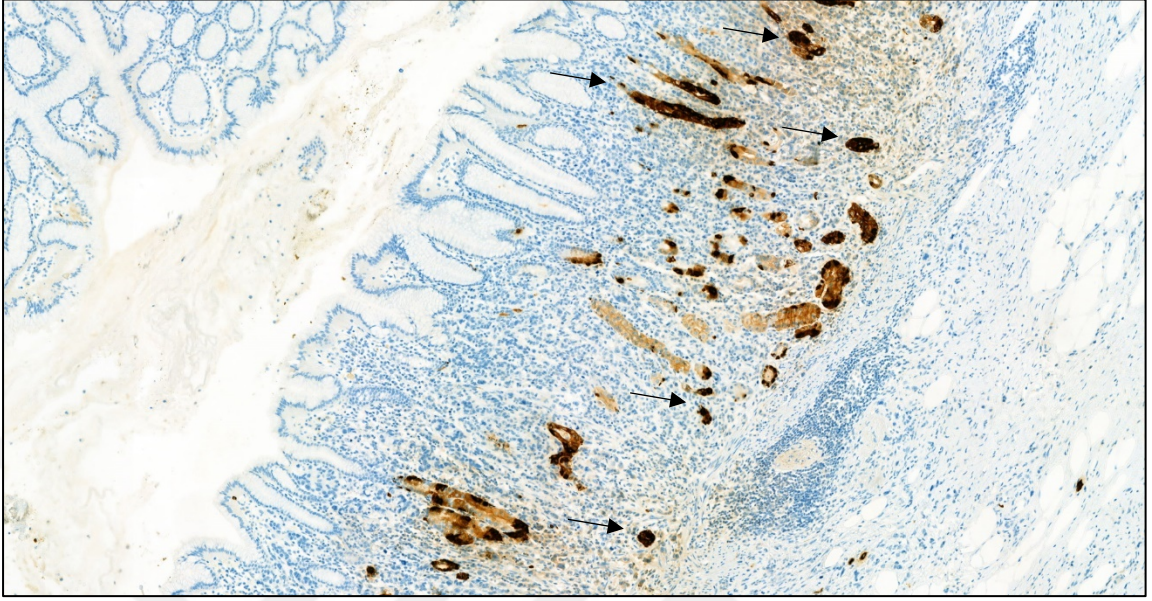
Şekil 7: Gastroözofageal bileşkede tümör yatağında glandüler kaybın izlendiği mukozada mikronodüler NHH (skor 2), Kromogranin A İHK x5



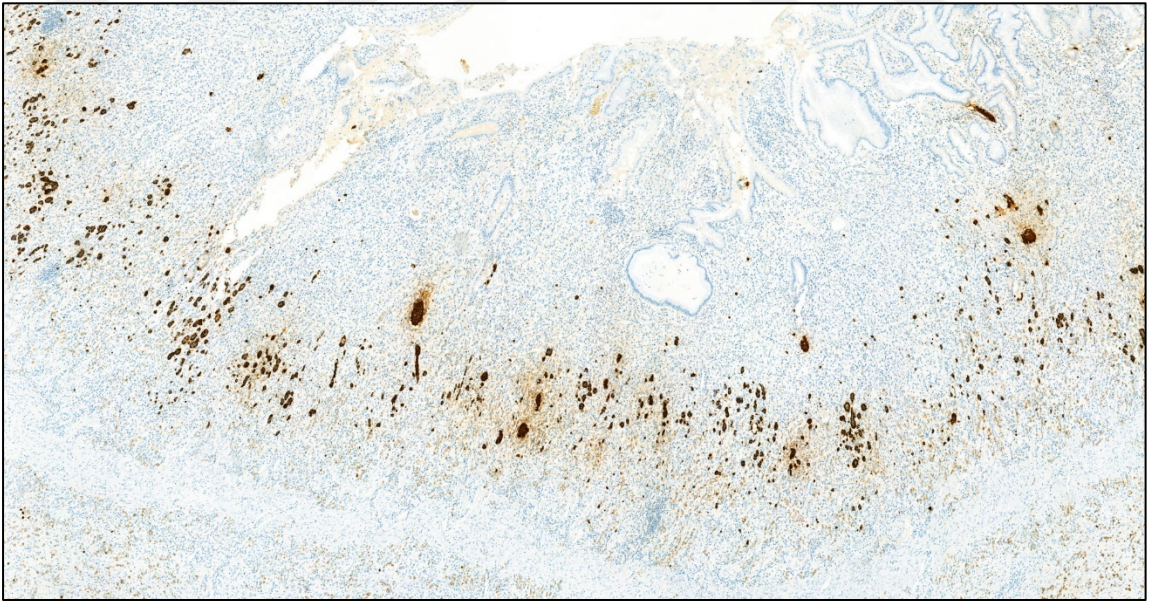
Şekil 8: Tümör yatağında tümör ile infiltrate mukozada mikronodüler NHH (skor 2), Kromogranin A İHK x5



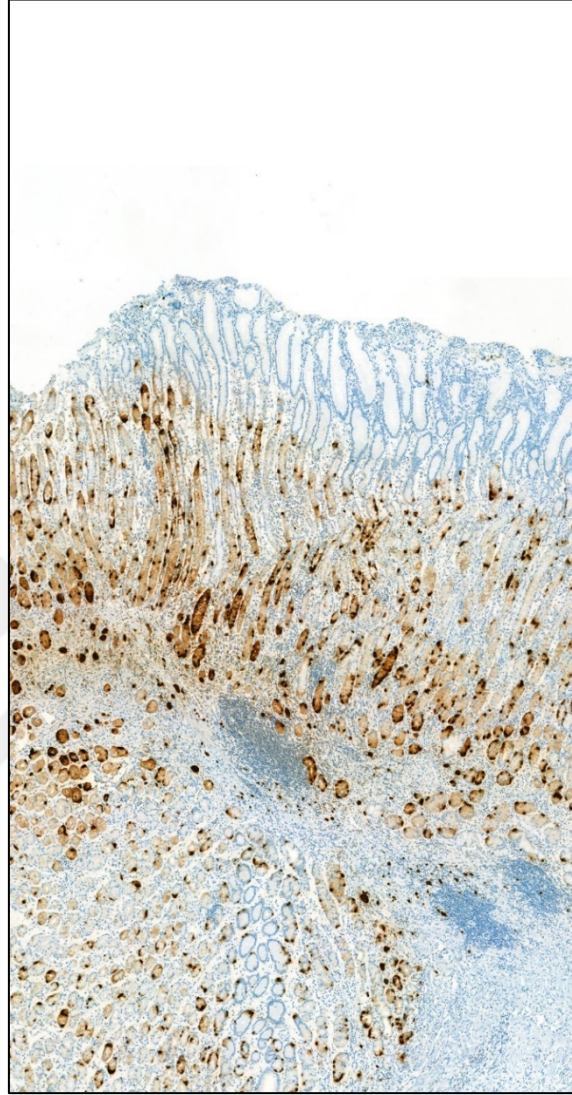
Şekil 9: Tümör komşuluğunda normal mukozada mikronodüler NHH (skor 2), Kromogranin A İHK x5



Şekil 10: Tümör yatağında mikronodüler ve lineer NHH (skor 3), Kromogranin A İHK x5



Şekil 11: Tümör yatağında tümör ile iç içe geçmiş, derin lamina propriaya lokalize mikronodüler NHH (skor 3), Kromogranin A İHK x2



Şekil 12: Tümör bitişiği normal mukozada mikronodüler ve lineer NHH (skor 3), Kromogranin A İHK x4

Tümör yatağı ya da komşuluğundaki mukozada olguların 60'ında (%72,3) intestinal metaplazi görülmedi. 65'inde (%78,3) de kronik atrofik gastrit saptanmadı. Hafif düzeyde (derece 1) intestinal metaplazi ve atrofi görülen hasta sayısı sırasıyla 11 (%13,3) ve 11 (%13,3), orta düzeyde (derece 2) intestinal metaplazi ve atrofi görülen hasta sayısı ise sırasıyla 12 (%14,5) ve 7 (%8,43) idi. NHH varlığı ile intestinal metaplazi ($p=0,683$) ve atrofi varlığı/derecesi arasında ($p=0,414$) istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 9).

Tablo 9: Nöroendokrin hücre hiperplazisi varlığı ile intestinal metaplazi ve atrofi varlığı/derecesi arasındaki ilişki

Nöroendokrin hücre hiperplazisi	Yok (N=37)	Var (N=46)	p	N
İntestinal metaplazi				
0-Yok	25 (%67,6)	35 (%76,1)	0,683	83
1-Hafif	6 (%16,2)	5 (%10,9)		
2-Orta	6 (%16,2)	6 (%13,0)		
Atrofi				
0-Yok	27 (%73,0)	38 (%82,6)	0,414	83
1-Hafif	7 (%18,9)	4 (%8,70)		
2-Orta	3 (%8,11)	4 (%8,70)		

İlginç olarak; NHH varlığı ve ypT evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0,015$); NHH olan grubun %47,8'i ypT4a/b iken, NHH olmayan grupta ypT4a/b sıklığı %18,9'du (Tablo 10). Ancak NHH yoğunluğu ve ypT evresi ilişkisi açısından NHH belirgin olan (skor 2-3) ve olmayan (skor 0-1) olgular karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,058$).

Tablo 10: Nöroendokrin hücre hiperplazisi varlığı ve ypT evresi arasındaki ilişki

Nöroendokrin hücre hiperplazisi	Yok (N=37)	Var (N=46)	p	N
ypT evresi				
ypT0	4 (%10,8)	1 (%2,17)	0,015	83
ypT1b	1 (%2,70)	2 (%4,35)		
ypT2	4 (%10,8)	7 (%15,2)		
ypT3	21 (%56,8)	14 (%30,4)		
ypT4a/b	7 (%18,9)	22 (%47,8)		

NHH olan ve olmayan olgular arasında yaş, cinsiyet, tümör yerleşimi, tümör tipi, tümör derecesi, tümör regresyon derecesi, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, ypN evresi, lenf nodu metastazı, neoadjuvan kemoterapi rejimi, nüks ve sağkalım parametrelerinde anlamlı istatistiksel farklılık yoktu (Tablo 11).

Tablo 11: Nöroendokrin hücre hiperplazisi varlığı ve diğer klinikopatolojik veriler ile ilişkisi

Nöroendokrin Hücre Hiperplazisi	Yok (N=37)	Var (N=46)	p	N
Yaş (ortalama)	60,3 (±10,5)	60,4 (±10,3)	0,969	83
Cinsiyet				
Erkek	28 (%75,7)	29 (%63,0)	0,320	83
Kadın	9 (%24,3)	17 (%37,0)		
Tümör lokalizasyonu				
Gastroözofageal bileşke	9 (%25,0)	9 (%19,6)	0,616	82
Kardiya	9 (%25,0)	9 (%19,6)		
Kardiya dışı	18 (%50,0)	28 (%60,9)		
Tümör tipi				
İntestinal tip	18 (%54,5)	25 (%55,6)	0,884	78
Diffüz tip	7 (%21,2)	11 (%24,4)		
Mikst tip	8 (%24,2)	9 (%20,0)		
Tümör derecesi			0,795	75
Derece 1	8 (%26,7)	9 (%20,0)		
Derece 2	9 (%30,0)	15 (%33,3)		
Derece 3	13 (%43,3)	21 (%46,7)		
Lenfovasküler invazyon			0,256	83
Yok	24 (%64,9)	23 (%50,0)		
Var	13 (%35,1)	23 (%50,0)		
Perinöral invazyon			0,155	83
Yok	22 (%59,5)	19 (%41,3)		
Var	15 (%40,5)	27 (%58,7)		

Tümör regresyon derecesi			0,363	83
Skor 0	4 (%10,8)	1 (%2,17)		
Skor 1	4 (%10,8)	3 (%6,52)		
Skor 2	7 (%18,9)	10 (%21,7)		
Skor 3	22 (%59,5)	32 (%69,6)		
ypN evresi			0,761	83
N0	13 (%35,1)	16 (%34,8)		
N1	9 (%24,3)	7 (%15,2)		
N2	4 (%10,8)	6 (%13,0)		
N3 (a/b)	11 (%29,7)	17 (%37,0)		
Lenf nodu metastazı			1,000	83
Yok	13 (%35,1)	16 (%34,8)		
Var	24 (%64,9)	30 (%65,2)		
Neoadjuvan KT rejimi			0,737	76
FLOT	18 (%56,2)	23 (%52,3)		
mDG+sisplatin	3 (%9,38)	8 (%18,2)		
FOLFOX	4 (%12,5)	6 (%13,6)		
Diğer	7 (%21,9)	7 (%15,9)		
Nüks varlığı			0,771	75
Yok	16 (%51,6)	20 (%45,5)		
Var	15 (%48,4)	24 (%54,5)		
Uzak metastaz varlığı			0,683	78
Yok	13 (%38,2)	20 (%45,5)		
Var	21 (%61,8)	24 (%54,5)		

4.3. Klinikopatolojik Parametrelerin Birbirleri ile İlişkisi

Kadınlarda erkeklere göre diffüz tip adenokarsinom ($p=0,020$) ve periton metastazı ($p=0,019$) daha sık izlenmekteydi.

Diffüz tip adenokarsinom, intestinal tip adenokarsinoma göre daha genç yaşta görülmekteydi ($p= 0,001$) ve %66,7'si ypT4a/b evresine sahipti ($p=0,042$) (Tablo 12). Tümör tipleri arasında tümör regresyon derecesi, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon ve lenf nodu metastazı açısından istatistiksel fark saptanmadı.

Tablo 12: Tümör tiplerinin diğer klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi

	İntestinal tip (N= 43)	Diffüz tip (N=18)	Mikst tip (N=17)	P
Yaş (ortalama)	63,4 (±8,82)	52,5 (±12,3)	61,1 (8,39)	0,001
Cinsiyet				0,020
Erkek	30 (%69,8)	8 (%44,4)	15 (%88,2)	
Kadın	13 (%30,2)	10 (%55,6)	2 (%11,8)	
Tümör lokalizasyonu				
Gastroözofageal bileşke	12 (%27,9)	1 (%5,56)	4 (%23,5)	0,294
Kardiya	11 (%25,6)	4 (%22,2)	3 (%17,6)	
Kardiya dışı	20 (%46,5)	13 (%72,2)	10 (%58,8)	
Tümör çapı (ortalama)	4,65 (±2,34)	5,81 (±2,86)	5,05 (±3,12)	0,335
Lenfovasküler invazyon				
Yok	29 (%67,4)	8 (%44,4)	7 (%41,2)	0,092
Var	14 (%32,6)	10 (55,6%)	10 (%58,8)	
Perinöral invazyon				
Yok	25 (%58,1)	5 (%27,8)	8 (%47,1)	0,095
Var	18 (%41,9)	13 (%72,2)	9 (%52,9)	
Tümör regresyon derecesi				
Skor 0	3 (%6,98)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	0,565
Skor 1	3 (%6,98)	3 (%16,7)	0 (%0,00)	
Skor 2	10 (%23,3)	3 (%16,7)	4 (%23,5)	
Skor 3	27 (%62,8)	12 (%66,7)	13 (%76,5)	
ypT evresi				
ypT0	3 (%6,98)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	0,042
ypT1b	1 (%2,33)	0 (%0,00)	1 (%5,88)	
ypT2	9 (%20,9)	1 (%5,56)	1 (%5,88)	
ypT3	21 (%48,8)	5 (%27,8)	8 (%47,1)	
ypT4a/b	9 (%20,9)	12 (%66,7)	7 (%41,2)	
ypN evresi				
N0	18 (%41,9)	3 (%16,7)	4 (%23,5)	0,182
N1	10 (%23,3)	3 (%16,7)	3 (%17,6)	
N2	5 (%11,6)	4 (%22,2)	1 (%5,88)	
N3 (a/b)	10 (%23,3)	8 (%44,4)	9 (%52,9)	
Lenf nodu metastazı				
Yok	18 (%41,9)	3 (%16,7)	4 (%23,5)	0,110
Var	25 (%58,1)	15 (%83,3)	13 (%76,5)	
Uzak metastaz varlığı				
Yok	20 (%51,3)	6 (%33,3)	5 (%31,2)	0,262
Var	19 (%48,7)	12 (%66,7)	11 (%68,8)	

FLOT tedavisi uygulanan olgularda, diğer rejimlere göre tümörün neoadjuvan tedaviye daha iyi yanıt verdiği görülmüş olup benzer şekilde bu hastalarda ypT evresi daha düşüktü (sırasıyla p=0,016 ve p=0,040). Nodüler türde NHH, FLOT tedavisi uygulanan olgularda daha sıklıkla (p=0,030) (Tablo 13).

Tablo 13: Neoadjuvan kemoterapi rejiminin diğer klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi

	FLOT (N=41)	mDG+sisplatin (N=11)	FOLFOX (N=10)	Diğer (N=14)	P
Tümör regresyon skoru					
Skor 0	5 (%12,2)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	0,016
Skor 1	6 (%14,6)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	1 (%7,14)	
Skor 2	13 (%31,7)	1 (%9,09)	2 (%20,0)	0 (%0,00)	
Skor 3	17 (%41,5)	10 (%90,9)	8 (%80,0)	13 (%92,9)	
ypT evresi					
ypT0	5 (%12,2)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	0,040
ypT1b	1 (%2,44)	0 (%0,00)	1 (%10,0)	1 (%7,14)	
ypT2	7 (%17,1)	0 (%0,00)	2 (%20,0)	2 (%14,3)	
ypT3	20 (%48,8)	2 (%18,2)	4 (%40,0)	4 (%28,6)	
ypT4a/b	8 (%19,5)	9 (%81,8)	3 (%30,0)	7 (%50,0)	
ypN evresi					
N0	17 (%41,5)	1 (%9,09)	5 (%50,0)	4 (%28,6)	0,153
N1	8 (%19,5)	3 (%27,3)	3 (%30,0)	2 (%14,3)	
N2	6 (%14,6)	2 (%18,2)	1 (%10,0)	0 (%0,00)	
N3 (a/b)	10 (%24,4)	5 (%45,5)	1 (%10,0)	8 (%57,1)	
Lenf nodu metastazi					
Yok	17 (%41,5)	1 (%9,09)	5 (%50,0)	4 (%28,6)	0,149
Var	24 (%58,5)	10 (%90,9)	5 (%50,0)	10 (%71,4)	
Nöroendokrin hücre hiperplazisi türü					
Nodüler	14 (%60,9)	0 (%0,00)	3 (%50,0)	2 (%28,6)	0,030
Lineer	4 (%17,4)	4 (%50,0)	2 (%33,3)	1 (%14,3)	
Nodüler ve lineer	5 (%21,7)	4 (%50,0)	1 (%16,7)	4 (%57,1)	

4.4. Klinikopatolojik Parametrelerin Nüks ve Hastalıksız Sağkalım ile İlişkisi

Kardiya yerleşimli tümörlerde gastroözofageal bileşke tümörlerine göre nüks riskinin 5.61 kat (%95 GA=2,07-15,2) yüksek olduğu gözlemlendi. Tümör boyutundaki artış nüks ile ilişkiliydi (HR=1,19 [1,06-1,35]).

Diffüz ve mikst tip adenokarsinomlarda intestinal tip adenokarsinoma göre nüks riski daha fazlaydı (sırasıyla HR=2,22 [1,03-4,78] ve HR=2,41 [1,10-5,29]). Taşlı yüzük hücreli komponentin bulunması nüks ile ilişkili değildi (HR=1,55 [0,81-2,97]). Derece 3 adenokarsinomlarda nüks riski, derece 1'e göre 2,82 kat (1,12-7,08) artmıştı.

Lenfovasküler ve perinöral invazyon varlığı nüks riskini arttırmaktaydı (sırasıyla HR=1,89 [1,01-3,56] ve HR=2,79 [1,43-5,45]).

Tümör regresyon derecesi ile nüks arasında istatistiksel anlamlılık yoktu. T evresi ypT4a/b olan tümörlerin %80,8'inde nüks görüldü ama tek değişkenli Cox regresyon analizinde anlamlılık saptanmadı (HR=7,21 [0,97;53,8]).

Lenf nodu metastazı görülen olgularda istatistiksel anlamlılık değerine çok yakın olmakla birlikte daha sık nüks görüldü (HR=2,02 [1,00-4,09]. ypN3 evresinde olan olgularda nüks riski ypN0'a göre 5,02 kat daha yüksekti (%95 GA=2,25-11,2)

Tümör depoziti görülen olgularda da nüks daha sıklı (HR=3,53 [1,53-8,17]).

Adjuvan kemoradyoterapi alan olgularda sadece adjuvan kemoterapi alanlara göre daha az nüks izlendi (HR= 0,50 [0,26-0,98].

Tablo 14: Klinikopatolojik verilerin nüks ile ilişkisi

Nüks	Yok (N=35)	Var (N=39)	HR	p
Yaş (ortalama)	61,4 (±10,1)	59,8 (±10,0)	0,99 [0,95;1,02]	0,471
Cinsiyet				
Erkek	27 (%51,9)	25 (%48,1)	Ref.	Ref.
Kadın	8 (%36,4)	14 (%63,6)	1,74 [0,89;3,40]	0,102
Cerrahi tipi				
Parsiyel gastrektomi	7 (%77,8)	2 (%22,2)	Ref.	Ref.
Total gastrektomi	28 (%43,1)	37 (%56,9)	3,50 [0,84;14,6]	0,085
Tümör lokalizasyonu				
Gastroözofageal bileşke	12 (%66,7)	6 (%33,3)	Ref.	Ref.
Kardiya	3 (%20,0)	12 (%80,0)	5,61 [2,07;15,2]	0,001
Kardiya dışı	20 (%48,8)	21 (%51,2)	1,95 [0,78;4,83]	0,151
Tümör çapı (ortalama)	4,23 (±2,09)	5,72 (±2,93)	1,19 [1,06;1,35]	0,004
Tümör tipi				
İntestinal tip	21 (%55,3)	17 (%44,7)	Ref.	Ref.
Diffüz tip	6 (%35,3)	11 (%64,7)	2,22 [1,03;4,78]	0,041
Mikst	5 (%33,3)	10 (%66,7)	2,41 [1,10;5,29]	0,029
Taşı yüzük komponenti				
Yok	23 (%48,9)	24 (%51,1)	Ref.	Ref.
Var	10 (%40,0)	15 (%60,0)	1,55 [0,81;2,97]	0,184
Tümör derecesi				
Derece 1	8 (%57,1)	6 (%42,9)	Ref.	Ref.
Derece 2	11 (%50,0)	11 (%50,0)	1,31 [0,48;3,58]	0,597
Derece 3	10 (%32,3)	21 (%67,7)	2,82 [1,12;7,08]	0,028
Lenfovasküler invazyon				
Yok	23 (%54,8)	19 (%45,2)	Ref.	Ref.
Var	12 (%37,5)	20 (%62,5)	1,89 [1,01;3,56]	0,047

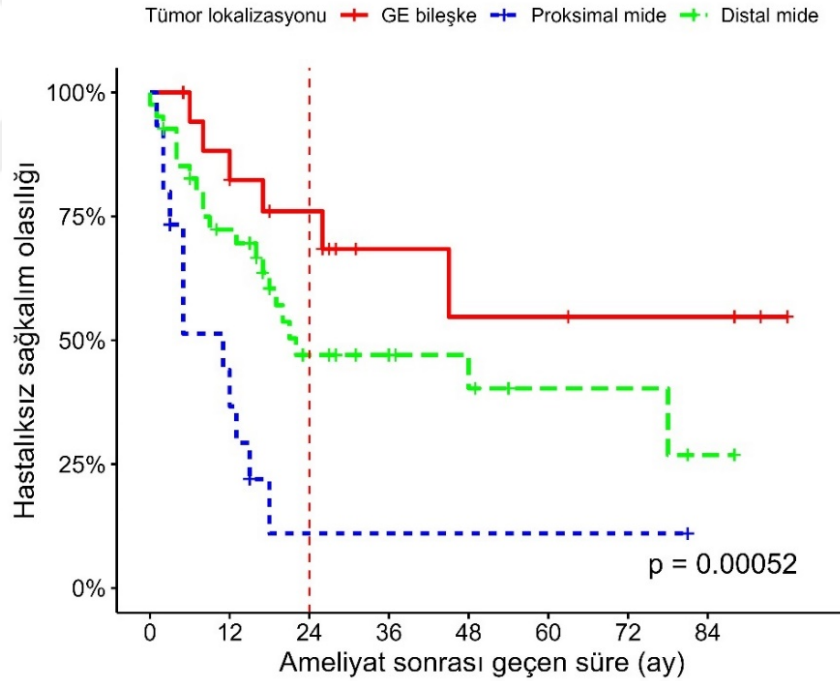
Perinöral invazyon				
Yok	25 (%65,8)	13 (%34,2)	Ref.	Ref.
Var	10 (%27,8)	26 (%72,2)	2,79 [1,43;5,45]	0,003
Tümör regresyon derecesi				
Skor 0	4 (%80,0)	1 (%20,0)	Ref.	Ref.
Skor 1	6 (%100)	0 (%0,00)	0,00 [0,00;.]	0,997
Skor 2	8 (%50,0)	8 (%50,0)	2,66 [0,33;21,3]	0,356
Skor 3	17 (%36,2)	30 (%63,8)	5,00 [0,68;36,8]	0,114
ypT evresi				
ypT0	4 (%80,0)	1 (%20,0)	Ref.	Ref.
ypT1b-ypT2	10 (%76,9)	3 (%23,1)	1,12 [0,12;10,8]	0,920
ypT3-ypT4a/b	21 (%37,5)	35 (%62,5)	4,65 [0,64;34,0]	0,130
ypN evresi				
N0	15 (%57,7)	11 (%42,3)	Ref.	Ref.
N1	11 (%68,8)	5 (%31,2)	0,70 [0,24;2,03]	0,511
N2	4 (%44,4)	5 (%55,6)	2,05 [0,69;6,08]	0,196
N3 (a/b)	5 (%21,7)	18 (%78,3)	5,02 [2,25;11,2]	<0,001
Lenf nodu metastazi				
Yok	15 (%57,7)	11 (%42,3)	Ref.	Ref.
Var	20 (%41,7)	28 (%58,3)	2,02 [1,00;4,09]	0,049
Tümör depoziti				
Yok	34 (%51,5)	32 (%48,5)	Ref.	Ref.
Var	1 (%12,5)	7 (%87,5)	3,53 [1,53;8,17]	0,003
Neoadjuvan KT rejimi				
FLOT	22 (%53,7)	19 (%46,3)	Ref.	Ref.
mDG+sisplatin	2 (%18,2)	9 (%81,8)	1,37 [0,61;3,07]	0,442
FOLFOX	7 (%70,0)	3 (%30,0)	0,63 [0,19;2,13]	0,456
Diğer	4 (%33,3)	8 (%66,7)	1,41 [0,61;3,27]	0,423
Adjuvan tedavi tipi				
KT	12 (%40,0)	18 (%60,0)	Ref.	Ref.
KT+RT	18 (%51,4)	17 (%48,6)	0,50 [0,26;0,98]	0,044
Adjuvan tedavi tipi 2				
Yok	4 (%50,0)	4 (%50,0)	Ref.	Ref.
KT	12 (%40,0)	18 (%60,0)	1,55 [0,51;4,66]	0,436
KT+RT	18 (%51,4)	17 (%48,6)	0,79 [0,26;2,40]	0,678
Adjuvan KT rejimi				
KT almamış	4 (%50,0)	4 (%50,0)	Ref.	Ref.
ECF	1 (%33,3)	2 (%66,7)	0,98 [0,18;5,36]	0,979
mDG+sisplatin	2 (%22,2)	7 (%77,8)	1,51 [0,44;5,20]	0,516
DCF	0 (%0,00)	1 (%100)	17,3 [1,64;183]	0,018
FOLFOX	8 (72,7)	3 (%27,3)	0,54 [0,12;2,48]	0,431
FLOT	18 (%54,5)	15 (%45,5)	0,84 [0,27;2,57]	0,759
mDG	0 (%0,00)	3 (%100)	1,64 [0,36;7,48]	0,521
Diğer	1 (%20,0)	4 (%80,0)	2,24 [0,56;8,99]	0,255
Uzak metastaz varlığı				
Yok	31 (%96,9)	1 (%3,12)	Ref.	Ref.
Var	4 (%9,52)	38 (%90,5)	70,8 [9,62;521]	<0,001

Kardiya yerleşiminde hastalıksız sağkalım olasılığı daha düşüktü (ortalama $17,9 \pm 8,31$ ay, $p < 0,001$) (Şekil 13, Tablo 15).

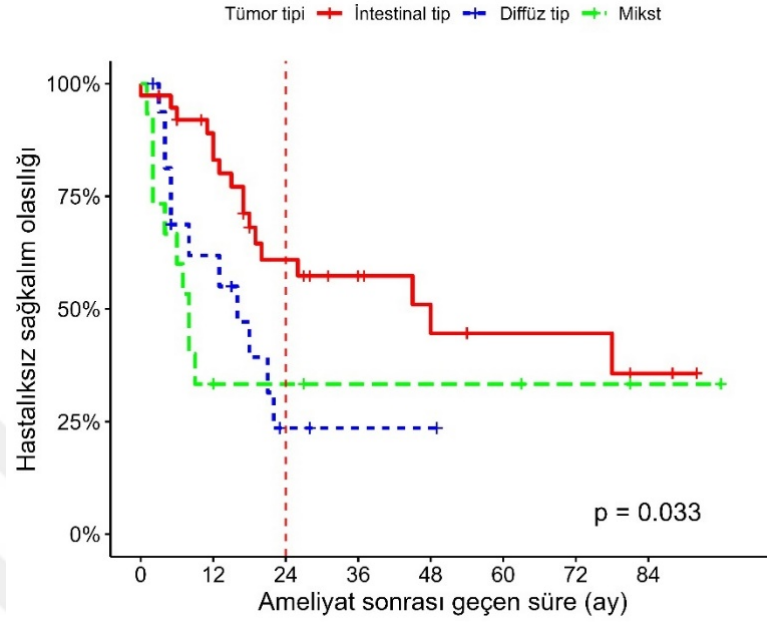
Diffüz tip (ortalama $31,4 \pm 9,84$) ve mikst tipte (ortalama $35,3 \pm 11,10$) ilk 48 ay içinde hastalıksız sağkalım olasılığı daha düşüktü (Şekil 14, Tablo 15).

Tümör derecesi 3 olan hastaların ortalama hastalıksız sağkalım süresi $31,4 \pm 7,6$ 'ydı ve derece 1 ve 2'ye göre daha düşüktü ($p = 0,02$) (Şekil 15, Tablo 15).

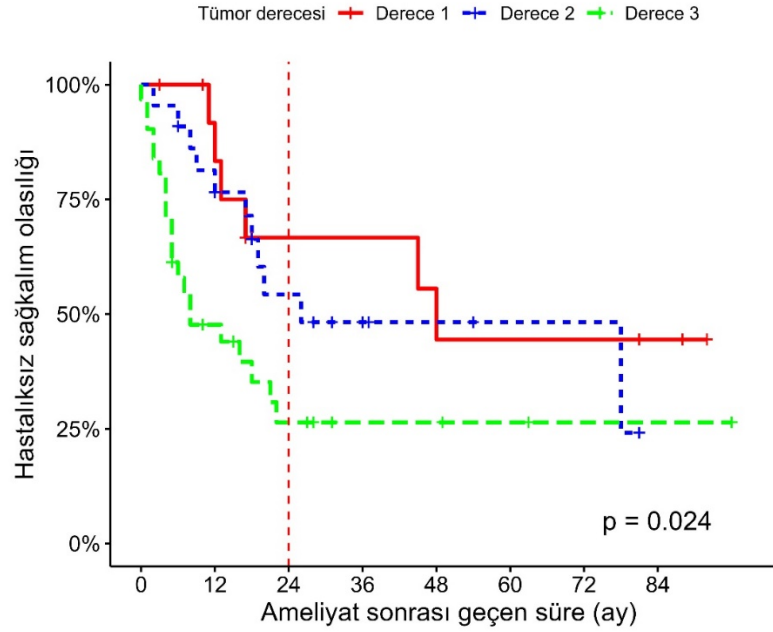
Lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, lenf nodu metastazı ve tümör depoziti olan hastalarda ortalama hastalıksız sağkalım süresi daha düşüktü (Şekil 16-18; Tablo 15).



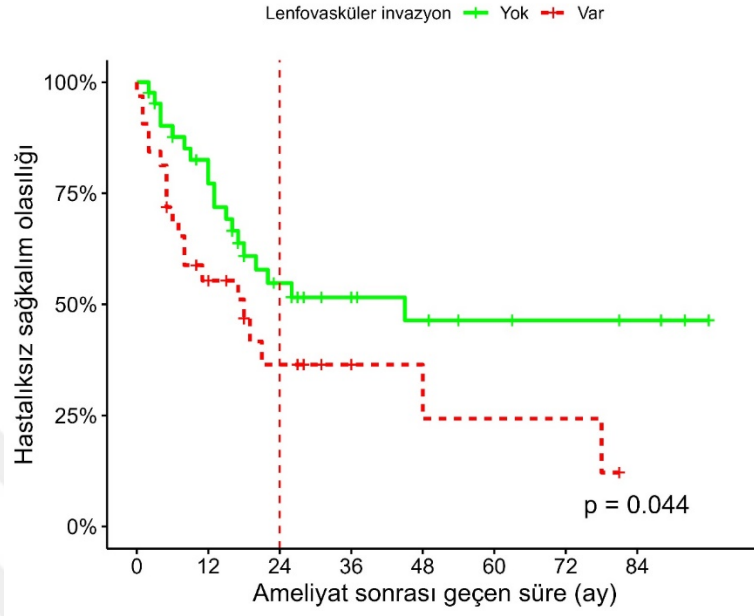
Şekil 13: Tümör lokalizasyonunun hastalıksız sağkalım ile ilişkisi (Kaplan-Meier eğrisi)



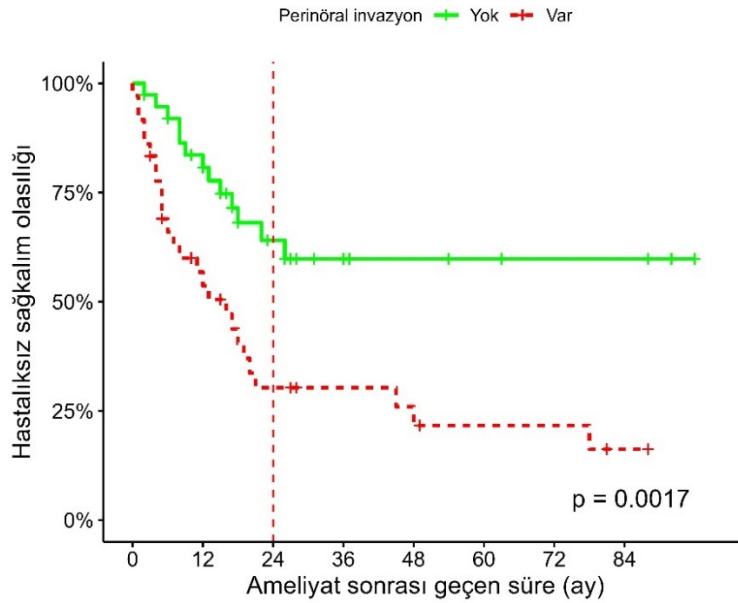
Şekil 14: Tümör tipinin hastaliksız sağkalım ile ilişkisi (Kaplan-Meier eğrisi)



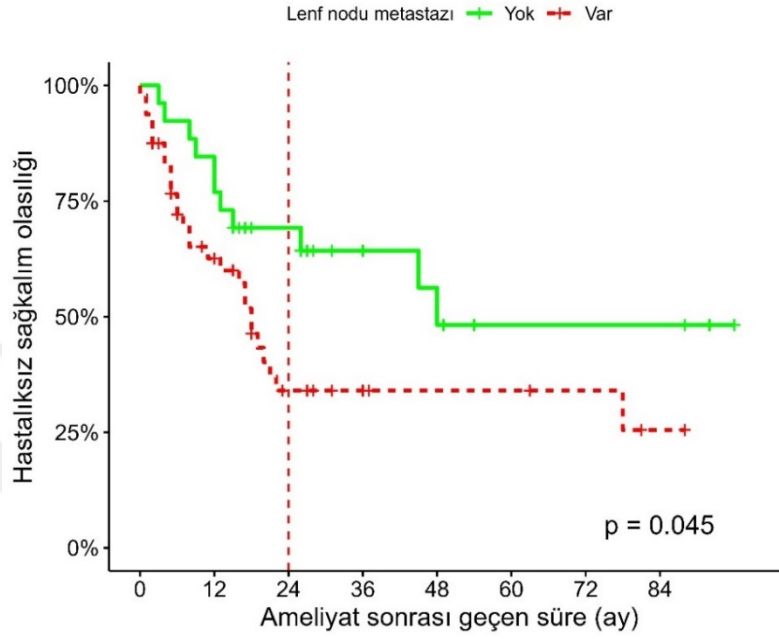
Şekil 15: Tümör derecesinin hastaliksız sağkalım ile ilişkisi (Kaplan-Meier eğrisi)



Şekil 16: Lenfovasküler invazyonun hastaliksız sağkalım ile ilişkisi (Kaplan-Meier eğrisi)



Şekil 17: Perinöral invazyonun hastaliksız sağkalım ile ilişkisi (Kaplan-Meier eğrisi)



Şekil 18: Lenf nodu metastazının hastaliksız sağkalım ile ilişkisi (Kaplan-Meier eğrisi)

Tablo 15: Klinikopatolojik değişkenlerin hastaliksız sağkalım süresi açısından karşılaştırılması

	Nüks	
	Ortalama hastaliksız sağkalım süresi (ay) $\pm$ SE	Log-rank p
Tümör lokalizasyonu		
Gastroözofageal bileşke	63,3 $\pm$ 10,48	<0,001
Proksimal mide	17,9 $\pm$ 8,31	
Distal mide	45,5 $\pm$ 7,03	
Tümör tipi		
İntestinal tip	53,2 $\pm$ 7,14	0,03
Diffüz tip	31,4 $\pm$ 9,84	
Mikst	35,3 $\pm$ 11,10	
Tümör derecesi		
Derece 1	57,4 $\pm$ 11,0	0,02
Derece 2	49,4 $\pm$ 9,0	
Derece 3	31,4 $\pm$ 7,6	

Lenfovasküler invazyon		
Yok	53,0±6,97	0,04
Var	32,6±7,48	
Perinöral invazyon		
Yok	62,8±7,30	0,002
Var	30,2±6,24	
Lenf nodu metastazı		
Yok	58,0±8,46	0,045
Var	38,1±6,40	
Tümör depoziti		
Yok	48,2±5,68	0,002
Var	17,2±10,57	

4.5. Klinikopatolojik Parametrelerin Genel Sağkalım ile İlişkisi

Cinsiyet ve genel sağkalım arasındaki ilişkiye bakıldığında, mide ve gastroözofageal bileşke karsinomlarında kadınlarda erkeklere göre anlamlı olarak mortalite riski daha yüksekti (HR=1,94, %95GA: 1,07-3,50).

Kardiya yerleşimli tümörlerde, gastroözofageal bileşke tümörlerine göre mortalite riski 3.40 kat (%95 GA: 1,46-7,92) fazlaydı. Tümör boyutu arttıkça mortalite anlamlı olarak artmaktaydı (HR=1,20, %95 GA=1,08-1,34).

Diffüz tip adenokarsinom, genel mortalite açısından intestinal tipe göre daha riskliydi (HR=2,45, 1,23-4,86). Tümör derecesi ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Lenfovasküler ve perinöral invazyon varlığı ile mortalite arasında anlamlı ilişki görüldü (sırasıyla HR=1,78, %95 GA=1,01-3,13; HR=1,95, %95 GA=1,11-3,44).

Tümör regresyon derecesi ile sağkalım arasında istatistiksel anlamlılık yoktu. T evresi ypT4a/b olan olguların %78,6'sında ölüm görülmesine rağmen istatistiksel anlamlılık bulunmadı.

Lenf nodu metastazı görülen olgularda daha düşük sağkalım izlenmiştir (HR=2,10 [1,13-3,92]). Özellikle ypN3 evresinde olan olgularda mortalite riski 5,07 kat artmıştı

(%95 GA=2,46-10,5). Tümör depoziti görülen olgularda mortalite riski daha fazlaydı (HR=2,35, (%95 GA=1,09-5,04)).

Adjuvan kemoradyoterapi alan olgularda sadece adjuvan kemoterapi alanlara göre daha yüksek sağkalım saptandı (HR=0,40 [0,21-0,77]). Nüks ve uzak metastaz varlığı mortalite ile ilişkiliydi (sırasıyla 8,89 [3,69;21,4] ve 11,3 [4,41;29,2]).

Neoadjuvan kemoterapi rejimi ve adjuvan kemoterapi rejimi ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı.

Tablo 16: Klinikopatolojik verilerin mortalite ile ilişkisi

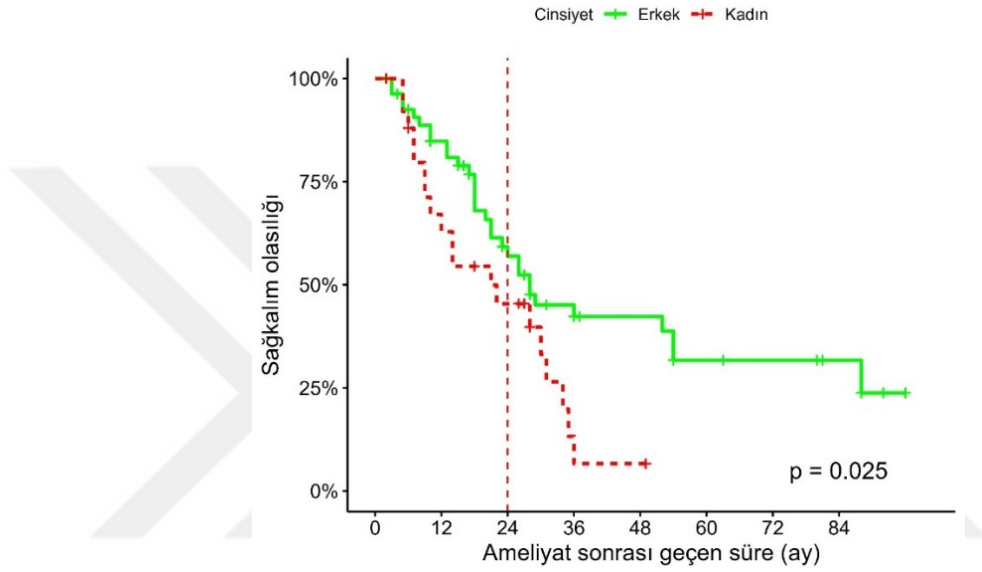
Mortalite	Yok (N=30)	Var (N=50)	HR	p
Yaş	60,0 (±9,86)	60,4 (±10,6)	1,00 [0,97;1,03]	0,911
Cinsiyet				
Erkek	23 (%42,6)	31 (%57,4)	Ref.	Ref.
Kadın	7 (%26,9)	19 (%73,1)	1,94 [1,07;3,50]	0,029
Cerrahi tipi				
Parsiyel gastrektomi	6 (%60,0)	4 (%40,0)	Ref.	Ref.
Total gastrektomi	24 (%34,3)	46 (%65,7)	2,06 [0,74;5,73]	0,166
Tümör lokalizasyonu				
Gastroözofageal bileşke	8 (%47,1)	9 (%52,9)	Ref.	Ref.
Kardiya	2 (%11,8)	15 (%88,2)	3,40 [1,46;7,92]	0,005
Kardiya dışı	20 (%44,4)	25 (%55,6)	1,54 [0,71;3,33]	0,276
Tümör çapı	3,92 (±2,02)	5,48 (±2,81)	1,20 [1,08;1,34]	0,001
Tümör tipi				
İntestinal tip	16 (%38,1)	26 (%61,9)	Ref.	Ref.
Diffüz tip	5 (%27,8)	13 (%72,2)	2,45 [1,23;4,86]	0,011
Mikst tip	6 (%40,0)	9 (%60,0)	1,27 [0,59;2,71]	0,543
Taşıllı yüzük komponenti				
Yok	19 (%36,5)	33 (%63,5)	Ref.	Ref.
Var	9 (%36,0)	16 (%64,0)	1,41 [0,77;2,57]	0,267
Tümör derecesi				
Derece 1	4 (%25,0)	12 (%75,0)	Ref.	Ref.
Derece 2	10 (%43,5)	13 (%56,5)	0,82 [0,37;1,81]	0,614
Derece 3	11 (%33,3)	22 (%66,7)	1,75 [0,85;3,59]	0,128
Lenfovasküler invazyon				
Yok	20 (%43,5)	26 (%56,5)	Ref.	Ref.
Var	10 (%29,4)	24 (%70,6)	1,78 [1,01;3,13]	0,046

Perinöral invazyon				
Yok	20 (%50,0)	20 (%50,0)	Ref.	Ref.
Var	10 (%25,0)	30 (%75,0)	1,95 [1,11;3,44]	0,021
Tümör regresyon derecesi				
Skor 0	3 (%60,0)	2 (%40,0)	Ref.	Ref.
Skor 1	5 (%71,4)	2 (%28,6)	0,65 [0,09;4,64]	0,669
Skor 2	7 (%41,2)	10 (%58,8)	1,34 [0,29;6,12]	0,707
Skor 3	15 (%29,4)	36 (%70,6)	2,21 [0,53;9,18]	0,277
ypT evresi				
ypT0	3 (%60,0)	2 (%40,0)	Ref.	Ref.
ypT1b-ypT2	9 (%64,3)	5 (%35,7)	0,65 [0,12;3,36]	0,604
ypT3-ypT4a/b	18 (%29,5)	43 (%70,5)	2,21 [0,53;9,13]	0,274
ypN evresi				
N0	14 (%50,0)	14 (%50,0)	Ref.	Ref.
N1	10 (%62,5)	6 (%37,5)	0,73 [0,28;1,91]	0,524
N2	4 (%40,0)	6 (%60,0)	1,92 [0,72;5,13]	0,191
N3 (a/b)	2 (%7,69)	24 (%92,3)	5,07 [2,46;10,5]	<0,001
Lenf nodu metastazı				
Yok	14 (%50,0)	14 (%50,0)	Ref.	Ref.
Var	16 (%30,8)	36 (%69,2)	2,10 [1,13;3,92]	0,020
Tümör depoziti				
Yok	29 (%40,8)	42 (%59,2)	Ref.	Ref.
Var	1 (%11,1)	8 (%88,9)	2,35 [1,09;5,04]	0,029
Neoadjuvan KT rejimi				
FLOT	19 (%47,5)	21 (%52,5)	Ref.	Ref.
mDG+sisplatin	3 (%27,3)	8 (%72,7)	0,97 [0,43;2,21]	0,946
FOLFOX	5 (%50,0)	5 (%50,0)	1,00 [0,38;2,68]	0,995
Diğer	3 (%23,1)	10 (%76,9)	1,11 [0,51;2,42]	0,794
Adjuvan tedavi tipi 1				
KT	7 (%24,1)	22 (%75,9)	Ref.	Ref.
KT+RT	18 (%51,4)	17 (%48,6)	0,40 [0,21;0,77]	0,006
Adjuvan tedavi tipi 2				
Yok	4 (%50,0)	4 (%50,0)	Ref.	Ref.
KT	7 (%24,1)	22 (%75,9)	2,10 [0,71;6,21]	0,181
KT+RT	18 (%51,4)	17 (%48,6)	0,85 [0,28;2,60]	0,781
Adjuvan KT rejimi				
KT almamış	4 (%50,0)	4 (%50,0)	Ref.	Ref.
ECF	0 (%0,00)	3 (%100)	1,63 [0,36;7,30]	0,524
mDG+sisplatin	2 (%22,2)	7 (%77,8)	1,78 [0,51;6,20]	0,366
DCF	0 (%0,00)	1 (%100)	6,22 [0,65;59,4]	0,112
FOLFOX	7 (%63,6)	4 (%36,4)	0,97 [0,23;4,00]	0,961
FLOT	15 (%46,9)	17 (%53,1)	1,07 [0,35;3,28]	0,905
mDG	0 (%0,00)	3 (%100)	1,55 [0,34;7,10]	0,573
Diğer	1 (%20,0)	4 (%80,0)	1,55 [0,38;6,24]	0,538
Nüks varlığı:				
Yok	27 (%79,4)	7 (%20,6)	Ref.	Ref.
Var	3 (%7,69)	36 (%92,3)	8,89 [3,69;21,4]	<0,001
Uzak metastaz varlığı				
Yok	26 (%81,2)	6 (%18,8)	Ref.	Ref.
Var	4 (%9,09)	40 (%90,9)	11,3 [4,41;29,2]	<0,001

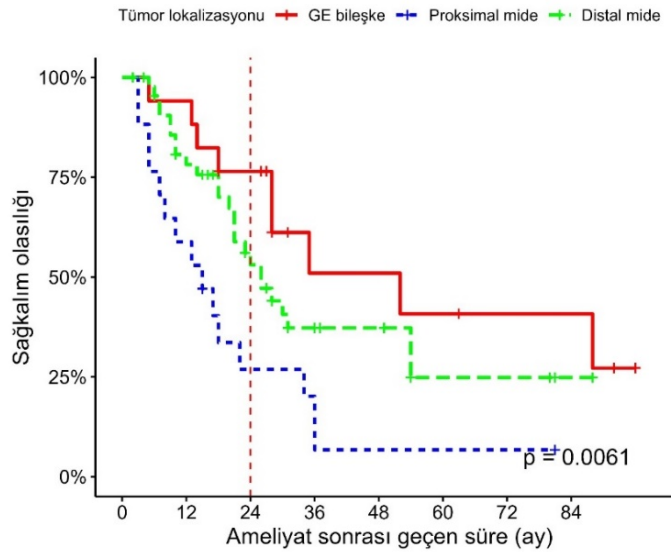
Kadınlarda erkeklere göre genel sağkalım süresi daha kısaydı (ortalama 25,0±5,07 ay, p=0,03) (Şekil 19, Tablo 17). Kardiya yerleşiminde genel sağkalım olasılığı daha düşüktü (ortalama 21,5±5,78 ay, p=0,006) (Şekil 20, Tablo 17).

Diffüz tip (ortalama 25.0 ± 8.28) ve mikst tipte (ortalama 39.9 ± 10.56) ilk 48 ay içinde genel sağkalım olasılığı daha düşüktü (Şekil 21, Tablo 17).

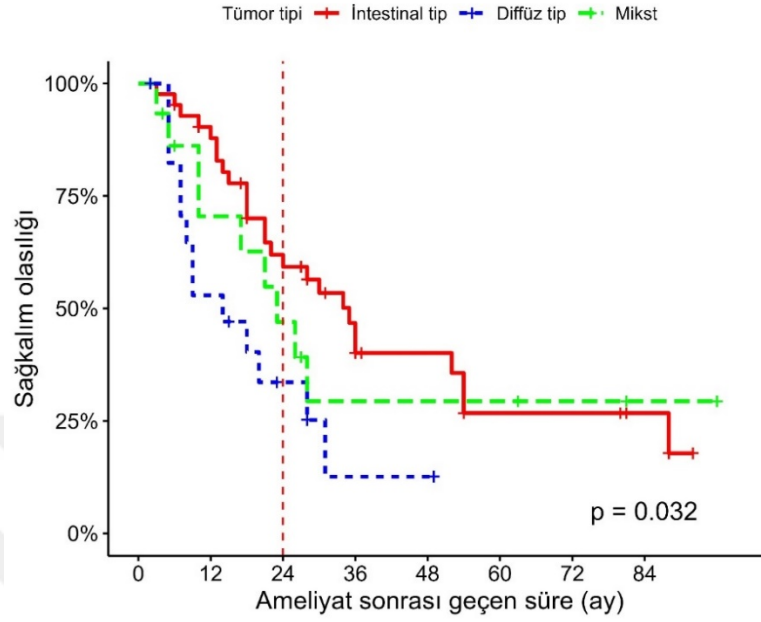
Lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, lenf nodu metastazı ve tümör depoziti olan hastalarda ortalama genel sağkalım süresi daha kısaydı (Şekil 22-24; Tablo 17).



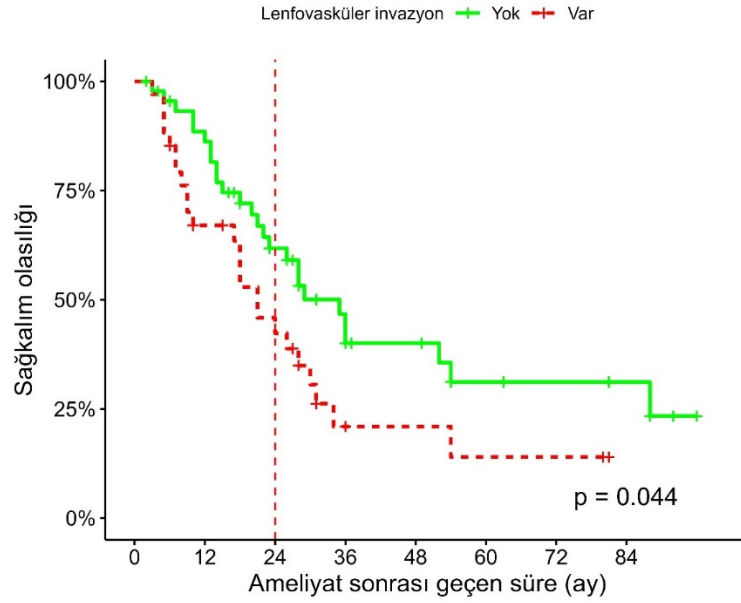
Şekil 19: Cinsiyetin genel sağkalım ile ilişkisi (Kaplan-Meier eğrisi)



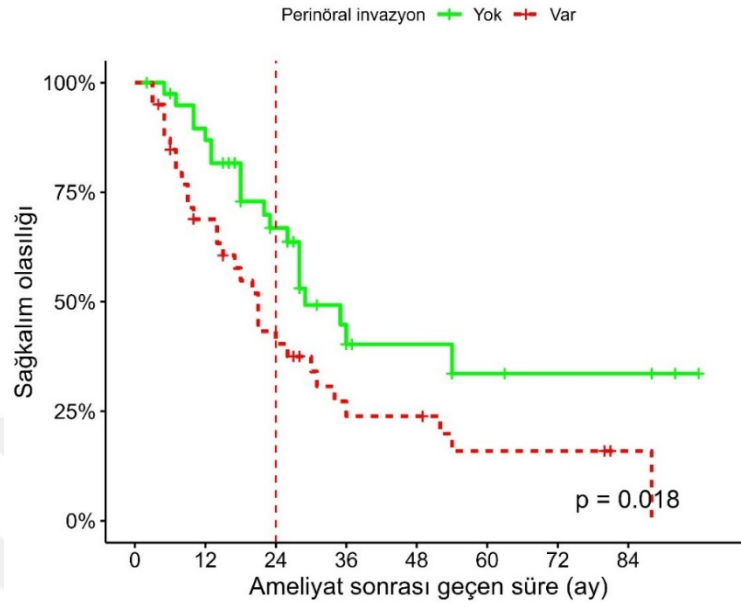
Şekil 20: Tümör lokalizasyonunun genel sağkalım ile ilişkisi (Kaplan-Meier eğrisi)



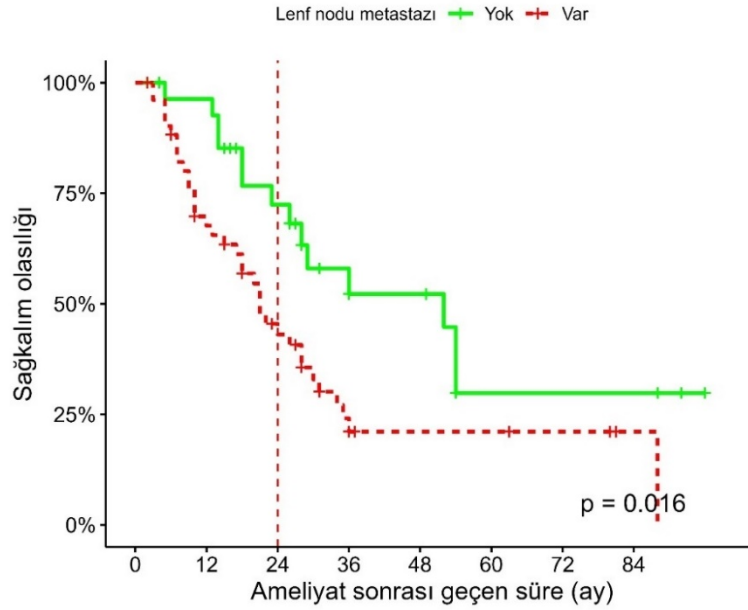
Şekil 21: Tümör tipinin genel sağkalım ile ilişkisi (Kaplan-Meier eğrisi)



Şekil 22: Lenfovasküler invazyonun genel sağkalım ile ilişkisi (Kaplan-Meier eğrisi)



Şekil 23: Perinöral invazyonun genel sağkalım ile ilişkisi (Kaplan-Meier eğrisi)



Şekil 24: Lenf nodu metastazının genel sağkalım ile ilişkisi (Kaplan-Meier eğrisi)

Tablo 17: Klinikopatolojik değişkenlerin genel sağkalım süresi açısından karşılaştırılması

	Mortalite	
	Ortalama genel sağkalım süresi (ay) $\pm$ SE	Log-rank p
Cinsiyet		
Erkek	45,9 $\pm$ 5,38	0,03
Kadın	25,0 $\pm$ 5,07	
Tümör lokalizasyonu		
Gastroözofageal bileşke	54,2 $\pm$ 9,52	0,006
Kardiya	21,5 $\pm$ 5,78	
Kardiya dışı	41,9 $\pm$ 6,09	
Tümör tipi		
İntestinal tip	44,5 $\pm$ 5,62	0,03
Diffüz tip	25,0 $\pm$ 8,28	
Mikst	39,9 $\pm$ 10,56	
Lenfovasküler invazyon		
Yok	46,2 $\pm$ 5,82	0,04
Var	30,7 $\pm$ 5,86	
Perinöral invazyon		
Yok	48,7 $\pm$ 6,68	0,02
Var	30,7 $\pm$ 4,86	
Lenf nodu metastazı		
Yok	50,9 $\pm$ 7,33	0,02
Var	32,5 $\pm$ 4,65	
Tümör depoziti		
Yok	41,7 $\pm$ 4,60	0,03
Var	22,4 $\pm$ 8,95	

5. TARTIŞMA

Operasyon öncesi ve sonrası kemoterapi, radyoterapi ve kemoradyoterapi uygulamaları, kötü prognoz ve düşük sağkalım oranlarına sahip gastroözofageal bileşke ve mide adenokarsinomlarında, özellikle lokal ileri hastalıkta, tedavi protokolleri arasında yer almaktadır ⁸⁴. Neoadjuvan tedavinin, tanımlanan çeşitli stromal ve hücresel değişiklikler yanı sıra bazı solid organ tümörlerinde nöroendokrin hücre artışına yol açtığı bilinmektedir. Literatürde neoadjuvan tedavinin, gastrointestinal sistemde tümör içerisindeki nöroendokrin hücrelerin proliferasyonuna yol açtığı bildirilmekle birlikte özellikle neoadjuvan tedavi alan mide ve gastroözofageal bileşke olgularında tümör yatağı ya da komşuluğundaki mukozada neoplastik olmayan nöroendokrin hücre kümeleri varlığı dikkati çekmektedir ^{16,85}.

Serimizde neoadjuvan tedavi almış gastroözofageal bileşke ve mide adenokarsinomu tanılı 83 olgu, tümör yatağı ve komşuluğundaki mukozada nöroendokrin hücre proliferasyonu yönünden araştırılmış, olguların 10'unda yaygın olmak üzere 46'sında (%55,4) değişken yoğunlukta nöroendokrin hücre hiperplazisi saptanmıştır.

Çalışmamızda saptanan nöroendokrin hücre proliferasyonu neoplastik olmayıp mukozaya sınırlı ve atipi göstermeyen hücreleri içermekte olup kronik atrofik gastritte görülen NHH ile benzerlik göstermektedir ve bu proliferasyon olguların 19'unda (%41,3) mikronodüler, 12'sinde (%26,1) lineer, 15'inde (%32,6) ise hem mikronodüler hem lineer türdedir. Benzer şekilde, Stewart ve arkadaşları ⁸⁶ neoadjuvan tedavi almış distal özofagus ve gastroözofageal bileşke tümörü tanılı 11 olguluk serilerinde, tümör yatağındaki mukozada olguların 6'sında nöroendokrin hücre kümeleri, 2'sinde ise küme oluşturmadan, tek tek dağılım göstermiş nöroendokrin hücreler izlemiştir ve daha önce neoadjuvan görülen olgularda tanımlanan nöroendokrin diferansiasyonun aksine, bu kümelerin en fazla derin lamina propriaya lokalize, uniform görünümlü nöroendokrin hücrelerden oluştuğuna, bu nedenle neoplastik natürde olmadığına dikkat çekmiştir.

Hutchings ve arkadaşları ⁸⁷ neoadjuvan tedavi almış mide karsinomlarından oluşan 60 olguluk serilerinde, 37 olguda nöroendokrin hücre kümeleri görmüştür ve bu kümelerin daha sık gastroözofageal bileşke ve kardiya yerleşimli olduğundan söz etmiştir. Bizim

serimizde ise kardiya dışı yerleşimli tümörlerin %60,9’unda nöroendokrin hücre proliferasyonuna rastlanmış olup NHH’nin tümör yerleşiminden bağımsız olarak geliştiği görülmüştür.

Hem Stewart, hem de Hutchings bu nöroendokrin hücre kümelerini tedaviye sekonder epitelyal değişikliklerin ve glandüler kaybın görüldüğü hasarlı mukozada tanımlamıştır. Benzer şekilde kolon mukozasında graft versus host hastalığı ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarında nöroendokrin hücre kümelerinin görülmesi, bu durumun mukozal hasar ilişkili olabileceğini düşündürmektedir^{88,89}. Ayrıca kapesitabin kullanımının kolonda graft versus host hastalığı ile benzer morfolojiye yol açtığı ve bu hastaların kolon mukozalarında da nöroendokrin hücre kümelerinin varlığı bildirilmiştir⁹⁰. Kronik inflamasyonun nöroendokrin hücreler üzerinde proliferasyonu uyarıcı etkisi olduğu ya da yol açtığı mukozal hasar nedeniyle diğer hücreler atrofiye uğrarken, terminal diferansiye olan nöroendokrin hücrelerin hasara direnç göstererek hiperplazi benzeri görüntü oluşturduğu gibi hipotezler öne atılmaktadır⁹¹. Neoadjuvan tedavi alan gastroözofageal bileşke ve mide karsinomu olgularında daha çok psödohiperplazi olarak adlandırılan ikinci hipotez kabul görmekle beraber çalışmamızda NHH görülen olguların 27’si (%58,69) tümör yatağında, 14’ü (%30,43) tümör komşuluğundaki mukozada, 5’i (%10,9) ise hem tümör yatağı hem de tümör komşuluğundaki mukozada izlenmiştir. Özellikle tümör infiltrasyonunun görüldüğü ya da tümör yatağında neoadjuvan tedaviye yanıt olarak gözlenen glandüler kaybın eşlik ettiği, hasarlı, erozyone ve reperatif mukozada izlenen nöroendokrin hücre adalarının, psödohiperplaziyi temsil ediyor olabileceği düşünülmektedir. Ancak bazı olgularda mukozada tümör ile iç içe geçmiş nöroendokrin hücre adalarının psödohiperplazi ile açıklanamayacak şekilde abartılı olduğu dikkati çekmiştir. Bunun yanı sıra olguların bir kısmında bu adaların tümör bitişindeki ya da submukoza ve daha derin tabakalarda izlenen tümör üzerindeki, atrofi içermeyen normal mukozada izlendiği ve beraberinde, neoplastik olmayan gland yapıları içerisinde beş hücreden daha fazla yan yana dizilim gösteren, lineer türde NHH alanlarının bulunduğu görülmüştür. Dolayısıyla bu bulgular eşliğinde neoadjuvan tedavinin bir şekilde NHH’yi tetiklediği fikri akla gelmektedir.

Literatürde neoadjuvan kemoterapi rejimi ve NHH arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaya rastlanmamış olmakla birlikte serimizde FLOT rejiminin diğer neoadjuvan rejimlere göre daha fazla mikronodüler türde NHH'ne neden olduğu saptanmıştır. Bu bulgu literatürde ilk olmakla birlikte neoadjuvan tedavi rejimi ve tümörün neoadjuvan tedaviye yanıtı ile NHH varlığı arasında ilişki görülmemiştir. Bu nedenle bu bulgu dikkatli yorumlanmalı ve geniş hasta serilerinde test edilmelidir.

Bazı çalışmalarda ise tümör içerisinde nöroendokrin hücre proliferasyonu üzerinde durulmuştur. Gastrointestinal sistem adenokarsinomlarında tümör hücrelerine eşlik eden dağılmış nöroendokrin hücrelerin varlığı, prognoza etkisi tartışmalı olmakla birlikte, uzun zamandır tanımlanmaktadır ^{99,100,101}. Smith ve arkadaşları ⁹² kolorektal adenokarsinomlarda glandüler yapılar içerisinde görülen, kromogranin A ile pozitif boyanma gösteren nöroendokrin hücrelerin dört şekilde meydana gelmiş olabileceğinden (normal nöroendokrin hücrelerin malign glandlar içerisinde hapsolması, nöroendokrin hücre proliferasyonu, iki farklı köken ya da hem nöroendokrin hem de endodermal farklılaşma gösterebilecek tek bir kökenin malign transformasyonu) bahsetmiştir. Gastrik adenokarsinomlarda yapılan bir çalışmada, adenokarsinom hücreleri ve nöroendokrin hücrelerin benzer mutasyonlara sahip olduğu, dolayısıyla her ikisinin de aynı multipotent kök hücreden farklılaştığı ileri sürülmüştür ⁹³.

Shia ve arkadaşları, ⁹⁴ neoadjuvan tedavi almış rektal adenokarsinom olgularıyla yaptıkları çalışmada hem tedavi öncesi, hem de tedavi sonrası materyallerde nöroendokrin hücreleri incelemiş ve tedavi sonrası rezeksiyon materyallerinde nöroendokrin hücrelerin arttığını gözlemlemiştir. Bu nöroendokrin hücrelerin pluripotent kök hücreden köken aldığını, p53 ekspresyonu ve atipi göstermesi nedeniyle neoplastik olduğunu ve büyük ihtimalle tümör hücrelerinin sitotoksik hasara karşı nöroendokrin diferansiasyonu ile meydana geldiğini savunmuşlardır. Gastrointestinal ve pulmoner nöroendokrin tümörlerde, nöroendokrin diferansiasyonda rol alan hASH1 transkripsiyon faktörünün ekspresyonunun arttığının kanıtlanması ve bundan yola çıkarak nöroendokrin differansiasyon gösteren prostat adenokarsinomlarında yapılan çalışmalarda nöroendokrin komponentte benzer bulguların görülmesi, bu faktörün neoadjuvan tedavi

almış gastrointestinal adenokarsinomlarda da nöroendokrin diferansiasyonda görev alıp almayacağı merakını uyandırmıştır, ancak böyle bir bulgu saptanmamıştır ^{95,96,97}. Gastrointestinal mukozadaki nöroendokrin hücrelerde de hASH1 ekspresyonu görülmemiştir ⁹⁸.

İlginç olarak; çalışmamızda NHH görülen olguların %47,8'i ypT4a/b evresine sahip olup ypT evresi arttıkça NHH varlığı olasılığı artma eğilimindeydi. Bu durum, tümörden salgılanan büyüme faktörlerinin NHH'yi uyarıyor olabileceğini akla getirmektedir. Ancak ypT evresi ile NHH arasında istatistiksel anlamlılık saptansa da ypT0 ve ypT1b evre hastaların çok az sayıda oluşu bu durumun nedenini açıklamayı güçleştirmektedir. NHH olan ve olmayan olgular arasında yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, tümör tipi, tümör derecesi, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, ypN evresi, lenf nodu metastazı, nüks ve sağkalım parametrelerinde anlamlı farklılık görülmemiştir. Wang ve arkadaşları ¹⁰² neoadjuvan tedavi almış özofageal ve gastroözofageal bileşke karsinomu olgularında, tümörde kromogranin A immünohistokimyası ile boyanan hücrelerin arttığını ve çoğunda fokal nöroendokrin diferansiasyon görüldüğünü belirtmiş, nöroendokrin diferansiasyonun kötü prognozla ilişkili olduğunu saptamıştır. Öte yandan bizim çalışmamıza nöroendokrin farklılaşma gösteren tümörler dahil edilmediğinden böyle bir karşılaştırma yapmak mümkün değildir.

Mide mukozasında, özellikle korpusta, nöroendokrin hücre hiperplazisinin intestinal metaplazi ve kronik atrofik gastrit zemininde geliştiği, bu iki lezyonun intestinal tip adenokarsinomların prekürsör lezyonlarından sayıldığı ve sıklıkla bu tümörlere eşlik ediyor olabileceği de göz önüne alındığında yaygın atrofi ve intestinal metaplazi görülen olgular çalışmamıza dahil edilmemiştir. Çalışmaya dahil edilen olgularda da hem tümör çevresi, hem de tümörden uzak mukozada intestinal metaplazi ve kronik atrofik gastrit varlığına bakılmış olup NHH ile tümör çevresi intestinal metaplazi ve atrofi arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Bunun yanı sıra tümörden uzak mukozada H&E boyalı kesitlerde nöroendokrin hücre proliferasyonu görülmemiştir. Ek olarak çalışmamızda olguların 18'ini oluşturan diffüz tip adenokarsinomların 11'inde NHH görülmüştür ve diffüz tip adenokarsinomların patogenezisinde intestinal metaplazi ve

atrofinin rol oynamadığı bilinmektedir. Bu bulgular NHH'nin, neoadjuvan tedavinin bir etkisi olduğu hipotezini güçlendirmektedir. Literatürde neoadjuvan tedaviden bağımsız olarak gastrik adenokarsinom çevresinde NHH görüldüğü bildirilse de bu çalışmalarda intestinal metaplazi ve kronik atrofik gastrit varlığı ya da yokluğuna değinilmemiştir ^{103,104}. Tzaneva ise gastrik adenokarsinomlarda tümör içerisindeki ve tümör bitişiği mukozadaki nöroendokrin hücreleri incelemiş, tümör bitişiği mukozada görülen NHH'nin genelde intestinal tip adenokarsinomlarda görüldüğünü ve intestinal tip mukozada saptandığını bildirmiştir ¹⁰⁵. Hamilton ve Koppert de neoadjuvan tedavi alan ve almayan özofagus ve gastroözofageal bileşke tümörlerinde, komşuluğunda izlenen Barrett özofagusunda nöroendokrin hücre dağılımının normal mide mukozası ile benzer şekilde kript bazallerine lokalize olduğunu belirtmiş, yüksek dereceli displazi ve adenokarsinomda ise azalma eğilimi gösterdiğini gözlemlemiştir, ancak düşük dereceli displazi dışında nöroendokrin hücre proliferasyonundan bahsetmemiş ve neoadjuvan tedavi alan ve almayan grupları karşılaştırmamışlardır ^{106,107}. Dolayısıyla, olguların neoadjuvan tedavi öncesi biyopsilerinin yeterli sayıya ulaşmaması nedeni ile bu biyopsilerin tedavi sonrası örneklerle karşılaştırılamaması ve tümör bitişiği mukozada NHH araştırılacak neoadjuvan tedavi almayan bir kontrol grubunun olmaması bu çalışmamızın kısıtlılıkları arasında olmakla birlikte çalışmamızda izlenen nöroendokrin hücre proliferasyonlarının neoadjuvan tedaviye bağlı geliştiği düşünülmektedir.

SEER verilerine göre mide ve özofagus kanserlerinin 5 yıllık sağkalım oranı sırasıyla %36,4 ve %21,6'dır ¹⁰⁸. Bu derece agresif ve mortal gidişatları, dünya çapında önleme, tarama ve tedavi protokollerinin geliştirilmesi amacıyla bu iki kanser türünün patogenezi ve prognostik faktörlerinin araştırılması gerekliliğini ortaya koymaktadır. Bizim serimizde ise neoadjuvan tedavi almış lokal ileri gastroözofageal bileşke ve mide adenokarsinomlarının %62,7'si ölümlle sonlanmıştır ve bu hastaların %73,1'i kadındır. lncRNA'lerden (uzun kodlanmayan RNA) biri olan HOTAIR'nin karsinogeneziste apoptozis inhibisyonu, EMT, metastaz, migrasyon ve kemoterapi ilaçlarına direnç ile ilişkili olduğu ve dolayısıyla gastrointestinal kanserlerde prognostik önemi olduğu bilinmektedir ¹⁰⁹. Gastrik kanserlerde ise östradiol, tümör hücrelerinde östrojen reseptörü

varlığında, H. Pylori'den salgılanan cagA virülans faktörünün de etkisiyle, HOTAIR transkripsiyonunu uyararak diffüz tip adenokarsinom gelişiminde görev almaktadır ¹¹⁰. Ayrıca gastrik tümörlerde GPER1 (G protein kenetli östrojen reseptörü 1) ekspresyonunun NADK1 (nikotinamid adenin dinükleotid kinaz 1) aktivasyonu ile ekstrasellüler matriksten ayrılan hücrelerin programlı hücre ölümünü engelleyerek peritoneal metastaza yol açtığı bildirilmektedir ¹¹¹. Dolayısıyla gastrik karsinomlar ile östrojen reseptörleri arasındaki ilişki, çalışmamızda saptanan kadınlarda erkeklere göre daha sık diffüz tip adenokarsinom ve periton metastazı görülme riskini açıklar niteliktedir. Serimizde diffüz tip adenokarsinom ve uzak metastazın düşük sağkalım ile istatistiksel anlamlı ilişki gösterdiği de göz önüne alındığında, kadınlarda erkeklere göre mortalite riskinin artması bu duruma bağlanmaktadır. Benzer şekilde literatürde genç ve kadın hastalarda diffüz tip adenokarsinomun daha sık görüldüğü ve bu hasta grubunun düşük sağkalım ile ilişkisi saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da diffüz tip adenokarsinom daha genç hastalarda saptanmıştır. Ancak nüks ve sağkalım ile yaş arasında istatistiksel anlamlı ilişki görülmemiştir. İlginç olarak mide de dahil olmak üzere çoğu tümörde taşlı yüzük hücreli komponentin kötü prognozla ilişkisi bilinmesine karşın ¹¹⁴ çalışmamızda taşlı yüzük hücreli komponentin varlığının nüks ve mortalite ile ilişkisi saptanmamıştır. Literatürde pür ve mikst taşlı yüzük hücreli karsinomlar arasında ya da mikst taşlı yüzük hücreli karsinomlarda eşlik eden komponentin türüne bağlı olarak prognostik farklılıklar görülmüş olsa da bu konu mevcut çalışmamızın sınırları dışına çıkmaktadır ¹¹⁵.

Serimizde kardiya lokalizasyonlu tümörler, kardiya dışı tümörlere göre daha kötü prognoza sahiptir. Bu bulgu literatür ile uyumlu olsa da, literatürden farklı olarak gastroözofageal bileşke tümörlerinin diğer lokalizasyonlara göre hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım olasılığı daha yüksek bulunmuştur ^{116,117,118}. Ancak literatürdeki çalışmalar neoadjuvan tedavi almayan olguları da içerir iken çalışmamıza sadece neoadjuvan tedavi alan olguların dahil edildiği düşünüldüğünde, bu durum belki de farklı lokalizasyona sahip tümörlerin neoadjuvan tedaviye farklı yanıt veriyor olabileceği ihtimali ile açıklanabilir.

Çalışmamızda tümör regresyon derecesi ile nüks ve sağkalım arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Benzer şekilde ypT4a/b evreye sahip hastaların %80,8'inde nüks, %78,6'sında da ölüm görülmesine karşın ypT evresinin nüks ve sağkalım ile ilişkisi istatistiksel olarak görülmemiştir. Literatürde tümör regresyon derecesinin prognoza etkisinde farklı sonuçlar bildirilmiştir. Stark ve arkadaşları 247 olguluk serilerinde tümör regresyon derecesi skor 0 olan tümörlerde lokal kontrol sağlandığını, ancak tümör regresyon derecesinin nüksü etkilemediğini belirtmiştir ¹¹⁹. Ikoma ve arkadaşları ise 356 olguluk serilerinde tümör regresyon derecesini sağkalım ile ilişkili bulmamalarına rağmen skor 3 tümörlerin sıklıkla ileri ypTNM evresi ile görüldüklerinden ve bu nedenle kötü prognoza sahip olduklarından bahsetmiştir ¹²⁰. Diğer çalışmalardan farklı olarak Wang ve Lombardi kendi serilerinde tümör regresyon derecesinin sürvi açısından bağımsız risk faktörü olduğunu saptamışlardır ^{121,122}. Sinnamon ve arkadaşları 117 olguluk serilerinde tümör regresyon derecesini NCCN (Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı)'in son kılavuzuna göre değerlendirmiş ve tümör regresyon derecesinin lenf nodu tutulumundan bağımsız olarak prognostik risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir ¹²³. NCCN'in son kılavuzuna göre neoadjuvan tedaviye tam yanıt alan, lenf nodu pozitif tümörler artık skor 0 olarak değerlendirilmemektedir. Sinnamon skor 0 değerlendirilmesinde yapılan bu değişikliğin, çalışmalar arası prognostik farklılığa sebep olmuş olabileceğini belirtmiştir. Bizim serimizde tümör regresyon derecesi değerlendirilirken lenf nodu tutulumu dikkate alınmamış olsa da skor 0 olarak değerlendirilen olguların hepsinde ypN evresi 0'dır. Ancak çalışmamıza dahil edilen hasta sayısının az olması ve tümör regresyon derecesi skor 3 olan tümörlerin olguların %65,1'ini oluşturması tümör regresyon derecesinin nüks ve sağkalım ile ilişkisinin araştırılmasını güçleştirmektedir. Tümör regresyon derecesi ve ypT evresinden bağımsız olarak bahsi geçen bütün çalışmalarda ypN evresi prognostik öneme sahiptir. Çalışmamızda da lenf nodu tutulumu ve ypN evresi nüks ve sağkalım ile ilişkilidir. Bu nedenle diğer çalışmalarla benzer şekilde lenf nodu tutulumu ve ypN evresinin nüks ve sağkalımı öngörmede güçlü bir bağımsız prognostik gösterge olduğu düşünülmektedir.

Lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon ve tümör depoziti varlığı, önceki çalışmalarla benzer şekilde, nüks ve sürvi açısından kötü prognoz ile ilişkilidir ^{124,125,126,127}. Yang ve arkadaşlarının 6672 olguluk serisinden farklı olarak tümör depoziti görülen olgularda tümör tipleri yönünden farklılık izlenmemiştir ¹²⁷.

2019 yılında yapılan FLOT4 faz 2/3 çalışması ile birlikte operasyon öncesi fluorourasil, lökovorin, oksaliptatin ve dosetaksel (FLOT) kullanımının sağkalıma olumlu etkisi nedeniyle, FLOT rejimi lokal ileri gastroözofageal bileşke ve mide kanseri tedavisinde klinik kılavuzlarda yerini almıştır ⁶⁷. Farklı neoadjuvan kemoterapi rejimlerini karşılaştıran çalışmalarda FLOT rejiminin tümör regresyonu ve sağkalım açısından diğer rejimlere üstünlüğü kanıtlanmıştır ^{128,129,130}. Bizim çalışmamızda da operasyon öncesi FLOT tedavisi uygulanan hastalarda, diğer rejimlere göre tümörün neoadjuvan tedaviye daha iyi yanıt verdiği ve tümör regresyon derecesi ile korele şekilde ypT evresinin daha düşük olduğu gözlenmiştir. Neoadjuvan kemoterapi rejimleri arasında nüks ve sağkalımda farklılık saptanmasa da FLOT rejimi literatür ile uyumlu olarak tümör regresyonuna katkıda bulunmakta ve R0 cerrahi rezeksiyon yapılabilme imkanı vermektedir.

Literatürde D2 lenf nodu diseksiyonu yapılan gastrik tümörlerde, operasyon sonrası kemoradyoterapi uygulamasının sadece kemoterapiye göre sağkalım açısından üstünlüğü saptanmamış olup nüks açısından ise farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır ^{131,132,133}. CRITICS faz 3 çalışmasında ise neoadjuvan tedavi alan gastroözofageal bileşke ve mide tümörlerinde adjuvan tedavinin sağkalımı arttırmadığı, adjuvan kemoradyoterapi ve kemoterapi arasında ise hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım açısından fark olmadığı bildirilmiştir ¹³⁴. Bizim serimizde ise, olgu sayısı az olmakla birlikte, benzer şekilde adjuvan tedavi nüks ve sağkalımı etkilememiştir. Ancak farklı olarak adjuvan tedaviye radyoterapi eklenen hastalarda sadece adjuvan kemoterapi alan hastalara göre daha az nüks ve daha iyi sağkalım izlenmiştir.

6. SONUÇ

1. Neoadjuvan tedavi alan gastroözofageal bileşke ve mide adenokarsinomlarında hem hasarlı, reperatif ya da tümör ile infiltre mukozanın görüldüğü tümör yatağında, hem de tümör komşuluğu normal mukozada nöroendokrin hücre proliferasyonu izlenmektedir.
2. Neoadjuvan tedaviye bağlı mukozada izlenen nöroendokrin hücre proliferasyonu kronik atrofik gastritteki NHH benzeri görünüme sahiptir ve neoplastik değildir.
3. Neoadjuvan tedavinin mukozada kronik inflamasyon benzeri etkiye yol açarak nöroendokrin hücre proliferasyonuna yol açtığı düşünülmektedir.
4. Neoadjuvan tedaviye bağlı, özellikle tümör yatağında izlenen nöroendokrin hücre kümelerinin varlığı psödohiperplazi ile açıklanabilir. Ancak tümör komşuluğundaki glandüler atrofinin eşlik etmediği normal mukozada da hem mikronodüler hem de lineer türde NHH izlenmesi, neoadjuvan tedavinin gerçek bir hiperplaziyi tetiklediğini göstermektedir.
5. Nöroendokrin hücre proliferasyonu, ypT evresi hariç tümör regresyon derecesi ve neoadjuvan tedavi rejimi de dahil olmak üzere diğer klinikopatolojik parametrelerle ilişkili değildir ve bu proliferasyonun prognostik bir önemi yoktur. Bununla birlikte FLOT tedavisi alan olgularda daha sık mikronodüler türde NHH izlenmiştir.
6. Diffüz tip adenokarsinom daha sık genç ve kadın hastalarda görülmektedir ve kötü prognoz ile ilişkilidir.
7. Tümör regresyon derecesi ve ypT evresinin sağkalım ile ilişkisi saptanmamıştır.
8. Lenf nodu metastazı varlığı ve ileri ypN evresi nüks ve sağkalım açısından güçlü bir kötü prognoz göstergesidir.
9. Neoadjuvan kemoterapi rejimleri arasında nüks ve sağkalımsal farklılık saptanmasa da tümör regresyon derecesi ve ypT evresi açısından FLOT diğer rejimlere üstün görünmektedir.
10. Neoadjuvan tedavi alan olgularda, adjuvan tedavinin üstünlüğü yoktur. Adjuvan kemoradyoterapi, sadece kemoterapiye göre daha iyi prognostik sonuçlara yol açmaktadır.

7. KAYNAKÇA

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. doi:10.3322/caac.21660
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021;149(4):778-789. doi:10.1002/ijc.33588
3. Tolunay T, Kaygusuz S, Keskinçilic B, Özseri S, Gökler ME. *Kanser_Rapor_2018. Türkiye Kanser İstatistikleri 2018*. Published online 2022:26-27. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/Dokumanlar/Istatistikler/Kanser_Rapor_2018.pdf
4. Gallo A, Cha C, Com W, Geibel J, Longo W. Updates on esophageal and gastric cancers MD, Series Editors ESOPHAGEAL CANCER. *World J Gastroenterol*. 2006;12(20):3237-3242. Accessed April 8, 2024. www.wjgnet.com<http://www.wjgnet.com/1007-9327/12/3237.asp>
5. Chang JS, Kim KH, Yoon HI, et al. Locoregional relapse after gastrectomy with D2 lymphadenectomy for gastric cancer. *Br J Surg*. 2017;104(7):877-884. doi:10.1002/bjs.10502
6. Chang JS, Lim JS, Noh SH, et al. Patterns of regional recurrence after curative D2 resection for stage III (N3) gastric cancer: Implications for postoperative radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2012;104(3):367-373. doi:10.1016/j.radonc.2012.08.017
7. D'Angelica M, Gonen M, Brennan MF, Turnbull AD, Bains M, Karpeh MS. Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2004;240(5):808-816. doi:10.1097/01.sla.0000143245.28656.15
8. Rohatgi PR, Yao JC, Hess K, et al. Outcome of gastric cancer patients after successful gastrectomy: Influence of the type of recurrence and histology on survival. *Cancer*. 2006;107(11):2576-2580. doi:10.1002/CNCR.22317
9. Girling DJ, Bancewicz J, Clark PI, et al. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: A randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;359(9319):1727-1733. doi:10.1016/S0140-6736(02)08651-8

10. Ahmad MU, Javadi C, Poultides GA. Neoadjuvant Treatment Strategies for Resectable Proximal Gastric, Gastroesophageal Junction and Distal Esophageal Cancer. *Cancers (Basel)*. 2022;14(7). doi:10.3390/cancers14071755
11. Coccolini F, Nardi M, Montori G, et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric and esophago-gastric cancer. Meta-analysis of randomized trials. *Int J Surg*. 2018;51(January):120-127. doi:10.1016/j.ijssu.2018.01.008
12. Kiyabu M, Leichman L, Chandrasoma P. Effects of preoperative chemotherapy on gastric adenocarcinomas. A morphologic study of 25 cases. *Cancer*. 1992;70(9):2239-2245. doi:10.1002/1097-0142(19921101)70:9<2239::AID-CNCR2820700904>3.0.CO;2-M
13. Becker K, Mueller JD, Schulmacher C, et al. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2003;98(7):1521-1530. doi:10.1002/cncr.11660
14. Hornick JL, Farraye FA, Odze RD. Prevalence and significance of prominent mucin pools in the esophagus post neoadjuvant chemoradiotherapy for Barrett's-associated adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2006;30(1):28-35. doi:10.1097/01.pas.0000174011.29816.fa
15. Brien TP, Farraye FA, Odze RD. Gastric dysplasia-like epithelial atypia associated with chemoradiotherapy for esophageal cancer: A clinicopathologic and immunohistochemical study of 15 cases. *Mod Pathol*. 2001;14(5):389-396. doi:10.1038/modpathol.3880323
16. Zhang X, Jain D. Updates in staging and pathologic evaluation of esophageal carcinoma following neoadjuvant therapy. *Ann N Y Acad Sci*. 2020;1482(1):163-176. doi:10.1111/nyas.14462
17. Soerjomataram I. of Predicted Incidence Trends To 2035. 2021;69(5):823-829. doi:10.1136/gutjnl-2019-320234.Is
18. Kim Y, Park J, Nam B-H, Ki M. Stomach cancer incidence rates among Americans, Asian Americans and Native Asians from 1988 to 2011. *Epidemiol Health*. 2015;37:e2015006. doi:10.4178/epih/e2015006
19. Colquhoun A, Arnold M, Ferlay J, Goodman KJ, Forman D, Soerjomataram I.

- Global patterns of cardia and non-cardia gastric cancer incidence in 2012. *Gut*. 2015;64(12):1881-1888. doi:10.1136/gutjnl-2014-308915
20. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric Cancer: Descriptive Epidemiology, Risk Factors, Screening, and Prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(5):700-713. doi:10.1158/1055-9965.EPI-13-1057
 21. Kamangar F, Dawsey SM, Blaser MJ, et al. Opposing Risks of Gastric Cardia and Noncardia Gastric Adenocarcinomas Associated With *Helicobacter pylori* Seropositivity. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2006;98(20):1445-1452. doi:10.1093/JNCI/DJJ393
 22. Balakrishnan M, George R, Sharma A, Graham DY. Changing Trends in Stomach Cancer Throughout the World. doi:10.1007/s11894-017-0575-8
 23. Arnold M, Park JY, Camargo MC, Lunet N, Forman D, Soerjomataram I. Is gastric cancer becoming a rare disease? A global assessment of predicted incidence trends to 2035. *Gut*. 2020;69(5):823-829. doi:10.1136/gutjnl-2019-320234
 24. Arnold M, Abnet CC, Neale RE, Vignat J, Edwards L, Arnold M, Abnet CC, Neale RE, Vignat J, Giovannucci EL, McGlynn KA, et al. Global Burden of 5 Major Types of Gastrointestinal Cancer. *Gastroenterology*. 2020;159(1):335-349.e15. 2021;159(1):335-349. doi:10.1053/j.gastro.2020.02.068.Global
 25. Arnold M, Soerjomataram I, Ferlay J, Forman D. Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012. *Gut*. 2015;64(3):381-387. doi:10.1136/gutjnl-2014-308124
 26. Esper J, Agergren L, Einhold B, Ergström R. SYMPTOMATIC GASTROESOPHAGEAL REFLUX AS A RISK FACTOR FOR ESOPHAGEAL ADENOCARCINOMA A BSTRACT Background The causes of adenocarcinomas of. 1999;340.
 27. Sikkema M, de Jonge PJF, Steyerberg EW, Kuipers EJ. Risk of Esophageal Adenocarcinoma and Mortality in Patients With Barrett's Esophagus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*.

- 2010;8(3):235-244. doi:10.1016/j.cgh.2009.10.010
28. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, Sørensen HT, Funch-Jensen P. Incidence of Adenocarcinoma among Patients with Barrett's Esophagus. *N Engl J Med*. 2011;365(15):1375-1383. doi:10.1056/NEJMOA1103042/SUPPL_FILE/NEJMOA1103042_DISCLOSURES.PDF
 29. Abnet CC, Arnold M, Wei W-Q. Epidemiology of Esophageal Squamous Cell Carcinoma HHS Public Access. doi:10.1053/j.gastro.2017.08.023
 30. Arnold M, Laversanne M, Brown LM, Devesa SS, Bray F. Predicting the Future Burden of Esophageal Cancer by Histological Subtype: International Trends in Incidence up to 2030. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(8):1247-1255. doi:10.1038/ajg.2017.155
 31. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention - PubMed. Accessed May 26, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1458460/>
 32. D'elios MM, Bergman MP, Azzurri A, et al. H⁺, K⁺-ATPase (proton pump) is the target autoantigen of Th1-type cytotoxic T cells in autoimmune gastritis. *Gastroenterology*. 2001;120(2):377-386. doi:10.1053/gast.2001.21187
 33. D'Elcios MM, Appelmek BJ, Amedei A, Bergman MP, Del Prete G. Gastric autoimmunity: The role of *Helicobacter pylori* and molecular mimicry. *Trends Mol Med*. 2004;10(7):316-323. doi:10.1016/j.molmed.2004.06.001
 34. Amedei A, Bergman MP, Appelmek BJ, et al. Molecular Mimicry between *Helicobacter pylori* Antigens and H⁺,K⁺-Adenosine Triphosphatase in Human Gastric Autoimmunity. *J Exp Med*. 2003;198(8):1147-1156. doi:10.1084/jem.20030530
 35. Meyer AR, Goldenring JR, Barrett K, Petersen O, Meyer AR, Goldenring JR. The Journal of Physiology Injury, repair, inflammation and metaplasia in the stomach Epithelial damage SPEM formation Mucus hypersecretion Alternative macrophage activation. *Authors J Physiol C*. 2018;596:17. doi:10.1113/JP275512

36. Goldenring JR. Pyloric metaplasia, pseudopyloric metaplasia, ulcer-associated cell lineage and spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia: reparative lineages in the gastrointestinal mucosa HHS Public Access. *J Pathol.* 2018;245(2):132-137. doi:10.1002/path.5066
37. JASS JR, FILIPE MI. A variant of intestinal metaplasia associated with gastric carcinoma: a histochemical study. *Histopathology.* 1979;3(3):191-199. doi:10.1111/J.1365-2559.1979.TB02996.X
38. Niwa T, Ikehara Y, Nakanishi H, et al. Mixed gastric- and intestinal-type metaplasia is formed by cells with dual intestinal and gastric differentiation. *J Histochem Cytochem.* 2005;53(1):75-85. doi:10.1369/jhc.4A6443.2005
39. Tong QY, Pang MJ, Hu XH, et al. Gastric intestinal metaplasia: progress and remaining challenges. *J Gastroenterol.* 2024;59(4):285-301. doi:10.1007/s00535-023-02073-9
40. Kang JM, Lee BH, Kim N, et al. CDX1 and CDX2 expression in intestinal metaplasia, dysplasia and gastric cancer. *J Korean Med Sci.* 2011;26(5):647-653. doi:10.3346/jkms.2011.26.5.647
41. Sugano K, Moss SF, Kuipers EJ. Gastric Intestinal Metaplasia: Real Culprit or Innocent Bystander as a Precancerous Condition for Gastric Cancer? *Gastroenterology.* 2023;165(6):1352-1366.e1. doi:10.1053/j.gastro.2023.08.028
42. Goldenring JR. Spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia (SPEM) cell lineages can be an origin of gastric cancer. *J Pathol.* 2023;260(2):109-111. doi:10.1002/path.6089
43. Choi S Il, Yoon C, Park MR, et al. CDX1 expression induced by CagA-expressing helicobacter pylori promotes gastric tumorigenesis. *Mol Cancer Res.* 2019;17(11):2169-2183. doi:10.1158/1541-7786.MCR-19-0181
44. Sue S, Shibata W, Maeda S. Helicobacter pylori-induced signaling pathways contribute to intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. *Biomed Res Int.* 2015;2015. doi:10.1155/2015/737621
45. Graham DY, Zou WY. Guilt by association: Intestinal metaplasia does not progress to gastric cancer. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018;34(6):458-464.

doi:10.1097/MOG.0000000000000472

46. Solcia E, Bordi C, Creutzfeldt W, et al. Histopathological Classification of Nonantral Gastric Endocrine Growths in Man. *Digestion*. 1988;41(4):185-200. doi:10.1159/000199786
47. Dacha S, Razvi M, Massaad J, Cai Q, Wehbi M. Hypergastrinemia. doi:10.1093/gastro/gov004
48. Classification and Grading of Gastritis: The Updated Sydney... : The American Journal of Surgical Pathology. Accessed May 27, 2024. https://journals.lww.com/ajsp/abstract/1996/10000/classification_and_grading_of_gastritis__the.1.aspx
49. Rugge M, Correa P, Di Mario F, et al. OLGA staging for gastritis: A tutorial. *Dig Liver Dis*. 2008;40(8):650-658. doi:10.1016/j.dld.2008.02.030
50. Ahn JY, Son DH, Choi KD, et al. Neoplasms arising in large gastric hyperplastic polyps: Endoscopic and pathologic features. *Gastrointest Endosc*. 2014;80(6):1005-1013.e2. doi:10.1016/j.gie.2014.04.020
51. Terada T. Malignant transformation of foveolar hyperplastic polyp of the stomach: A histopathological study. *Med Oncol*. 2011;28(4):941-944. doi:10.1007/s12032-010-9556-6
52. Han AR, Sung CO, Kim KM, et al. The clinicopathological features of gastric hyperplastic polyps with neoplastic transformations: A suggestion of indication for endoscopic polypectomy. *Gut Liver*. 2009;3(4):271-275. doi:10.5009/gnl.2009.3.4.271
53. Montgomery EA, Garcia-Buitrago MT. Gastric dysplasia and adenomas: how it all MAPS out! *Diagnostic Histopathol*. 2021;27(2):75-84. doi:10.1016/j.mpdhp.2020.11.004
54. Shimada H, Noie T, Ohashi M, Oba K, Takahashi Y. Clinical significance of serum tumor markers for gastric cancer: A systematic review of literature by the Task Force of the Japanese Gastric Cancer Association. *Gastric Cancer*. 2014;17(1):26-33. doi:10.1007/S10120-013-0259-5/TABLES/3
55. Chevallay M, Bollschweiler E, Chandramohan SM, et al. Cancer of the

- gastroesophageal junction: a diagnosis, classification, and management review. *Ann N Y Acad Sci.* 2018;1434(1):132-138. doi:10.1111/nyas.13954
56. Pei Q, Wang L, Pan J, Ling T, Lv Y, Zou X. Endoscopic ultrasonography for staging depth of invasion in early gastric cancer: A meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015;30(11):1566-1573. doi:10.1111/jgh.13014
 57. Salmanoglu E. The role of [18F]FDG PET/CT for gastric cancer management. *Nucl Med Rev.* 2021;24(2):99-103. doi:10.5603/NMR.2021.0021
 58. Rosenbaum SJ, Stergar H, Antoch G, Veit P, Bockisch A, Köhl H. Staging and follow-up of gastrointestinal tumors with PET/CT. *Abdom Imaging.* 2006;31(1):25-35. doi:10.1007/s00261-005-0031-3
 59. Xia JY, Adam | A Aziz. Advances in screening and detection of gastric cancer. *J Surg Oncol.* 2022;125. doi:10.1002/jso.26844
 60. Conti CB, Agnesi S, Scaravaglio M, et al. Early Gastric Cancer: Update on Prevention, Diagnosis and Treatment. *Int J Environ Res Public Heal.* Published online 2023. doi:10.3390/ijerph20032149
 61. De Manzoni G, Marrelli D, Baiocchi GL, et al. The Italian Research Group for Gastric Cancer (GIRCG) guidelines for gastric cancer staging and treatment: 2015. *Gastric Cancer.* 2017;20(1):20-30. doi:10.1007/s10120-016-0615-3
 62. Article S. Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2021 (6th edition). *Gastric Cancer.* 2023;26(1):1-25. doi:10.1007/s10120-022-01331-8
 63. Songun I, Putter H, Kranenbarg EMK, Sasako M, van de Velde CJH. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(5):439-449. doi:10.1016/S1470-2045(10)70070-X
 64. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(1):11-20. doi:10.1056/NEJMOA055531
 65. Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol.* 2011;29(13):1715-1721.

doi:10.1200/JCO.2010.33.0597

66. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: A report of the V25 study group. *J Clin Oncol*. 2006;24(31):4991-4997. doi:10.1200/JCO.2006.06.8429
67. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a ra. *Lancet*. 2019;393(10184):1948-1957. doi:10.1016/S0140-6736(18)32557-1
68. Li ZY, Koh CE, Bu Z De, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFOX: Improved outcomes in Chinese patients with locally advanced gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2012;105(8):793-799. doi:10.1002/jso.23009
69. Enzinger PC, Burtness BA, Niedzwiecki D, et al. CALGB 80403 (Alliance)/E1206: A Randomized Phase II Study of Three Chemotherapy Regimens Plus Cetuximab in Metastatic Esophageal and Gastroesophageal Junction Cancers. *J Clin Oncol*. 2016;34(23):2736. doi:10.1200/JCO.2015.65.5092
70. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): A phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9742):687-697. doi:10.1016/S0140-6736(10)61121-X
71. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol*. 2009;27(6):851-856. doi:10.1200/JCO.2008.17.0506
72. van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, et al. Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(22):2074-2084. doi:10.1056/nejmoa1112088

73. 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.
doi:10.1111/apm.1965.64.1.31
74. BlueBooksOnline. Accessed June 4, 2024.
<https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/31/29>
75. Goseki N, Takizawa T, Koike M. Differences in the mode of the extension of gastric cancer classified by histological type: New histological classification of gastric carcinoma. *Gut*. 1992;33(5):606-612. doi:10.1136/gut.33.5.606
76. Ming S -C. Gastric carcinoma: A pathobiological classification. *Cancer*. 1977;39(6):2475-2485. doi:10.1002/1097-0142(197706)39:6<2475::AID-CNCR2820390626>3.0.CO;2-L
77. Moon HS, Jeong HY. Various Classification of Gastric Adenocarcinoma. 2019;7(1):8-12.
78. Berlth F, Bollschweiler E, Drebber U, Hoelscher AH, Moenig S. Pathohistological classification systems in gastric cancer: Diagnostic relevance and prognostic value. *World J Gastroenterol*. 2014;20(19):5679-5684.
doi:10.3748/wjg.v20.i19.5679
79. AJCC Cancer Staging Manual. *AJCC Cancer Staging Man*. Published online October 24, 2016. doi:10.1007/978-3-319-40618-3
80. Tsagkalidis V, Blaszczyk MB, In H. Interpretation of Tumor Response Grade following Preoperative Therapy for Gastric Cancer: An Overview. *Cancers (Basel)*. 2023;15(14):1-11. doi:10.3390/cancers15143662
81. Shi C, Berlin J, Branton PA, et al. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Stomach. Published online 2020. Accessed June 5, 2024. www.cap.org/cancerprotocols.
82. Waldum HL, Syversen U. Chromogranin A (CGA) and the enterochromaffin-like (ECL) cell. *Adv Exp Med Biol*. 2000;482:361-367. doi:10.1007/0-306-46837-9_29
83. Portela-gomes GM. CHROMOGRANIN A IMMUNOREACTIVITY IN

NEUROENDOCRINE CELLS IN THE HUMAN GASTROINTESTINAL TRACT AND PANCREAS. Published online 1985:193-203.

84. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, et al. Gastric Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2022;20(2):167-192. doi:10.6004/JNCCN.2022.0008
85. Birkness-Gartman JE, Hutchings DA, Montgomery EA, Voltaggio L. Injury patterns and potential diagnostic pitfalls associated with radiation and radio-chemotherapy in the stomach and gastroesophageal junction. *Hum Pathol*. 2023;131:17-25. doi:10.1016/j.humpath.2022.12.002
86. Stewart CJR, Hillery S. Mucosal endocrine cell micronests and single endocrine cells following neo-adjuvant therapy for adenocarcinoma of the distal oesophagus and oesophagogastric junction. *J Clin Pathol*. 2007;60(11):1284-1289. doi:10.1136/jcp.2007.047449
87. Hutchings DA, Salimian KJ, Waters KM, et al. Aberrant p53 Expression in Gastric Biopsies and Resection Specimens Following Neoadjuvant Chemoradiation: A Diagnostic Pitfall. <https://doi.org/10.1177/10668969231157304>. 2023;31(8):1458-1465. doi:10.1177/10668969231157304
88. Star K V., Ho VT, Wang HH, Odze RD. Histologic features in colon biopsies can discriminate mycophenolate from GVHD-induced colitis. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(9):1319-1328. doi:10.1097/PAS.0b013e31829ab1ef
89. Wong M, Larson BK, Dhall D. Neuroendocrine proliferations in inflammatory bowel disease: differentiating neuroendocrine tumours from neuroendocrine cell micronests. *Histopathology*. 2019;74(3):415-423. doi:10.1111/HIS.13769
90. Ojukwu K, Cox BK, Larson BK, Guindi M, Waters KM, Hutchings DA. Capecitabine-induced Gastrointestinal Injury Shows a Graft-Versus-Host Disease (GVHD)-like Pattern. *Am J Surg Pathol*. 2023;47(10):1160-1167. doi:10.1097/PAS.0000000000002093
91. Pacheco RR, Faraz M, Lee H. Neuroendocrine cell micronests of the colon. *Hum Pathol Reports*. 2022;28(April):300644. doi:10.1016/j.hpr.2022.300644

92. Smith DM, Haggitt RC. The prevalence and prognostic significance of argyrophil cells in colorectal carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 1984;8(2):123-128. doi:10.1097/00000478-198402000-00006
93. Wang LL, Yao GY, Zhao ZS, Wei XL, Xu RJ. Clonality analysis of neuroendocrine cells in gastric adenocarcinoma. *World J Gastroenterol*. 2013;19(32):5340-5346. doi:10.3748/wjg.v19.i32.5340
94. Shia J, Tickoo SK, Guillem JG, et al. Increased Endocrine Cells in Treated Rectal Adenocarcinomas A Possible Reflection of Endocrine Differentiation in Tumor Cells Induced by Chemotherapy and Radiotherapy. 2002;26(7):863-872. doi:10.1097/01.PAS.0000017002.42802.BC
95. Ye B, Cappel J, Findeis-Hosey J, et al. HASH1 is a specific immunohistochemical marker for lung neuroendocrine tumors. *Hum Pathol*. 2016;48:142-147. doi:10.1016/J.HUMPATH.2015.09.019
96. Rapa I, Ceppi P, Bollito E, et al. Human ASH1 expression in prostate cancer with neuroendocrine differentiation. *Mod Pathol*. 2008;21(6):700-707. doi:10.1038/modpathol.2008.39
97. Volante M, Marci V, Andrejevic-Blant S, et al. Increased neuroendocrine cells in resected metastases compared to primary colorectal adenocarcinomas. *Virchows Arch*. 2010;457(5):521-527. doi:10.1007/s00428-010-0967-8
98. Aberrant expression of human achaete-scute homologue gene 1 in the gastrointestinal neuroendocrine carcinomas - PubMed. Accessed June 11, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15701827/>
99. Mori M, Mimori K, Kamakura T, Adachi Y, Ikeda Y, Sugimachi K. Chromogranin positive cells in colorectal carcinoma and transitional mucosa. *J Clin Pathol*. 1995;48(8):754-758. doi:10.1136/jcp.48.8.754
100. Correlation between chromogranin-A expression and pathological variables in human colon carcinoma - PubMed. Accessed June 11, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12017321/>
101. Endocrine cells in colorectal carcinomas. Immunohistochemical study - PubMed. Accessed June 11, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11247395/>

102. Wang KL, Yang Q, Cleary KR, et al. The significance of neuroendocrine differentiation in adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction after preoperative chemoradiation. *Cancer*. 2006;107(7):1467-1474. doi:10.1002/cncr.22179
103. BONAR SF, SWEENEY EC. The prevalence, prognostic significance and hormonal content of endocrine cells in gastric cancer. *Histopathology*. 1986;10(1):53-63. doi:10.1111/j.1365-2559.1986.tb02460.x
104. Celikel C, Eren F, Gulluoglu B, Bekiroglu N, Turhal S. Relation of neuroendocrine cells to transforming growth factor-alpha and epidermal growth factor receptor expression in gastric adenocarcinomas: Prognostic implications. *Pathol Oncol Res*. 2007;13(3):215-226. doi:10.1007/BF02893502
105. Tzaneva MA. Endocrine cells in gastric carcinoma and adjacent mucosa. An immunohistochemical and ultrastructural study. *Histochem J*. 2002;34(3-4):173-180. doi:10.1023/A:1020998616007
106. Hamilton K, Chiappori A, Olson S, Sawyers J, Johnson D, Washington K. Prevalence and prognostic significance of neuroendocrine cells in esophageal adenocarcinoma. *Mod Pathol*. 2000;13(5):475-481. doi:10.1038/modpathol.3880081
107. Koppert LB, Wijnhoven BPL, Tilanus HW, Stijnen T, Van Dekken H, Dinjens WNM. Neuroendocrine Cells in Barrett's Mucosa and Adenocarcinomas of the Gastroesophageal Junction. *Int J Surg Pathol*. 2004;12(2):117-125. doi:10.1177/106689690401200204
108. Cancer Statistics. Accessed June 15, 2024. <https://seer.cancer.gov/statistics/>
109. Yang J, Xu S, Wang S, et al. HOTAIR as a diagnostic and prognostic biomarker of gastrointestinal cancers: an updated meta-analysis and bioinformatics analysis based on TCGA data. *Biosci Rep*. 2023;43(3). doi:10.1042/BSR20222174
110. Kang S, Park M, Cho JY, et al. Tumorigenic mechanisms of estrogen and Helicobacter pylori cytotoxin-associated gene A in estrogen receptor α -positive diffuse-type gastric adenocarcinoma. *Gastric Cancer*. 2022;25(4):678-696. doi:10.1007/s10120-022-01290-0

111. Wu T, Ding K, Wang C, et al. G-protein-coupled estrogen receptor 1 promotes peritoneal metastasis of gastric cancer through nicotinamide adenine dinucleotide kinase 1-mediated redox modulation. *FASEB J*. 2024;38(3):1-18. doi:10.1096/fj.202301172RRRR
112. Bongkotvirawan P, Aumpan N, Pornthisarn B, et al. Predictive Factors Associated with Survival in Female Gastric Cancer Patients in Southeast Asia. *Women's Heal Reports*. 2024;5(1):178-185. doi:10.1089/whr.2023.0069
113. Kong X, Wang JL, Chen HM, Fang JY. Comparison of the clinicopathological characteristics of young and Elderly patients with gastric carcinoma: A meta analysis. *J Surg Oncol*. 2012;106(3):346-352. doi:10.1002/JSO.23004
114. Benesch MGK, Mathieson A. Epidemiology of signet ring cell adenocarcinomas. *Cancers (Basel)*. 2020;12(6):1-34. doi:10.3390/cancers12061544
115. Kim YH, Park JH, Park CK, et al. Histologic purity of signet ring cell carcinoma is a favorable risk factor for lymph node metastasis in poorly cohesive, submucosa-invasive early gastric carcinoma. *Gastric Cancer*. 2017;20(4):583-590. doi:10.1007/s10120-016-0645-x
116. Liu K, Zhang W, Chen X, et al. Comparison on Clinicopathological Features and Prognosis between Esophagogastric Junctional Adenocarcinoma (Siewert II/III Types) and Distal Gastric Adenocarcinoma: Retrospective Cohort Study, a Single Institution, High Volume Experience in China. *Med (United States)*. 2015;94(34):e1386. doi:10.1097/MD.0000000000001386
117. Talamonti MS, Kim SP, Yao KA, et al. Surgical outcomes of patients with gastric carcinoma: The importance of primary tumor location and microvessel invasion. *Surgery*. 2003;134(4):720-727. doi:10.1016/S0039-6060(03)00337-4
118. Park JY, Kim EJ, Yang JY, Park KB, Kwon OK. Comparison of the Prognosis of Upper-Third Gastric Cancer With That of Middle and Lower-Third Gastric Cancer. *J Gastric Cancer*. 2024;24(2):159-171. doi:10.5230/jgc.2024.24.e3
119. Stark AP, Estrella JS, Chiang YJ, et al. Impact of tumor regression grade on recurrence after preoperative chemoradiation and gastrectomy for gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2020;122(3):422-432. doi:10.1002/jso.25984

120. Ikoma N, Estrella JS, Blum Murphy M, et al. Tumor Regression Grade in Gastric Cancer After Preoperative Therapy. *J Gastrointest Surg.* 2021;25(6):1380-1387. doi:10.1007/S11605-020-04688-2
121. Wang Y, Xu H, Hu C, et al. Prognostic value and clinicopathological correlation of the tumor regression grade in neoadjuvant chemotherapy for gastric adenocarcinoma: A retrospective cohort study. *J Gastrointest Oncol.* 2022;13(3):1046-1057. doi:10.21037/JGO-22-537/COIF
122. Lombardi PM, Mazzola M, Achilli P, et al. Prognostic value of pathological tumor regression grade in locally advanced gastric cancer: New perspectives from a single-center experience. *J Surg Oncol.* 2021;123(4):923-931. doi:10.1002/JSO.26391
123. Sinnamon AJ, Savoldy M, Mehta R, et al. Tumor Regression Grade and Overall Survival following Gastrectomy with Preoperative Therapy for Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2023;30(6):3580-3589. doi:10.1245/S10434-023-13151-W/TABLES/4
124. 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. doi:10.1007/s11605-011-1600-0
125. 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. doi:10.1016/j.jss.2009.07.015
126. De Franco L, Marrelli D, Voglino C, et al. Prognostic Value of Perineural Invasion in Resected Gastric Cancer Patients According to Lauren Histotype. *Pathol Oncol Res.* 2018;24(2):393-400. doi:10.1007/s12253-017-0257-8
127. Li Y, Li S, Liu L, et al. Incorporation of perigastric tumor deposits into the TNM staging system for primary gastric cancer. *World J Gastrointest Oncol.* 2023;15(9):1605-1615. doi:10.4251/wjgo.v15.i9.1605
128. Paszt A, Simonka Z, Budai K, et al. Impact of neoadjuvant FLOT treatment of advanced gastric and gastroesophageal junction cancer following surgical therapy. *Front Surg.* 2023;10(April):1-13. doi:10.3389/fsurg.2023.1148984

129. Möhring C, Mańczak A, Timotheou A, et al. Perioperative therapy with FLOT4 significantly increases survival in patients with gastroesophageal and gastric cancer in a large real-world cohort. *Int J Cancer*. 2023;153(3):609-622. doi:10.1002/ijc.34511
130. Arefpour AM, Hosseini S, Basi A, Novin K, Foroughi A, Garousi M. Evaluation of Pathological Response Rate and Complications of FOLFOX versus FLOT Regimen in Perioperative Chemotherapy for Resectable Gastric Cancer: A Prospective Study. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2023;24(8):2791-2797. doi:10.31557/APJCP.2023.24.8.2791
131. Lee J, Lim DH, Kim S, et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: The ARTIST trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(3):268-273. doi:10.1200/JCO.2011.39.1953
132. Kim TH, Park SR, Ryu KW, et al. Phase 3 trial of postoperative chemotherapy alone versus chemoradiation therapy in stage III-IV gastric cancer treated with R0 gastrectomy and D2 lymph node dissection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(5):e585-e592. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.07.2378
133. Zhu WG, Xua DF, Pu J, et al. A randomized, controlled, multicenter study comparing intensity-modulated radiotherapy plus concurrent chemotherapy with chemotherapy alone in gastric cancer patients with D2 resection. *Radiother Oncol*. 2012;104(3):361-366. doi:10.1016/j.radonc.2012.08.024
134. Cats A, Jansen EPM, van Grieken NCT, et al. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(5):616-628. doi:10.1016/S1470-2045(18)30132-3