



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA

CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

LOKAL İLERİ EVRE MİDE KANSERİNDE NEOADJUVAN FLOT KEMOTERAPİSİNİ ALAN HASTALARIN RETROSPEKTİF ANALİZİ

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. Süleyman Tuna YOLCU

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. NEBİ SERKAN DEMİRCİ

İSTANBUL – 2023

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**LOKAL İLERİ EVRE MİDE KANSERİNDE NEOADJUVAN FLOT
KEMOTERAPİSİNİ ALAN HASTALARIN RETROSPEKTİF ANALİZİ**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ
Dr. Süleyman Tuna YOLCU

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. NEBİ SERKAN DEMİRCİ

İSTANBUL – 2023

ÖNSÖZ

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı, değerli bilgi birikimlerini bizlerle paylaşarak asistanlık sürecimizi kolaylaştıran değerli hocam Prof. Dr. Hulusi Fuat Demirelli'ye,

Bilgi ve deneyimleriyle yanımda olan, mesleğine, hastalarına bakışıyla, kişiliğiyle hekimliğin önemini ve kutsallığını öğreten değerli hocam Doç. Dr. Nebi Serkan Demirci'ye,

Tez hazırlık sürecimde yardımını esirgemeyen Doçent Dr. Gökmen Umut hocama, Doç. Dr. Nilay Şengül Samancı'ya, Uzm. Dr. Kubilay Karaboyun'a, Uzm. Dr. Muhammed Mustafa Atıcı'ya,

Sadece tez süreci için değil her zaman yanımda olan maddi manevi destekçim biricik eşim Dr. Emine Ayaz Yolcu' ya, zaman olarak olmasa da huzur olarak yardımcı olan oğlum Yusuf Tunahan 'a ,

Üzerimde büyük emeği olan annem, babam, abim ve kardeşime

Uzmanlık eğitimim sürecinde her türlü zorlukta beraber olduğumuz eşkıdem arkadaşlarıma,

İsimlerini telaffuz etmediğim diğer değerli hoca, uzman ve dahiliye asistan arkadaşlarıma

Saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	i
TABLolar LİSTESİ	ii
ŞEKİLLER LİSTESİ	iii
ETİK KURUL	iv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 MİDE KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ	3
2.2 MİDE KANSERİ ETYOLOJİSİ	4
2.3 MİDE KANSERİNDE SEMPTOM VE BULGULAR	4
2.4 MİDE KANSERİNDE TANI	5
2.5 MİDE KANSERLERİNDE SEROLOJİK MARKERLAR	6
2.6 MİDE KANSERLERİNDE İMMUNOHİSTOKİMYASAL BELİRTEÇLER	6
2.7 HİSTOPATOLOJİ	6
2.7.1 MİDENİN ADENOKARSİNOMU	6
2.7.2 MİDENİN SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMU	9
2.7.3 MİDENİN ADENOSKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMU	9
2.8 MİDE KANSERİNİN EVRELENDİRİLMESİ	10
2.9 MİDE KANSERİNDE TEDAVİ	11
2.9.1 ENDOSKOPIK TEDAVİ	12
2.9.2 CERRAHİ TEDAVİ	12
2.9.3 NEOADJUVAN KEMOTERAPİ	12
2.9.4 ADJUVAN KEMOTERAPİ	13
2.9.5 ADJUVAN KEMORADYOTERAPİ	14
2.9.6 METASTATİK VE REZEKE EDİLEMİYEN MİDE KANSERLERİNDE TEDAVİ	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM	16
3.1. ÇALIŞMANIN ÖZELLİKLERİ	16
3.2. İSTATİKSEL YÖNTEM	17
4. BULGULAR	17
5. TARTIŞMA	22
6. KAYNAKÇA	53
7. ÖZGEÇMİŞ	58
8. İNTİHAL RAPORU	59

KISALTMALAR

WHO : World Health Organization

FLOT: Fluorasil Lökoverin Oksaliplatin Taksan (Dosetaksel)

NCCN : National Comprehensive Cancer Network

AJCC : Amerika Birleşik Kanser Komitesi

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

GLOBOCAN : Global Cancer Observatory

UICC : Uluslararası Kanser Kontrol Birliği

MSI : Mikrosatellit İnstabil

MSS : Mikrosatellit Stabil

HP : Helikobakter Pylori

AFP : Alfa Fetoprotein

GEJ : Gastroözefagial Bileşke

EUS : Endoskopik Ultrasonografi

OS: Overall Survival (Genel Sağkalım)

DFS: Disease Free Survival (Hastalıksız Sağkalım)

KT: Kemoterapi

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Lauren sınıflaması karşılaştırma	7
Tablo 2. Gastrik adenokarsinom sınıflandırması	8
Tablo 3. AJCC 8. EDİSYON TNM EVRELEMESİ.....	10
Tablo 4. AJCC 8. EDİSYON PROGNOSTİK EVRELEME (NCCN)	11
Tablo 5. Hastaların Veri Dağılımı	19
Tablo 6. Hastaların Veri Dağılımı	19
Tablo 7. Hastaların Veri Dağılımı	20
Tablo 8. Hastaların Veri Dağılımı	21
Tablo 9. Hastaların Veri Dağılımı	22
Tablo 10. Hastaların Veri Dağılımı	23
Tablo 11. Tanı Yaşı ile Mortalite arasındaki İlişki.....	23
Tablo 12. Mortalite ile klinik evre, lokalizasyon, histolojik ve lauren sınıflaması arasındaki ilişki ...	24
Tablo 13. Mortalite ile Laboratuvar parametreleri Arasındaki İlişki	25
Tablo 14. Mortalite ile Cerrahi ve gcs-f Profilaksi Arasındaki İlişki	26
Tablo 15. Mortalite ile Post Op Patolojik Parametreler Arasındaki İlişki	29
Tablo 16. Mortalite ile Neoadjuvan Tedavi Toksikite, Doz Azaltılması ve Radyolojik ve Patolojik Yanıt Arasındaki İlişki	30
Tablo 17. Mortalite ile Adjuvan Kt ilişkisi.....	32
Tablo 18. Mortalite ile Anlamlı Etkinliği Olan Parametreler	33
Tablo 19. Neoadjuvan Flot Doz Azaltılması ile Relaps Arasındaki İlişki	33
Tablo 20. Relaps ile Anlamlı ilişkisi Olan Parametreler	34
Tablo 21. Genel Sağkalım ile ilişkili Parametreler	35
Tablo 22. Relaps ile Öngörülen Genel Sağkalım Arasındaki İlişki	36
Tablo 23. Tanı Yaşı ile Öngörülen Genel Sağkalım Arasındaki İlişki	36
Tablo 24. Öngörülen Genel Sağkalım ile CEA Arasındaki İlişki	37
Tablo 25. Öngörülen Genel Sağkalım ile Pozitif LN Arasındaki İlişki	38
Tablo 26. Öngörülen Genel Sağkalım ile LVI ilişkisi.....	39
Tablo 27. Öngörülen Genel Sağkalım ile Cerrahi Sınır Arasındaki İlişki	40
Tablo 28. Hastalıksız Sağkalım ile ilişkili Parametreler.....	42
Tablo 29. Öngörülen Hastalıksız Sağkalım ile Tanı Yaşı Arasındaki İlişki	42
Tablo 30. Öngörülen Hastalıksız Sağkalım ile Pozitif LN Arasındaki İlişki	43
Tablo 31. Öngörülen Hastalıksız Sağkalım ile Tedavi Sonrası CEA Arasındaki İlişki.....	44
Tablo 32. Öngörülen Hastalıksız Sağkalım ile LVI Arasındaki İlişki	45
Tablo 33. Öngörülen Hastalıksız Sağkalım ile Cerrahi Sınır Arasındaki İlişki	46

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. En yaygın ilk 10 kanser vaka ve ölümlerinin dağılımı / Globocan 2020	3
Şekil 2. Bölgeye Özgü İnsidans - 2020'de Mide Kanseri için Cinsiyete Göre Yaşa Göre Standartlaştırılmış Oranlar. Kaynak: GLOBOCAN 2020.	3
Şekil 3. Lauren sınıflaması	7
Şekil 4. Mortalite Histolojik Tip Arasındaki İlişki	25
Şekil 5. Mortalite ile CEA ve CA 19.9 Arasındaki İlişki	26
Şekil 6. Mortalite ile Rezeksiyon Arasındaki İlişki	27
Şekil 7. Mortalite ile Sekonder Gcs-f Arasındaki İlişki	27
Şekil 8. Mortalite ile Post Op Patolojik parametreler Arasındaki İlişki.....	28
Şekil 9. Mortalite ile Radyolojik Yanıt ve Patolojik Yanıt Arasındaki İlişki	31
Şekil 10. Mortalite ile Adjuvan Sonrası Relaps Arasındaki İlişkili	31
Şekil 11. Neoadjuvan Flot Doz Azaltılması ile Relaps Arasındaki İlişki	34
Şekil 12. Relaps ile Öngörülen Genel Sağkalım Arasındaki İlişki	36
Şekil 13. Tanı Yaşı ile Öngörülen Genel Sağkalım Arasındaki İlişki	37
Şekil 14. Öngörülen Genel Sağkalım ile CEA Arasındaki İlişki	38
Şekil 15. Öngörülen Genel Sağkalım ile Pozitif LN Arasındaki İlişki	39
Şekil 16. Öngörülen Genel Sağkalım ile LVI ilişkisi.....	40
Şekil 17. Öngörülen Genel Sağkalım ile Cerrahi Sınır Arasındaki İlişki	41
Şekil 18. Öngörülen Hastalıksız Sağkalım ile Tanı Yaşı Arasındaki İlişki	43
Şekil 19. Öngörülen Hastalıksız Sağkalım ile Pozitif LN Arasındaki İlişki	44
Şekil 20. Öngörülen Hastalıksız Sağkalım ile Tedavi Sonrası CEA Arasındaki İlişki.....	45
Şekil 21. Öngörülen Hastalıksız Sağkalım ile LVI Arasındaki İlişki	46
Şekil 22. Öngörülen Hastalıksız Sağkalım ile Cerrahi Sınır Arasındaki İlişki.....	47

ÖZET

LOKAL İLERİ EVRE MİDE KANSERİNDE NEOADJUVAN FLOT KEMOTERAPİSİNİ ALAN HASTALARIN RETROSPEKTİF ANALİZİ

Amaç: Lokal ileri evre mide kanserinde neoadjuvan FLOT kemoterapisinin güncel rejim olmasından dolayı incelemiş olduğumuz literatür ve tez kayıtlarında ülkemizde yeteri kadar çalışma bulamadık. Biz de bu çalışmamızda lokal ileri evre mide kanseri nedeniyle neoadjuvan FLOT kemoterapi rejimi alan hastaların retrospektif değerlendirilmesini amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Ocak 2018- Ocak 2022 yılları arasında Lokal ileri Evre Mide Kanseri tanısı konulup Neoadjuvan Flot Kemoterapisini almış, radyoloji, patoloji, klinik ve laboratuvar verilerine ulaşılan Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Onkoloji Bilim Dalından 10 hasta, İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Onkoloji Bilim Dalından 31 hasta , Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Onkoloji Bilim Dalı'ndan 9 hasta, Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Onkoloji Bilim Dalından 70 hasta olmak üzere toplamda 120 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Bulgular: 120 hastanın ortalama tanı yaşı 58.9 ± 11.4 , erkeklerin sayısı 85 (%70.8), kadınların sayısı 34 (%28.3) saptandı. Histolojik tipe göre 87 hasta(%72.5) adenokarsinom, 25 hasta (%20.8) taşlı yüzük hücreli karsinom saptandı. Lauren sınıflamasına göre 77 hasta(%64.2) intestinal, 24 hasta (%20) diffüz ya da mix saptandı. Tümör lokalizasyonuna göre 40 hasta (%33.3) kardiya, 35 hasta(%29.2) antrum, 26 hasta (%21.7) korpus, 13 hastada(%10.8) tümör jej bölgesinde saptandı. Klinik evre sınıflamasına göre 101 hasta(%85) evre 3, 18 hasta(%15) evre2 ve 1 hasta(%0.8) evre 1 olarak saptandı. Genel sağkalım (OS) 39.2 ay, hastalıksız sağkalım (DFS) 38 ay saptanmıştır. Genel olarak değerlendirildiğinde sağkalım süresini öngörmede tanı yaşı, CEA, CA 19 9, histolojik tip, post op T evresi, post op N evresi, post op pozitif LN sayısı, LVI, PNI, post op grade, post op taşlı yüzük komponent, rezeksiyon tipi, cerrahi sınır pozitifliği, neoadjuvan FLOT radyolojik ve patolojik yanıtı, adjuvan sonrası relapsın anlamlı etkisi gözlenmiştir. 65 yaş üstü tanı yaşı, tedavi sonrası CEA yüksekliği, postop pozitif LN sayısı, LVI, cerrahi sınırın anlamlı-bağımsız etkisi gözlenmiştir.

Sonuç: Lokal ileri evre mide kanserlerinde neoadjuvan FLOT kemoterapisi alan hastalarda diğer çalışmalara göre daha iyi bir hastalıksız sağ kalım süresi saptandı. Ancak daha kısa genel sağ kalım süresi elde edildi. Daha uzun süreli takiplerde daha doğru sonuçlar alınacağı kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Lokal İleri Evre Mide Kanseri, FLOT kemoterapi rejimi, Neoadjuvan kemoterapi

ABSTRACT

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF PATIENTS RECEIVING NEOADJUVAN FLOT CHEMOTHERAPY FOR LOCAL ADVANCED STAGE GASTRIC CANCER

Aim: Due to the fact that neoadjuvant FLOT chemotherapy is the current regimen in local advanced stage gastric cancer, we could not find enough studies in our country in the literature and thesis records we examined. In this study, we aimed to retrospectively evaluate the patients who received neoadjuvant FLOT chemotherapy regimen for local advanced stage gastric cancer.

Material and Methods: The patients who were diagnosed with local advanced stage gastric cancer between January 2018 and January 2022 and received Neoadjuvant Flot Chemotherapy and whose radiological, pathology, clinical and laboratory data were accessed were included in the study. 10 patients from Cerrahpaşa Medical Faculty Internal Medicine Department Oncology Department, 31 patients from Istanbul Training and Research Hospital Internal Diseases Department Oncology Department, 9 patients from Tekirdağ Namık Kemal University Internal Medicine Department Oncology Department, 70 patients from Haseki Training and Research Hospital Internal Diseases Department Oncology Department and 120 patients in total were included in the study.

Results: . The mean age at diagnosis of 120 patients was 58.9 ± 11.4 , 85 of them were men (70.8%), and 34 of them were women (28.3%). According to histological type, 87 patients (72.5%) were diagnosed with adenocarcinoma and 25 patients (20.8%) with signet ring cell carcinoma. According to Lauren classification, 77 patients (64.2%) were intestinal type, 24 patients (20%) were diffuse or mixed type. Tumor localization was found in the cardia in 40 patients (33.3%), in the antrum in 35 patients (29.2%); in the corpus in 26 patients (21.7%) and in the jej region in 13 patients (10.8%). According to the clinical stage classification, 101 patients (85%) were identified as stage 3, 18 patients (15%) as stage 2 and 1 patient (0.8%) as stage 1. Overall survival (OS) was 39.2 months, and disease-free survival (DFS) was 38 months. When evaluated in general, age at diagnosis, CEA, CA 19 9, histological type, Post op T Stage, Post op N Stage, Post op Positive LN Number, LVI, PNI, Post op Grade, Post op Stone Ring, Resection Type, Significant effect of Surgical Boundary, Neoadjuvant FLOT Radiological and Pathological Response, Post-Adjuvant Relapse was observed. A significant-independent effect of age at diagnosis over 65 years, CEA after treatment, Postop Positive LN Count, LVI, Surgical Margin were observed.

Conclusion: The patients who were received neoadjuvant FLOT chemotherapy with local advanced stage gastric cancer had a better disease-free survival than other studies. However, a shorter overall survival time was achieved. It was concluded that more accurate results would be obtained in longer follow-ups.

Key words: Local Advanced Stage Gastric Cancer, FLOT chemotherapy regimen, Neoadjuvant chemotherapy

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mide kanseri özellikle Doğu Asya ülkeleri olmak üzere dünyada önemli bir sağlık sorunudur. Diğer kanserlerle kıyaslandığında dünyada görülen en sık 5. kanser olmakla beraber ölüm oranlarında ise 4. sıradadır[1].

Etyolojisinde hem çevresel hem de genetik faktörler rol oynar [2].Risk faktörleri içerisinde kardiya kaynaklı tümörlerde obezite, epstein barr virüsü (EBV) ve gastroözefageal reflü (GÖRH) hastalığı ön plandayken kardiya dışı yerleşimli tümörlerde tuzun, tuzu korunmuş yiyeceklerin, nitratların, tütsülenmiş veya salamura edilmiş yiyeceklerin tüketimi ve helicobakter pylorinin neden olduğu kronik mukozal enfeksiyon ön plandadır. Ayrıca yaş, cinsiyet ve ırk/etnik köken gibi değiştirilemeyen faktörlerde mevcuttur [3] [4] [5].

Hastalar genellikle dispepsi ve reflü gibi semptomlar veya disfaji, kilo kaybı, gastrointestinal kanama, anemi ve kusma gibi ileri hastalığı gösterebilecek semptom veya bulgularla başvururlar [6]. Mide kanseri endoskopik biyopsi yapılarak histolojik olarak tanı alır.

Erken evre mide kanserinde 5 yıllık yaşam beklentisi %90 olmakla beraber diğer evrelerde yaşam beklentisi son derece düşüktür. Prognozu belirleyenler ise tümörün evresi, tümör invazyonunun derinliği, lenf nodlarının tutulumu ve uzak metastazın varlığıdır [7].

Erken evre mide kanserinde ana tedavi endoskopik rezeksiyondur. Lokal ileri evre mide kanserinde ise kombine tedavi rejimleri tercih edilir. MAGIC çalışması neoadjuvan kemoterapi ile beraber cerrahinin, sadece cerrahiye karşı sağkalımda daha üstün olduğunu kanıtladı [8]. Bu çalışma neoadjuvan kemoterapi olarak epirubisin, sisplatin ve fluorourasil (ECF) içeren 3 ilaç kombinasyonundan oluşuyordu. [9].FLOT4-AIO çalışması neoadjuvan FLOT'u (florourasil, lökovorin, oksaliplatin ve docetaxel) ECF (veya X'in kapesitabine atıfta bulunduğu ECX) ile karşılaştırdı. Neoadjuvan FLOT, ECF/ ECX'e kıyasla daha üstün bir genel sağkalım ile sonuçlandı. (medyan genel sağ kalım, 50'ye karşı 35 ay) [10]. FLOT rejimi genel sağ kalımı uzatması ve komplet patolojik yanıt oluşturmaları nedeniyle üstünlüğünü kanıtlamış tavsiye edilen kemoterapi rejimi olmuştur [10].

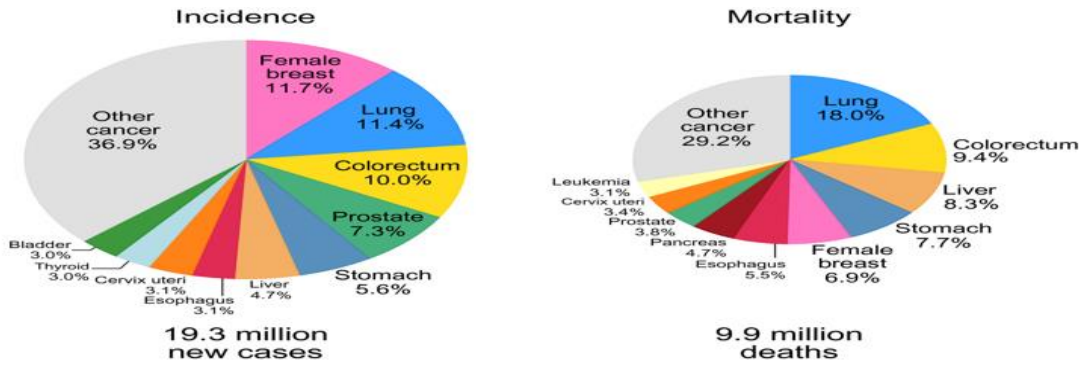
Lokal ileri evre mide kanserinde neoadjuvan FLOT kemoterapisinin güncel rejim olmasından dolayı incelemiş olduğumuz literatür ve tez kayıtlarında ülkemizde yeteri kadar çalışma bulamadık. Biz de bu çalışmamızda lokal ileri evre mide kanseri nedeniyle neoadjuvan FLOT rejimi alan hastaların değerlendirilmesini amaçladık.



2.GENEL BİLGİLER

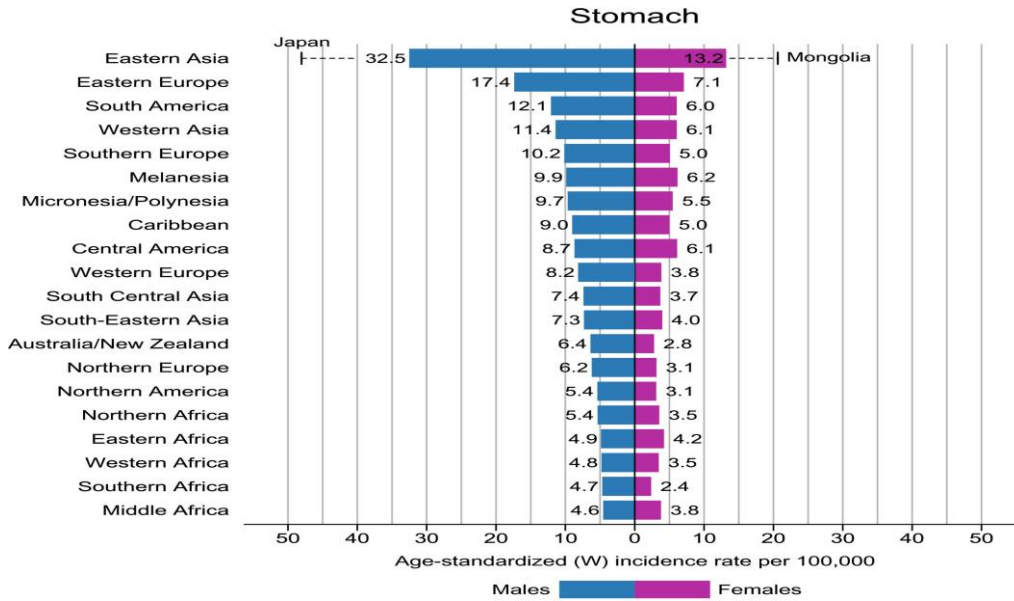
2.1 MİDE KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ

Mide kanseri için 2020'de bir milyondan fazla yeni vaka saptanmış olup tahmini 769.000 ölüme neden olmuştur. Diğer kanserlerle kıyaslandığında dünyada görülen en sık 5. kanser olmakla beraber ölüm oranlarında ise 4. sıradadır. Erkeklerde kadınlara oranla 2 kat daha fazla görülür [1].



Şekil 1. En yaygın ilk 10 kanser vaka ve ölümlerinin dağılımı / Globocan 2020

Mide kanserinin görülme sıklığı coğrafi bölgelere göre farklılık gösterir. Özellikle Japonya ve Moğolistan'ın içerisinde bulunduğu Doğu Asya'da ve Doğu Avrupa'da insidansı yüksek görülürken Kuzey Amerika, Afrika ve Kuzey Avrupa'daki oranlar genellikle düşüktür [1].



Şekil 2. Bölgeye Özgü İnsidans - 2020'de Mide Kanseri için Cinsiyete Göre Yaşa Göre Standartlaştırılmış Oranlar. Kaynak: GLOBOCAN 2020.

Yiyeceklerin daha taze korunabilmesi, buzdolabı kullanımının artması, H. Pylori'ye yönelik önlemlerin artması ve diğer çevresel risk faktörlerinin tanımlanması mide kanseri insidansında azalmaya neden oldu. Ancak dünya nüfusunun yaşlanmasıyla beraber her yıl mutlak yeni vaka sayısı artmaktadır. İnsidanstaki azalma eğilimi son yıllarda kesintiye uğramakla beraber genç hastalarda artma eğiliminde olduğu tespit edilmiştir [11].

2.2 MİDE KANSERİ ETYOLOJİSİ

Etyolojisinde hem genetik ve hem de çevresel faktörler rol oynar[2].

Çevresel faktörler mide kanserinin intestinal tipinde, diffüz tipine kıyasla daha çok etkindir[12]. Kardiya yerleşimli olmayan mide tümörlerinde helicobacter pylori enfeksiyonu en önde gelen risk faktörleri içerisinde[13]. H. pylori ile enfekte olan bireylerin çoğu asemptomatiktir. Ancak h. pylorinin mide mukozasında oluşturduğu kronik enfeksiyon, atrofik gastrit ve intestinal metaplazi ile mide kanserine aşamalı bir şekilde ilerler[14]. İleri yaş, cinsiyet, etnik köken gibi değiştirilemeyen faktörlerle beraber düşük sosyoekonomik durum, sigara içilmesi, alkol tüketilmesi, ailevi yatkınlık, geçirilmiş mide operasyonu, pernisiyöz anemi, salmura, tuzlu, tütsülü ve nitrat içerikli gıdalarla beslenmek mide kanserine yol açan diğer risk faktörleridir[14]. Kardiya kaynaklı tümörlerde obezite, epstein barr virüsü (EBV) ve gastroözefageal reflü (GÖRH) hastalığı ön plandadır[3].

Mide kanseri ile ilişkili genetik faktörler de mevcuttur. En güçlü ilişki herediter diffüz gastrik kanserli (CDH1 mutasyonu) hastalarda görülür. Bu hastaların yaklaşık %80'inde mide kanseri görülür[15]. Diğer genetik faktörler ise Lynch sendromu, kalıtsal meme ve yumurtalık kanseri (BRCA), Li-Fraumeni sendromu, Familial Adenomatöz Polipozis ve Peutz-Jegher sendromlarıdır[16].

2.3 MİDE KANSERİNDE SEMPTOM VE BULGULAR

Mide kanseri tanı anında genelde semptomatiktir. En sık görülen semptomları kilo kaybı ve karın ağrısı olmakla birlikte dispepsi ve reflü gibi semptomlar da görülebilir. Disfaji, kilo kaybı, gastrointestinal kanama, anemi ve kusma gibi alarm semptomların olduğu ileri evre kanseri gösterebilecek semptomlarla da başvurabilirler. Bu alarm semptomları olan hastalara acil endoskopi yapılması gerekir. Ayrıca mide kanserli hastaların dörtte birinde mide ülseri öyküsü mevcuttur[6].

Metastaza bağlı semptomlar ve bulgularla da başvurabilirler. Batında asitin olması, sarılık, laboratuvar bulgusunda özellikle alkalen fosfataz olmak üzere karaciğer enzimlerinin yükselmesi ile karaciğer metastazına bağlı mide kanseri tanısına gidilebilir[17].Kemik metastazına bağlı kemik ağrısı, lenfatik yayılımı olan mide kanserli hastalarda sol supraklaviküler lenf nodu metastazına bağlı virchow nodülü, periumblikal nodül (Sister Mary Joseph's nodülü), sol aksiller lenf nodu (Irish nodu), peritoneal yayılıma bağlı büyümüş over (krukenberg tümörü), cul-de-sac bölgesinde blumer rafı ile de bulgu verebilirler[17].

Mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trousseau sendromu gibi hiperkoagülasyon durumları, membranöz nefropati gibi paraneoplastik durumlarla da hastalar başvurabilirler[18-20].

2.4 MİDE KANSERİNDE TANI

Toraks, batin ve pelvik bilgisayarlı tomografi (bt) taraması görüntüleme için genellikle yeterlidir[21]. Bilgisayarlı tomografi primer tümör için değerlendirme yapmakla beraber asıl amacı metastatik hastalığı değerlendirmektir. TNM evrelemesinde T için doğruluk oranı %43-82 arasındadır[22].

Bilgisayarlı tomografide görülen bazı lezyonların daha iyi değerlendirilmesi için fdg-pet/bt çekilmesi gerekebilir. Kötü differansiye taşlı yüzük hücre tipi kanserler ve müsinöz olmayan tümörler pet-bt de fdg tutmayabilir[21].Lokal ileri evre olup neoadjuvan tedavi planı olan mide kanserlerinde okült metastazları bilgisayarlı tomografiye göre daha iyi değerlendirmesi nedeniyle pet/bt'nin önemli bir yeri vardır. Bu sebeplerden ötürü nccn kılavuzları bilgisayarlı tomografide metastazı olmayan T1 den büyük kanserlerde fdg-pet/ bt nin çekilmesini önermektedir[22].

Tümör invazyon derinliğinin en iyi değerlendirilmesi, perigastrik lenf nodlarının ve çevre organ tutulumunun değerlendirilmesi nedeniyle metastazı olmayan mide kanserlerinin evrelemesinde endoskopik ultrasonografi önerilmektedir[23]. Endoskopik usg erken mukozal rezeksiyon ve neoadjuvan tedavi kararlarında önemli bir rol oynamaktadır[23].

Biyopsi yapılabilmesi ve anatomik lokalizyonu en iyi göstermesi nedeniyle endoskopi önemli bir tanı yöntemidir. Submukoza ve muskularis propriayı infiltrate eğilimi olan tümörlerde (linitis plastica) mukozal bulgular olmadığından endoskopi yetersiz kalabilir. Bu tümörlerde tek endoskopi bulgu midenin zayıf şişirilmesi veya genişleyememesidir[24].

2.5 MİDE KANSERLERİNDE SEROLOJİK MARKERLAR

Serolojik markerlar duyarlılığının ve spesifitenin düşük olması nedeniyle tanı için kullanılmazlar. Ancak hastalığın seyrinde faydalı olabilirler. Mide kanserlerinde CA 19-9 ve CEA başta olmak üzere CA 125 ve CA 72-4 yükselebilir[25, 26]. Operasyon öncesi ve sonrası görülen serum CEA ve CA 19-9 seviyeleri tedaviye verilen yanıtla ilişkisi olabilir [27, 28]. Ayrıca mide kanserlerinin hepatoid adenokarsinom, hepatosellüler kanser gibi subtiplerinde AFP seviyeleri yükselebilir[29].

2.6 MİDE KANSERLERİNDE İMMUNOHİSTOKİMYASAL BELİRTEÇLER

Mide kanserlerinde HER2/ERBB2 , MSI , PD-L1 testleri ve birçok test immunohistokimyasal olarak bakılabilmektedir.

Mide kanserlerinde HER2 pozitifliği %12-23 arasında değişmekle beraber intestinal tipinde ve erkeklerde daha sık görülür. Pozitifliğinde monoklonal antikorların eklenmesi yeni bir tedavi seçeneği oluşturmuştur. Ancak prognostik önemini değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır[30].

Mide kanserlerinde MSI pozitifliği %15-30 arasındadır[31]. Mikrosatellit instabil tümörler daha az oranda seroza invazyonu ve lenf nodu tutulumu yaptığı için kanserin ileri evresinde dahi daha iyi prognoza sahiptir[32, 33]. Bu kanserler ileri yaş, kadın cinsiyet, intestinal tip mide karsinomu ve midenin distalinde görülme sıklığı daha fazladır[34].

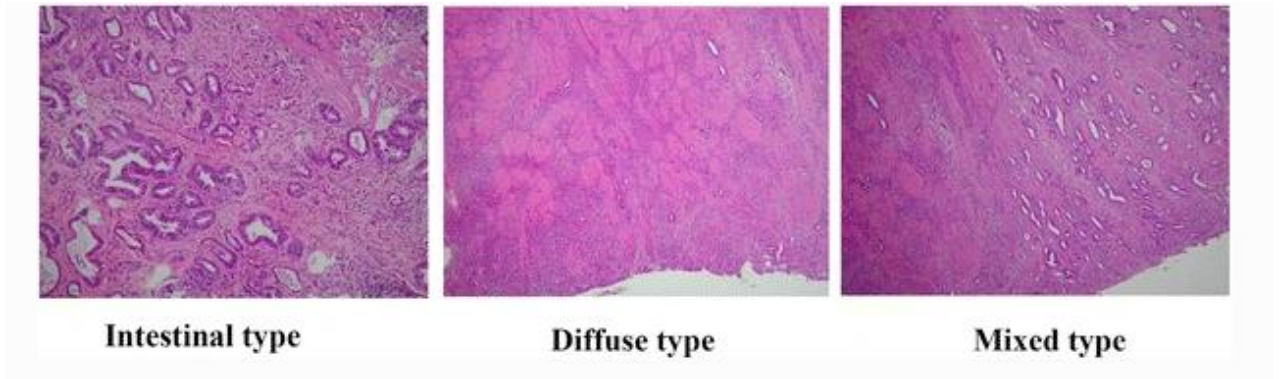
Programlı hücre ölümü proteini ve ligandı(PD1/PD-L1)' e yönelik tedavi mide kanseri için umut verici olmakla beraber PDL-1 in fazla ekspresyonu tedaviye yanıtın muhtemel biyolojik göstergesidir[34].

2.7 HİSTOPATOLOJİ

2.7.1 MİDENİN ADENOKARSİNOMU

Mide adenokarsinomu için birçok sınıflama mevcuttur. Histolojik olarak lauren sınıflaması bunlardan biridir. İntestinal ve diffüz(infiltratif) tip olmak üzere 2 ana histolojik varyanta ayrılır[35].

Şekil 3. Lauren sınıflaması



İntestinal tip daha sık görülmekle beraber morfolojik olarak intestinal yoldaki adenokarsinomlara benzemesi nedeniyle bu şekilde adlandırılır. Çevresel etmenler diffüz tipe göre daha fazla rol oynar. Erkeklerde ve yaşlılarda daha sık görülür[35]. Yiyeceklerin daha taze korunabilmesi, buzdolabı kullanımının artması, H. Pylori'ye yönelik önlemlerin artması ve diğer çevresel risk faktörlerinin tanımlanması intestinal tip mide kanseri insidansında azalmaya neden oldu[11].

Diffüz tipte, intrasellüler adhezyon eksikliği nedeniyle glandüler yapılar oluşmaz. Genetik etmenler daha fazla rol oynar. Kadın ve erkeklerde görülme sıklığı eşit olmakla beraber gençlerde daha sık görülür. Prognozu intestinal tipe göre daha kötüdür[35].İnsidansı intestinal tipin aksine stabil veya bazı yerlerde artma eğilimindedir. Bunda genetik fakörlerin rol alması, proton pompa inhibitörü ve antibiyoterapinin kullanılmasına sekonder mide florasının değişmesi ve benign proliferatif lezyonların oluşmasına bağlı olduğu gözlemlenmiştir[36].

Tablo 1. Lauren sınıflaması karşılaştırma

İNTESTİNAL TİP	DİFFÜZ TİP
Çevresel	Genetik
İleri Yaş	Genç
Erkek > Kadın	Erkek = Kadın
Gland formasyonu	Kötü differansiye
Hematojen yayılım	Transmural/lenfatik yayılım
Distal yerleşimli	Proksimal yerleşimli
Lümeneye doğru	Mide duvarı boyunca
Prognoz daha iyi	Prognoz daha kötü

Lauren sınıflamasında bulunmayan mide kanser tipleri tanımlanmıştır. Bu nedenle başka başka sınıflandırma sistemleri mevcuttur.

Who sınıflaması bunlardan biridir. Birçok subtipi olmasına rağmen dört tanesi daha sık görülür[37]. Papiller adenokarsinom, müsinöz adenokarsinom, tübüler adenokarsinom, zayıf koheziv (taşlı yüzük hücreli karsinom) dört ana grubu oluşturan subtipler olmakla beraber diğer subtipler lenfoid stromalı medüller karsinom, adenoskuamoz karsinom, skuamoz karsinom, undiferansiye karsinom, hepatoid karsinom, mukoepidermoid karsinom, koryokarsinom, mikst nöroendokrin karsinom , malign rabdoid tümördür[37].

Aralarında en sık görüleni tübüler adenokarsinomdur. Mide lümeninde polipoid şekilde kitle görünümü oluşturur. Papiller adenokarsinomda sık görülmekle beraber ileri yaştaki insanlarda görülmesi ve karaciğere metastaz yapması tipiktir. Who sınıflamasındaki tübüler, papiller ve müsinöz adenokarsinom lauren sınıflamasındaki intestinal tipe karşılık gelir. Lauren sınıflamasındaki diffüz tipe karşılık olarak ise taşlı yüzük hücreli karsinomu da içerisine alan az koheziv karsinomlar gelir[37, 38].

Tablo 2. Gastrik adenokarsinom sınıflandırması

WHO(2010)	LAUREN (1965)
Papiller adenokarsinom Tubuler adenokarsinom Müsinöz adenokarsinom	İntestinal tip
Taşlı yüzük Hücreli Karsinom Diğer zayıf koheziv Karsinom	Diffüz tip
Adenoskuamoz karsinom Skuamoz hücreli karsinom Hepatoid adenokarsinom Lenfoid stromal karsinom Koryokarsinom Undifferansiye karsinom Karsinosarkom Mix adeno nöroendokrin karsinom Malign rabdoid tümör	

2.7.1.1 MİDE ADENOKARSİNOMUNUN PREKÜRSÖR LEZYONLARI

İntestinal tip mide karsinomu kronik gastrit, kronik atrofik gastrit, intestinal metaplazi, intestinal displazi en sonunda adenokarsinom şeklinde progrese olur[39]. Diffüz tip mide kanserlerinde ise tanımlanmış prekürsör lezyon yoktur.

ATROFİK GASTRİT

Otoimmün veya kronik h. Pylorinin kronik enfeksiyonuna sekonder gelişen glandüler epitelin progrese atrofisi ile seyreden, gastrik ekzokrin bezlerin azalmasına sekonder hidroklorik asit azalması ve mide ph artması ile seyreden hastalıktır. Bu sebeple artan mide ph'ı bakteriyel kolonizasyon ile genotoksik nitrozasyona yol açar. Kaynaklarda farklı olmakla beraber atrofik gastritte malignite riski 3 ile 18 kat arasında artmıştır. Atrofik gastritte mide ph'ının artmasına bağlı olarak demir eksikliği ve intrinsik faktör eksikliğine sekonder b12 eksikliği görülebilir[40].

İNTESTİNAL METAPLAZİ VE İNTESTİNAL DİSPLAZİ

Metaplazi, bir hücrenin diğer hücreye genel olarak çevresel etmenlere uyum sağlamak amacıyla reversible olarak dönüşmesidir. Mide de ise helicobacter pylori enfeksiyonu ve safra reflüsü nedeniyle en sık görülen metaplazi intestinal metaplazidir[41].

Displazi, glandüler epitelde neoplastik değişikliklerle karakterize ancak bazal membran invazyonu yapmayan intraepitelyal neoplazidir[42]. Correa kaskadında kanserden bir önceki aşamadır. Mide de intestinal displazi en sık antrumda bulunur. Yüksek dereceli displazinin malignleşme riski %60-85 iken düşük grade displazinin malignite riski %3-9 arasındadır. Midede displazi saptandığında midenin başka yerlerinde %30 a varan senkron karsinom riski vardır[43].

2.7.2 MİDENİN SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMU

Çok seyrek görülmekle beraber(mide kanserlerinin arasında %0.04) erkeklerde, ileri yaşta ve midenin üst 1/3 lük kısmında daha sık görülür[44].Prognozu adenokarsinoma göre daha kötüdür ve midenin skuamöz hücreli kanserli hastalarında sigara kullanımı mevcuttur. Diğer risk faktörleri siklofosfamidi uzun süre kullanmak, koroziv asit kullanılması, tersiyer sifilizdir[45].

2.7.3 MİDENİN ADENOSKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMU

Çok nadir görülmekle beraber skumöz hücreli karsinom gibi erkeklerde, ileri yaşta, midenin proksimalinde daha sıktır. Seyri gösteren malignitenin adenokarsinom komponentinin hacmidir[46].

2.8 MİDE KANSERİNİN EVRELENDİRİLMESİ

Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) ve Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (UICC) tarafından kullanılan tümör (T), lenf nodu (N) ve metastaz (M) TNM evreleme sistemi kanser evrelemesi için uluslararası kabul edilen prognoz ve tedavi şeklini etkileyen evreleme sistemidir[47]. AJCC evrelemesinin son baskısında (8. Baskı) özefagogastrik bileşkedeki mide ve özefagus kanserleri güncellenerek tanımlanmıştır. Özefagogastrik bölgeye uzanım gösteren midede olan tümörün orta noktası 2 cm'den kısaysa özefagus kanseri kabul edilir. Tümörün midedeki orta noktası 2 cm'den daha fazlaysa özefagogastrik bölgeye uzanım gösterse dahi mide kanseri olarak değerlendirilir. Ayrıca midenin bölgesel lenf nodu(süperior gastrik grup, inferior gastrik subpylorik grup, suprapylorik grup, pankreatikolienal grup) haricindeki intraabdominal lenf nodu tutulumları (retroperitoneal, paraaortic, orta kolik, süperior mezenterik, retropankreatik, peripankreatik, pankreatikoduodenal) metastaz olarak değerlendirilir[47].

Tablo 3. AJCC 8. EDİSYON TNM EVRELEMESİ

T EVRELEMESİ	
Tx	Primer tümör gösterilemiyor
T0	Primer tümörün olduğuna dair kanıt yok
Tis	Karsinoma in situ : Lamina propria invazyonu olmadan intraepitelyal tümör
T1	Tümör lamina propria, muskularis mukoza, ya da submukozaya invazedir.
T1a	Tümör lamina propria veya muskularis mukozaya invaze
T1b	Tümör submukozaya invaze
T2	Tümör muscularis propria'ya invaze
T3	Tümör viseral periton veya komşu yapıları invaze etmeden subserosal bağ dokusuna penetre
T4	Tümör serozayı (viseral periton) veya komşu yapıları invaze etmiştir
T4a	Tümör serosayı (viseral periton) invaze etmiştir
T4b	Tümör çevre yapılara invazedir.

N EVRELEMESİ	
Nx	Bölgesel lenf nodu tutulumu değerlendirilemedi
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok.
N1	Tutulan bölgesel lenf nodu sayısı 1–2'dir
N2	Tutulan bölgesel lenf nodu sayısı 3-6 arasındadır
N3	Tutulan bölgesel lenf nodu sayısı ≥7

N3a	Tutulan bölgesel lenf nodu sayısı 7–15 arasındadır
N3b	Tutulan bölgesel lenf nodu sayısı ≥16

M EVRELEMESİ	
M0	Metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo 4. AJCC 8. EDİSYON PROGNOSTİK EVRELEME (NCCN)

<u>Clinical Staging (cTNM)</u>				<u>Pathological Staging (pTNM)</u>				<u>Post-Neoadjuvant Therapy (ypTNM)</u>			
	cT	cN	M		pT	pN	M		ypT	ypN	M
Stage 0	Tis	N0	M0	Stage 0	Tis	N0	M0	Stage I	T1	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0	Stage IA	T1	N0	M0		T2	N0	M0
	T2	N0	M0	Stage IB	T1	N1	M0		T1	N1	M0
Stage IIA	T1	N1, N2, N3	M0		T2	N0	M0	Stage II	T3	N0	M0
	T2	N1, N2, N3	M0	Stage IIA	T1	N2	M0		T2	N1	M0
Stage IIB	T3	N0	M0		T2	N1	M0		T1	N2	M0
	T4a	N0	M0		T3	N0	M0		T4a	N0	M0
Stage III	T3	N1, N2, N3	M0	Stage IIB	T1	N3a	M0		T3	N1	M0
	T4a	N1, N2, N3	M0		T2	N2	M0		T2	N2	M0
Stage IVA	T4b	Any N	M0		T3	N1	M0		T1	N3	M0
Stage IVB	Any T	Any N	M1		T4a	N0	M0	Stage III	T4a	N1	M0
				Stage IIIA	T2	N3a	M0		T3	N2	M0
					T3	N2	M0		T2	N3	M0
					T4a	N1 or N2	M0		T4b	N0	M0
					T4b	N0	M0		T4b	N1	M0
				Stage IIIB	T1	N3b	M0		T4a	N2	M0
					T2	N3b	M0		T3	N3	M0
					T3	N3a	M0		T4b	N2	M0
					T4a	N3a	M0		T4b	N3	M0
					T4b	N1 or N2	M0		T4a	N3	M0
				Stage IIIC	T3	N3b	M0	Stage IV	Any T	Any N	M1
					T4a	N3b	M0				
					T4b	N3a or N3b	M0				
				Stage IV	Any T	Any N	M1				

2.9 MİDE KANSERİNDE TEDAVİ

Mide tümörlerinde hala ana küratif tedavi gastrektomidir[48]. Ancak kriterleri karşılayan erken evre mide kanserlerinin tedavisinde endoskopik mukozal rezeksiyon, endoskopik submukozal diseksiyon uygulanabilmektedir. Lokal ileri evre mide ve gastroözofageal adenokarsinomu olan hastalarda kombine tedavi önerilmektedir. Neoadjuvan kemoterapi, operasyon ve postoperatif kemoterapi veya kemoradyoterapi güncel kılavuzlarda tercih edilen yaklaşımlardır[49].

2.9.1 ENDOSKOPİK TEDAVİ

Erken evre mide kanseri, lenf nodu tutulumundan bağımsız(herhangi bir N) mukoza ve submukozaya sınırlı (T1) mide kanserleridir. Çok az oranda lenf nodu tutulumu görülür. Erken evre mide kanserlerinde 5 yıllık yaşam beklentisi %90 olmakla beraber diğer evrelere göre daha iyi prognoz vardır[50].Lenf nodu tutulumu şüphesinde endoskopik tedaviler yerine cerrahi yapılır ve lenf nodu tutulumu varsa adjuvan kemoterapi tercih edilir. Endoskopi mukozal rezeksiyon ve endoskopik submukozal diseksiyon olmak üzere 2 çeşit endoskopik tedavi şekli vardır. Differansiye adenokarsinom olması, venöz ya da lenfatik invazyon olmaması, yüksek en-bloc rezeksiyon ihtimali, 20 mm den küçük ülser olmayan ya da paris klasifikasyonunda 2b, 2c ve 10mm den küçük mide kanserlerinde endoskopik tedavi yapılabilir[50-52].

2.9.2 CERRAHİ TEDAVİ

Mide kanserinin hala ana küratif tedavisi cerrahidir. Küratif cerrahi tedavi, metastazı olmayan mide kanserlerine yapılmakla beraber R0 olarak tanımlanan temiz cerrahi sınırlarla çıkarılmasıdır[53].Midenin proksimalinde(üst 1/3) olan kanserlerinde regional lenf nodlarının çıkarılması ve total gastrektomi yapılırken distal yerleşimli(alt 2/3) kanserlerde ise yine regional lenf nodlarının çıkarılmasıyla beraber distal gastrektomi uygulanır[54].

Mide kanserlerinde tümörün tipine göre değişmekle beraber bölgesel lenf nodu tutulumu %60'ın üzerindedir. Lenf nodu diseksiyonunda D1, perigastrik lenf nodlarının çıkarılmasını anlamına gelir.D2 diseksiyon ise çölyak, sol gastrik, hepatik, splenik arter ve dalak hilusunun çevresindeki lenflerin çıkarılmasına denilmekle beraber daha geniş diseksiyondur[55]. D2 diseksiyon D1' e göre sağ kalıma katkısı daha fazla olduğundan tercih edilir[56].

Küratif olamayan mide kanserlerinin komplikasyon tedavisi amacıyla da palyatif cerrahi uygulanabilir[53].

2.9.3 NEOADJUVAN KEMOTERAPİ

Neoadjuvan kemoterapi, lokal ileri evre mide kanserlerinde küratif operasyon öncesi kanserin evresini küçültmek için kullanılır. MAGIC çalışması, neoadjuvan kemoterapi ile beraber cerrahinin, sadece cerrahiye karşı 5 yıllık sağ kalımda %36 ya karşı %23 daha üstün olduğunu kanıtladı [8]. Bu çalışma neoadjuvan kemoterapi olarak epirubisin, sisplatin ve fluorourasil (ECF) içeren 3 ilaç

kombinasyonundan oluşuyordu. İlerleyen zamanlarda epirubisin kemoterapisi artık fayda sağlamadan ek toksisite oluşturduğundan dolayı perioperatif rejimlerden çıkarılmıştır[9].

FLOT4-AIO çalışması neoadjuvan FLOT'u (florourasil, lökovorin, oksaliplatin ve docetaxel) ECF veya ECX (Kapesitabinli rejim) ile karşılaştırdı. Neoadjuvan FLOT, ECF/ ECX'e kıyasla daha üstün bir genel sağ kalım ile sonuçlandı. Genel sağ kalım, FLOT grubunda 50'ye karşı 35 ay olarak daha üstündü[10]. Kemoterapi ilişkili advers olaylar her iki grupta %27 olarak eşit görüldü. FLOT (5-fluorourasil, lökoverin, oksaliplatin, dosetaksel) rejimi genel sağ kalımı uzatması ve komplet patolojik yanıt oluşturmaları nedeniyle üstünlüğünü kanıtlamış performans durumu iyi olan hastalarda tavsiye edilen kemoterapi rejimi olmuştur [10]. Ayrıca HER2 pozitif rezeke edilebilir gastroözefagial kanserlerde yapılan faz 2 PETRARCA çalışmasında neoadjuvan FLOT'a pertuzumab ve transtuzumabın eklenmesiyle patolojik tam yanıt %35 e karşı %12 daha üstün ve nodal negatiflik %68 e karşın %39 daha üstündü. JACOB çalışmasında ise bunun aksine olumsuz sonuç alındı[57].

Performans durumu iyi olmayan ve FLOT rejimini tolere edemeyen hastalarda alternatif neoadjuvan kemoterapi olarak CAPOX (kapesitabin, oksaliplatin) veya FOLFOX (florourasil, oksaliplatin, lökovorin) rejimleri kullanılmaktadır[58, 59].

2.9.4 ADJUVAN KEMOTERAPİ

Küratif operasyon sonrası halen sistemik veya lokal nükslerin olması ve operasyon sonrası olabilecek mikrometastazların tedavisi amacıyla adjuvan kemoterapi önerilmektedir[60]. Adjuvan kemoterapi ile sadece cerrahiye karşılaştıran birçok çalışma mevcuttur. Bunlardan birisi olan CLASSIC çalışmasında küratif gastrektomi ile beraber D2 lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarda adjuvan oksaliplatin verilmiştir.3 yıllık hastalıksız sağ kalım adjuvan kemoterapi alan grupta sadece cerrahi gruba göre %74'e %59 daha üstün saptandı[61]. Adjuvan kemoterapi olarak oral floropirimidin alan japon S1 çalışmasının sadece cerrahinin yapıldığı Japon ACTS-GC çalışmasına kıyasla adjuvan kemoterapi alan grup olan S1 kolunun 5 yıllık genel sağ kalım %72 ye %61 daha üstün olduğu görüldü[62]. Patolojik evre 3 mide kanseri olan ve D2 lenfadenektomi ile küratif cerrahi uygulanan Faz 3 JACCRO GC-07 çalışmasında S1(floropirimidin) artı dosetaksel veya tek başına S1 alanlar karşılaştırılmıştır. Floropirimidin ve dosetaksel alan grupta 3 yıllık nüksüz sağ kalım %66'ya karşı %50 olarak daha iyi saptandı[63].

2.9.5 ADJUVAN KEMORADYOTERAPİ

ABD’de yapılan INT 0116(Intergroup 0116) çalışmasında gastroözefageal adenokarsinomlu hastalarda sadece operasyon ile operasyon ve adjuvan kemoradyoterapi alan grup karşılaştırıldı. Kemoterapi olarak 5-FU ve Lökoverin verildi. Operasyon ve adjuvan kemoradyoterapi alan grupta genel sağkalımda 9 aylık daha fazla yarar görüldü. Ancak bu çalışmanın sadece %10 hastada D2 lenf nodu diseksiyonu yapıldığı bilgisi ile sınırlıydı. Bu sebepten dolayı adjuvan kemoradyoterapinin yetersiz bir operasyonu telafi etmiş olabileceği düşünülmüştür[64]. Daha sonrasında adjuvan kemoterapiyi adjuvan kemoradyoterapi ile karşılaştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar alınmıştır[65-67] Rezeksiyon R1 veya R2 ise, T tutulumu patolojik T3-T4 ise , diseksiyon D2 den daha az ise ve patolojik lenf tutulumu varsa nccn kılavuzlarına göre adjuvan kemoradyoterapi verilebilir[68].

2.9.6 METASTATİK VE REZEKE EDİLEMEYEN MİDE KANSERLERİNDE TEDAVİ

Hastanın komorbiteleri, performans durumu ve seçilecek kemoterapinin toksisitesine bağlı olarak tedavi değişebilir. Birinci basamak tedavide platinler, floropirimidinler, taksanlar, irinotekan, kapesitabin gibi kemoterapiler kullanılmaktadır. Kombinasyon tedavileri yalnız bir ajan tedavisine kıyasla daha yüksek sağkalım ve daha iyi yanıtla ilişkilidir. Tedavideki amaç palyatiftir ve hastalığı kontrol altında tutmak, semptomları gidermek ve sağkalımı arttırmayı hedefler.

Birinci basamak tedavide evrensel standart olmamasına rağmen bir floropirimidin ve platin omurgasından oluşan FOLFOX (5FU+Lökoverin+Oksaliplatin) rejimi en çok kullanılandır[69].Diğer bir seçenek FOLFİRİ (5FU+lökoverin+İrinotekan) rejimidir[70].Performans durumu iyi olan hastalarda toksisiteyi göze alarak daha yüksek yanıt ve hastalıksız sağ kalım için FLOT (floropirimidin, oksaliplatin ve dosataksel) içeren rejim de verilebilir[71].Yoğun tedaviyi tolere edemeyecek olan hastalarda tek ajan floropirimidin, irinotekan veya taksan verilebilir.

HER2'nin yüksek ekspresyonu olanlarda birinci basamak kemoterapiye trastuzumab eklenebilir[72]. Programlanmış hücre ölümü ligandı 1 (PD-L1) kombine pozitif skoru (CPS) ≥ 5 olan hastalarda ise birinci basamak kemoterapiye nivolumab eklenebilir[73].

İkinci basamak tedavi de ise birinci basamakta henüz kullanılmayan sitotoksik kemoterapi ajanları denenebilir. Faz 3 RAINBOW çalışması ikinci basamakta paklitaksel yanında ramucirumabın (VEGFR-2 monoklonal antikoru), paklitaksel artı plaseboya göre daha üstün olduğunu göstermiştir. Performans durumu iyi olan hastalarda paklitaksel ve ramucirumab kombinasyonun, bir floropirimidin ve platin çiftinde progresyondan sonra tercih edilen ikinci basamak rejimdir. Aksi durumda tek ajanlı sitotoksik kemoterapi veya ramucirumab verilebilir[74]. Oral sitotoksik ajan trifluridin-tipirasil tedaviye dirençli mide kanserlerinde üçüncü basamak rejim olarak kullanılabilir[75].



3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMANIN ÖZELLİKLERİ

Helsinki Deklarasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak E-83045809-604.01.01-590310 numaralı ve 10.01.2023 tarihli etik kurul onayı ile retrospektif olarak çok merkezli yürütülmüştür.

Çalışmamıza Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Onkoloji Bilim Dalından 10 hasta, İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Onkoloji Bilim Dalından 31 hasta , Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Onkoloji Bilim Dalı'ndan 9 hasta, Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Onkoloji Bilim Dalından 70 hasta olmak üzere 2018-2022 yılları arasında Lokal ileri Evre Mide Kanseri Neoadjuvan Flot Kemoterapisini almış toplamda 120 hasta dahil edilmiştir.

18 yaşından küçük, daha önce mide kanser cerrahisi geçirmiş olan, sekonder malign hastalığı olup buna bağlı daha önce kemo- veya radyoterapi almış olanlar, metastatik mide kanseri olan hastalar kemoterapiye hipersensitivitesi olan hastalar veya başka çalışmaya dahil edilen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmaya patolojik, hematolojik, klinik verilerine ulaşılabilinen 120 adet TNM klinik evreleme 8.edisyona göre cT2 ve üstü, cNx, M0 olarak değerlendirilen , hematolojik ölçümleri, karaciğer, böbrek ve solunum fonksiyonları yeterli olup, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans skoru 2 ve altında olan neoadjuvan flot kemoterapisi alan lokal ileri evre mide kanseri hastaları dahil edildi.

Tanı anındaki yaşı, tümörün lokalizasyonu, histopatolojik varyantı, tanıdaki metabolik biyokimyasal tetkikleri, hematolojik parametreleri, neoadjuvan tedavi öncesi ve sonrası tümör markerları, uygulanan flot kemoterapisi sayısı, TNM klinik evreleme (preoperatif ve patolojik evreleme), yapılan operasyonun şekli, kemoterapi sonrası radyolojik tetkikleri, postoperatif patoloji sonuçları, nüks olan vakalarda nüks tarihi, son kontrol tarihi ve ölüm olup olmadığı olduysa tarihi elde edildi. Neoadjuvan FLOT kemoterapisini alan bu hastaların patolojik ve klinik verileri incelenerek sağ kalım ile ilişkileri değerlendirildi.

Neoadjuvan FLOT kemoterapi rejimi 4 kez operasyon öncesi ve 4 kez operasyon sonrası şeklindedir. Sikluslar 2 haftada bir olmaktadır. Siklusun ilk günü docetaxel 50 mg/m² intravenöz, oksaliptatin 80 mg/m² intravenöz, lökoverin 200 mg/m² intravenöz ve fluorourasil 2600 mg/m² 24 saat intravenöz infüzyon şeklinde

uygulanmaktadır. Kemoterapiyi sonlandırma kriterleri yüksek grade toksisite gelişimi, hastalığın progrese olması ve hastanın kendi isteğiyle kemoterapiyi almamasıdır. Kemoterapi ile oluşan yan etkiler CTCAE 4.0 kriterlerine göre grade 3 ve üstü yan etkilerde dozaj ve gerekliliğinde erteleme yapıldı. Operasyon son FLOT kemoterapisinden ortalama 4 hafta sonra yapıldı. Neoadjuvan son FLOT kemoterapisi ile operasyon arasındaki vakitte hastanın torakoabdominal BT ve/veya PET-BT ile tekrar evrelemesi yapılarak malignitenin progresyon durumu veya metastaz durumu öğrenildi. Neoadjuvan tedavi sonrası hastaların radyolojik evrelemeleri RECIST versiyon 1.1 (solid tümörlerde cevabın değerlendirme kriterleri) kriterlerine göre yapıldı. Operasyon çeşidinin planlaması kanserin midede ki lokalizasyonuna, histopatolojik verilerine göre yapıldı. Operasyondaki hedef D2 diseksiyon ve R0'dı. Operasyonda çıkarılan malignitenin patolojik evrelemesi, regrese olan tümör çapının ölçümü, histopatolojik tipinin tanımlaması, lenf nodlarının sayımı, tedavi regresyon derecesi, cerrahi rezeksiyon sınırının değerlendirmesi yapıldı. Patolojik evrelemede tümör invazyon derinliği (T), lenf nodu tutulumu (N) değerlendirmesi UICC/ AJCC TNM 8.edisyon (UICC – international union against cancer) sınıflamasına göre yapıldı. Histolojik tipi who ve/veya Lauren sınıflamasına göre yapıldı.

Neoadjuvan tedavi uygulanan hastaların tedaviye yanıtları; tam yanıt, parsiyel yanıt, stabil hastalık, progrese hastalık şeklinde sınıflandırıldı. İzlem boyunca nüks olmuş hastalar ve nüks tarihleri kayıt edildi. Hastaların son kontrol tarihleri hastane veri tabanlarından alınmıştır. Sağ kalım bilgileri için hastane verileri ve ölüm bildirim sistemi(ÖBS) kullanıldı.

3.2. İSTATİKSEL YÖNTEM

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en yüksek, en düşük, oran ve frekans değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov testi ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer testi kullanıldı. Etki düzeyi tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon ile araştırıldı. Sağkalım analizinde Cox-regresyon (tek değişkenli - çok değişkenli) ve Kaplan Meier Kullanılmıştır. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Lokal ileri evre mide kanseri neoadjuvan FLOT kemoterapisi alan totalde 120 hasta analize dahil edildi. 2 hasta neoadjuvan FLOT kemoterapisini tamamlamayı reddetmesi nedeniyle, 7 hasta ise preop yapılan görüntülemelerde metastatik olduğu saptandığı ve tedavi öncesi de yapılan görüntülemelerde de bu şüphe olduğundan dolayı çalışmaya dahil edilmedi. Analize dahil edilen 120 hastanın 23'ü covid 19 pandemisinden dolayı operasyonları ertelenmek zorunda kaldığı için neoadjuvan FLOT kemoterapisini 4 'ten fazla almıştır. 1 hasta akciğer tüberkülozu geçirdiği için adjuvan kemoterapi alamadı.

Hastaların ortalama tanı yaşı 58.9 ± 11.4 , erkeklerin sayısı 85 (%70.8), kadınların sayısı 34 (%28.3) saptandı. Histolojik tipe göre 87 hasta (%72.5) adenokarsinom, 25 hasta (%20.8) taşlı yüzük hücreli karsinom saptandı. Lauren sınıflamasına göre 77 hasta(%64.2) intestinal tip, 24 hasta(%20) diffüz ya da mix tip saptandı. Tümör lokalizasyonuna göre 40 hasta(%33.3) kardiya, 35 hasta(%29.2) antrum, 26 hasta (%21.7) korpus, 13 hastada(%10.8) tümör geji bölgesinde saptandı.

Neoadjuvan kt öncesi klinik evre sınıflamasına göre 101 hasta(%85) evre 3, 18 hasta(%15) evre2 ve 1 hasta evre 1(%0.8) olarak saptandı.

93 hastaya (%77.5) primer gcsf profilaksisi yapıldı.26 hastaya %21.7 sekonder gcsf profilaksi uygulandı. Neoadjuvan tedavi toksisitesi 42 hasta(%35)' da saptandı. Bunların yaklaşık yarısı(20 hasta) nötropeni, 7 hasta grade 3 anemi, diğer sebepler bulantı, kusma, ishal ve 1 hasta da oksaliplatin alerjisi saptandı.22 hastaya (%18.3) neoadjuvan FLOT tedavi doz azaltımı yapıldı.

Neoadjuvan sonrası radyolojik olarak yanıt değerlendirilmesinde recist 1.1 kriterleri kullanıldı.75 hasta (%62.5) PR yanıt, 11 hasta (%9.2) CR yanıt, 31 hasta (%25.8) SD yanıt, 3 hasta (%2.5) PD yanıt saptandı. Patolojik olarak yanıt değerlendirilmesinde ise 63 hasta(%52.5) PR yanıt, 20 hasta(%16.7)Near CR yanıt, 4 hasta (%3.3) CR yanıt, 33 hasta(%27.5) ise kötü ya da cevap yok olarak saptandı.

Adjuvan kt olarak 100(%83.3) hasta FLOT , 5(%4.2) hasta FOLFOX, 3(%2.5) hasta FUFA yada kapesitabin aldı.115 hastaya (%95.5) R0 rezeksiyon yapıldı.5 hastaya R1 rezeksiyon uygulandı.108 hastaya(%90) D2 diseksiyon, 10 hastaya(%8.2) D1 diseksiyon uygulandı.

Adjuvan tedavi sonrası hasta takip süresi ort 28.9 *13.5 görüldü. Takiplerde relaps 49 hastada(%40.8) görülürken ex olan hasta sayısı da aynı şekilde saptandı.

Tablo 5. Hastaların Veri Dağılımı

	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
Yaşı	27.0 - 88.0	62.0	61.1 ± 11.5
Yaş	≤65		78 65.0%
	>65		42 35.0%
Tanı Yaşı	26.0 - 86.0	59.5	58.9 ± 11.4
Tanı Yaşı	≤65		85 70.8%
	>65		35 29.2%
Cinsiyet	Kadın		34 28.3%
	Erkek		85 70.8%

Tablo 6. Hastaların Veri Dağılımı

	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss
TÖ Hb	4.3 - 16.3	11.7	11.7 ± 2.4
TÖ Nötrofıl (x10 ³)	2.0 - 10.6	4.8	5.1 ± 1.6
TÖ Lenfosit (x10 ³)	0.6 - 4.0	1.9	2.0 ± 0.6
TÖ Trombosit (x10 ³)	137.0 - 554.0	278.0	289.7 ± 92.7
TÖ Albumin	2.5 - 7.5	3.8	3.9 ± 0.7
TÖ RDW	11.0 - 47.3	15.7	16.7 ± 5.1
TÖ CEA	0.3 - 245.7	2.7	9.5 ± 26.2
TÖ Ca 19.9	0.2 - 55730	10.6	632.0 ± 5251.4
TS CEA	0.1 - 70.0	2.6	4.3 ± 7.7
TS CA19.9	0.2 - 5581.0	9.3	73.5 ± 516.3

Tablo 7. Hastaların Veri Dağılımı

		n	%
ECOG	0	102	85.0%
	I	17	14.2%
	II	1	0.8%
Tedavi Öncesi Klinik Evre	I	1	0.8%
	II	18	15.0%
	III	101	84.2%
Tedavi Öncesi T Evresi	T1-2	11	9.2%
	T3-4	109	90.8%
Tedavi Öncesi N Evresi	N0	16	13.3%
	N+	104	86.7%
<i>Lokalizasyon</i>			
Antrum		35	29.2%
Kardiya		40	33.3%
Korpus		26	21.7%
GEJ		13	10.8%
Diğer		6	5.0%
<i>Histolojik Tip</i>			
Adenokarsinom		87	72.5%
Taşlı Yüzük Hücreli		25	20.8%
Müsinöz		4	3.3%
Diğer		4	3.3%
<i>Histoloji Lauren</i>			
İntestinal		77	64.2%
Diffüz ya da mix		24	20.0%
Bilinmiyor		19	15.8%

Tablo 8. Hastaların Veri Dağılımı

		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss
Postop T Evresi	0			4 3.3%
	I			16 13.3%
	II			14 11.7%
	III			56 46.7%
	IV			30 25.0%
Postop N	N0			48 40.0%
	N1			28 23.3%
	N2			16 13.3%
	N3			28 23.3%
LN Sayısı		5.0 - 78.0	33.5	33.2 ± 13.4
Pozitif LN Sayısı		0.0 - 39.0	1.0	4.6 ± 6.9
LVI	(-)			45 37.5%
	(+)			75 62.5%
PNI	(-)			51 42.5%
	(+)			69 57.5%
Postop Grade	I			6 5.0%
	II			34 28.3%
	III			42 35.0%
	Bilinmiyor			38 31.7%
Postop Taşlı Yüzük	(-)			78 65.0%
	(+)			39 32.5%
Postop Müsin	(-)			91 75.8%
	(+)			13 10.8%
HER2 Durumu	0			70 58.3%
	I			1 0.8%
	II			1 0.8%
	III			1 0.8%
	Bilinmiyor			47 39.2%
MSI Durumu	MSI Low			6 5.0%
	Bilinmiyor			114 95.0%

Tablo 9. Hastaların Veri Dağılımı

		n	%		
Cerrahi Türü					
Total Gastrektomi		95	79.2%		
Proksimal Subtotal Gastrektomi		9	7.5%		
Distal Subtotal Gastrektomi		15	12.5%		
Gastrektomi+Transhiatal Özefajektomi		1	0.8%		
Diseksiyon Tipi	D1	10	8.3%		
	D2	108	90.0%		
	D3	2	1.7%		
Rezeksiyon Tipi	R0	115	95.8%		
	R1	5	4.2%		
Cerrahi Sınır	Negatif	115	95.8%		
	Pozitif	5	4.2%		
Primer GCSF Profilaksi	(-)	27	22.5%		
	(+)	93	77.5%		
Sekonder GCSF Profilaksi	(-)	94	78.3%		
	(+)	26	21.7%		
		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%	
Neoadjuvan Toksisitesi	(-)			78	65.0%
	(+)			42	35.0%
Neoadjuvan Toksisite Doz Azaltımı	(-)			98	81.7%
	(+)			22	18.3%
NeoAdjuvan Flot Sayısı		3.0 - 8.0	4.0	4.4 ± 1.0	
Neoadjuvan FLOT Radyolojik Yanıtı					
PD %20 ve üzeri artış veya yeni lezyon				3	2.5%
SD %30 dan az küçülme yada %20'den az artış				31	25.8%
PR %30 ve üzeri küçülme				75	62.5%
CR				11	9.2%
Neoadj Patolojik Yanıt					
CR				4	3.3%
Near CR				20	16.7%
PR				63	52.5%
Kötü Yada Cevap Yok				33	27.5%

Tablo 10. Hastaların Veri Dağılımı

		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
Operasyon Sonrası	(-)			10 8.3%
Adjuvan KT	(+)			110 91.7%
Adjuvan KT Sayısı		1.0 - 8.0	4.0	3.8 ± 0.9
Adjuvan Tedavi				
KRT				10 8.3%
KT				95 79.2%
KT sonrası RT				4 3.3%
Sadece RT				1 0.8%
Adjuvan KT Rejimi				
FLOT				100 83.3%
FOLFOX				5 4.2%
FUFA yada Kapesitabin				3 2.5%
Adjuvan Tedavi Toksisite	(-)			101 91.8%
	(+)			9 8.2%
Adjuvan Doz Erteleme	(-)			98 89.1%
	(+)			12 10.9%
Adjuvan Doz Redüksiyonu	(-)			90 81.8%
	(+)			20 18.2%
Adjuvan Sonrası Relaps	(-)			71 59.2%
	(+)			49 40.8%
Son Durum	EX(-)			71 59.2%
	EX(+)			49 40.8%
Takip Süresi (Ay)		4.4 - 57.0	27.7	28.9 ± 13.5

Mortalite oranı tanı yaşı 65 yaş üstü olanlarda, tanı yaşı 65 yaş altı olan hastalara göre anlamlı olarak ($p<0.05$) daha yüksek saptandı.(Tablo 11)

Tablo 11. Tanı Yaşı ile Mortalite arasındaki İlişki

		EX (-)		EX (+)		P
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Tanı_Yaşı		57.7 ± 10.3	59.0	60.7 ± 12.7	61.0	0.068 ^m
Tanı Yaşı	≤65	56	78.9%	29	59.2%	0.020 ^{x2}
	>65	15	21.1%	20	40.8%	

^m Mann-whitney u test / ^{x2} Ki-kare test

Neoadjuvan kemoterapi öncesi klinik evre, T evresi ve ecog anlamlı farklılık göstermemiştir. Mortalite ile tümör lokalizasyonu arasındaki ilişki incelendiğinde mortalite kardiyada diğer lokalizasyonlara göre daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterilmemiştir.(Tablo 12)

Lauren sınıflamasına göre diffüz tip ex olanlarda ex olmayanlara göre daha fazla görülmesine rağmen istatistiksel olarak lauren sınıflaması ile mortalite arasında anlamlı farklılık gösterilememiştir.(Tablo 12)

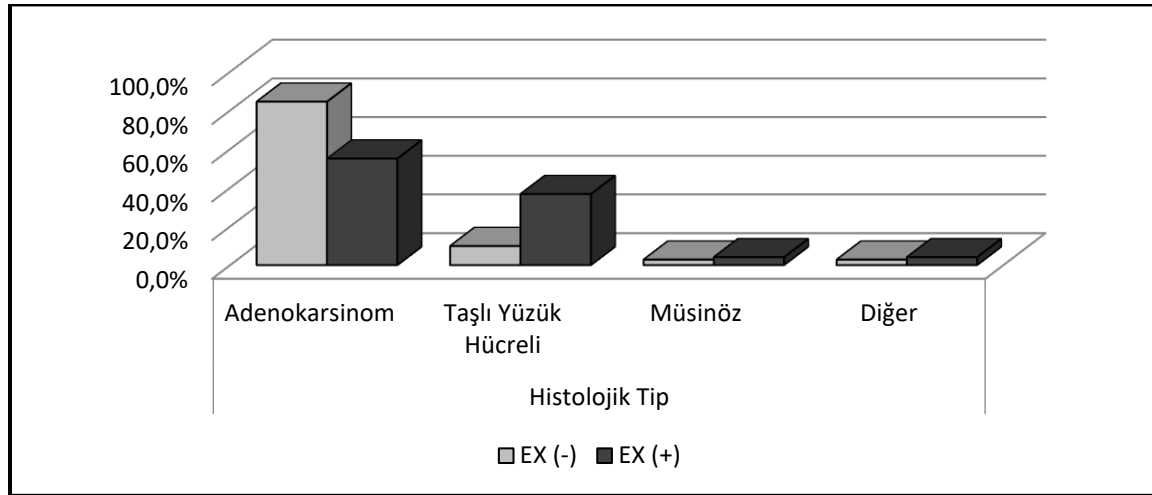
Tablo 12. Mortalite ile klinik evre, lokalizasyon, histolojik ve lauren sınıflaması arasındaki ilişki

		EX (-)		EX (+)		P
		N	%	n	%	
ECOG	0	64	90.1%	38	77.6%	0.058 ^{X²}
	I	7	9.9%	10	20.4%	
	II	0	0.0%	1	2.0%	
Tedavi Öncesi Klinik Evre	I	1	1.4%	0	0.0%	0.371 ^{X²}
	II	12	16.9%	6	12.2%	
	III	58	81.7%	43	87.8%	
Tedavi Öncesi T Evresi	T1-2	9	12.7%	2	4.1%	0.109 ^{X²}
	T3-4	62	87.3%	47	95.9%	
Tedavi Öncesi N Evresi	N0	11	15.5%	5	10.2%	0.402 ^{X²}
	N+	60	84.5%	44	89.8%	
Lokalizasyon						
Antrum		25	35.2%	10	20.4%	0.393 ^{X²}
Kardiya		21	29.6%	19	38.8%	
Korpus		16	22.5%	10	20.4%	
GEJ		6	8.5%	7	14.3%	
Diğer		3	4.2%	3	6.1%	
Histolojik Tip						
Adenokarsinom		60	84.5%	27	55.1%	0.000 ^{X²}
Taşlı Yüzük Hücreli		7	9.9%	18	36.7%	0.000 ^{X²}
Müsinöz		2	2.8%	2	4.1%	1.000 ^{X²}
Diğer		2	2.8%	2	4.1%	1.000 ^{X²}
Histoloji Lauren						
İntestinal		49	69.0%	28	57.1%	0.299 ^{X²}
Diffüz ya da mix		11	15.5%	13	26.5%	
Bilinmiyor		11	15.5%	8	16.3%	

^{X²} Ki-kare test

Mortalite ile histolojik tip arasındaki ilişki incelendiğinde ex olanlar arasında adenokarsinom oranı(%55.1 'e %84.5) istatistiksel anlamlı olarak daha düşük, taşlı yüzük hücreli karsinom oranı(%36.7 'ye %9.9) ise istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir. (Tablo 12) (Şekil 4)

Şekil 4. Mortalite ile Histolojik Tip Arasındaki İlişki



Mortalite ile neoadjuvan tedavi öncesi bakılan hemoglobin, RDW, lenfosit, nötrofil, trombosit, albümin değerleri arasında anlamlı farklılık($p>0.05$) gösterilmemiştir.(Tablo 13)

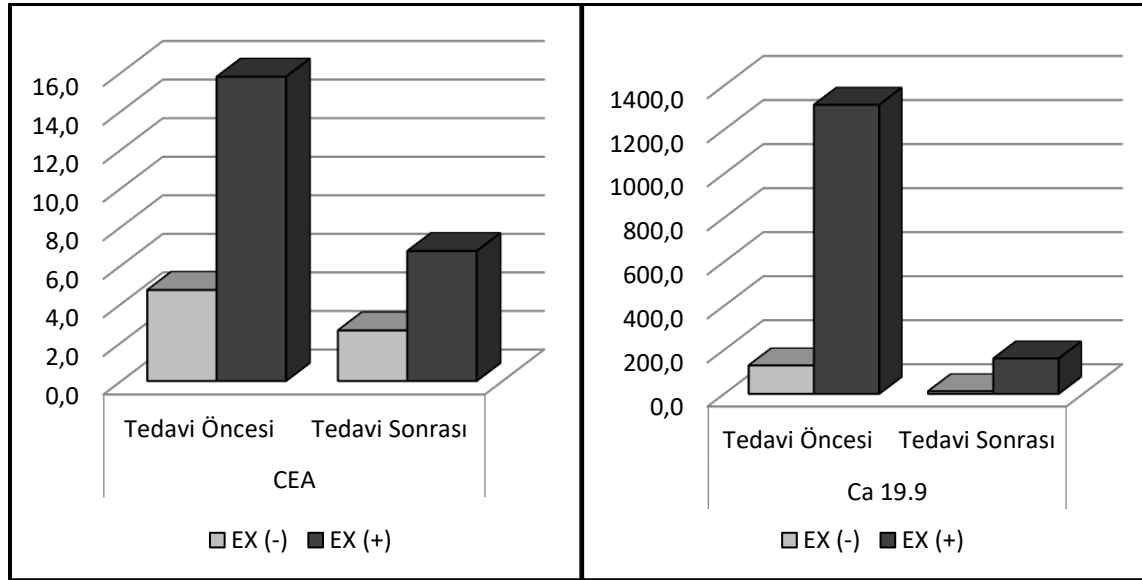
Tablo 13. Mortalite ile Laboratuvar parametreleri Arasındaki İlişki

	EX (-)		EX (+)		P
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
TÖ Hb	11.5 ± 2.4	11.3	11.9 ± 2.5	12.0	0.315 ^m
TÖ Nötrofil (x10 ³)	5.1 ± 1.7	4.9	5.0 ± 1.6	4.7	0.930 ^m
TÖ Lenfosit (x10 ³)	1.9 ± 0.6	1.8	2.0 ± 0.7	1.9	0.677 ^m
TÖ Trombosit (x10 ³)	293.2 ± 94.8	281.0	284.7 ± 90.3	272.0	0.683 ^m
TÖ Albumin	4.0 ± 0.6	3.8	3.8 ± 0.7	3.8	0.113 ^m
TÖ RDW	16.5 ± 5.2	15.6	17.0 ± 4.9	16.0	0.067 ^m
TÖ CEA	4.7 ± 7.2	2.1	15.8 ± 38.4	5.0	0.006 ^m
TÖ Ca 19.9	129.1 ± 553.1	6.9	1313.0 ± 8029.8	17.6	0.006 ^m
TS CEA	2.6 ± 1.9	2.0	6.7 ± 11.4	3.2	0.001 ^m
TS CA19.9	11.6 ± 12.0	8.4	160.6 ± 797.7	10.0	0.018 ^m

^m Mann-whitney u test

Neoadjuvan tedavi öncesi ve sonrasında bakılan cea ve ca 19.9 değeri ex olan grupta istatistiksel anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksek saptandı.(Tablo 13)

Şekil 5. Mortalite ile CEA ve CA 19.9 Arasındaki İlişki

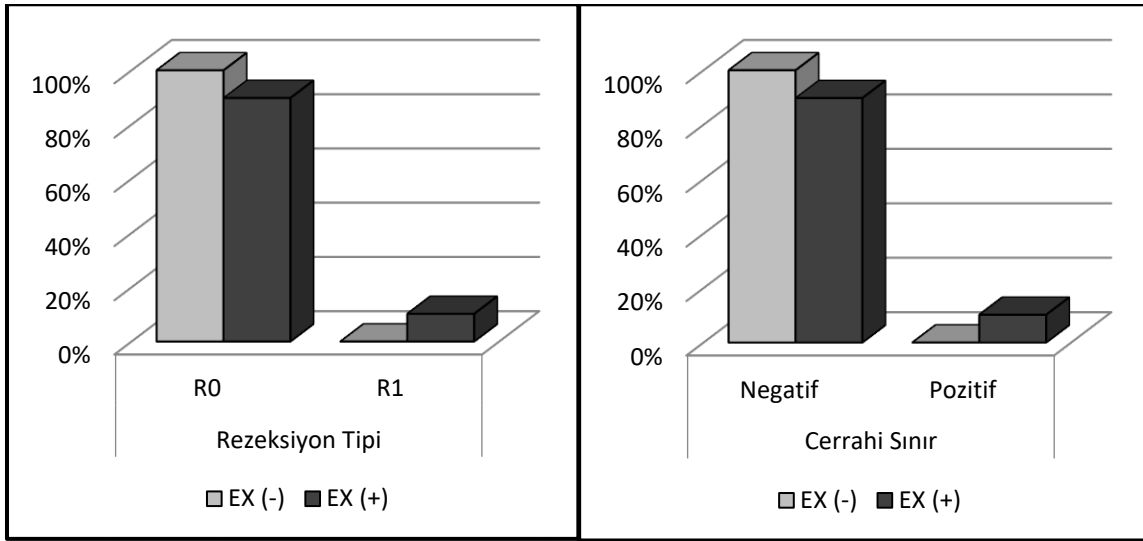


Mortalite ile operasyon türü ve diseksiyon tipi ile arasında anlamlı ilişki görülmedi. Ancak R1 rezeksiyon ve cerrahi sınır pozitifliği ex olan grupta istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti.(Tablo 14)(Şekil 6)

Tablo 14. Mortalite ile Cerrahi ve gcs-f Profilaksi Arasındaki İlişki

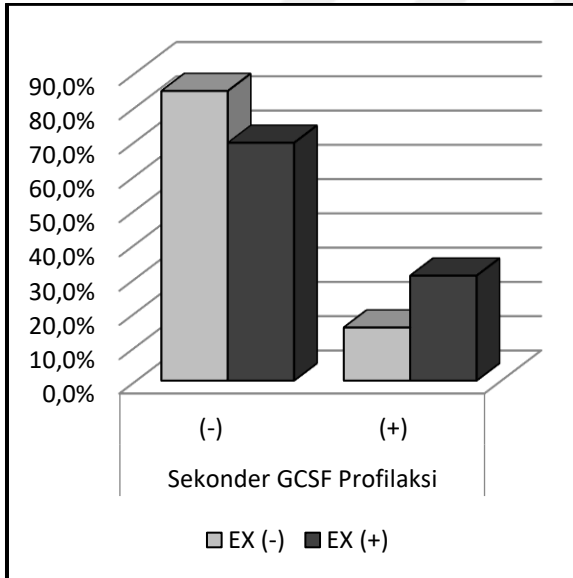
		EX (-)		EX (+)		P
		n	%	n	%	
Cerrahi Türü						
Total Gastrektomi		54	76.1%	41	83.7%	0.313 ^{X²}
Proksimal Subtotal Gastrektomi		5	7.0%	4	8.2%	0.819 ^{X²}
Distal Subtotal Gastrektomi		12	16.9%	3	6.1%	0.079 ^{X²}
Gastrektomi+Transhiatal Özefajektomi		0	0.0%	1	2.0%	1.000 ^{X²}
Diseksiyon Tipi	D1	3	4.2%	7	14.3%	0.050 ^{X²}
	D2	67	94.4%	41	83.7%	0.055 ^{X²}
	D3	1	1.4%	1	2.0%	0.790 ^{X²}
Rezeksiyon Tipi	R0	71	100%	44	89.8%	0.006 ^{X²}
	R1	0	0.0%	5	10.2%	
Cerrahi Sınır	Negatif	71	100%	44	89.8%	0.006 ^{X²}
	Pozitif	0	0.0%	5	10.2%	
Primer GCSF Profilaksi	(-)	12	16.9%	15	30.6%	0.077 ^{X²}
	(+)	59	83.1%	34	69.4%	
Sekonder GCSF Profilaksi	(-)	60	84.5%	34	69.4%	0.048 ^{X²}
	(+)	11	15.5%	15	30.6%	

Şekil 6. Mortalite ile Rezeksiyon Arasındaki İlişki



Primer gcsf profilaksi ile mortalite arasında anlamlı ilişki görülmemesine karşın sekonder profilaksi yapılan hastalar ex olan grupta anlamlı olarak ($p<0.05$) daha yüksek saptandı.(Tablo 14)(Şekil 7)

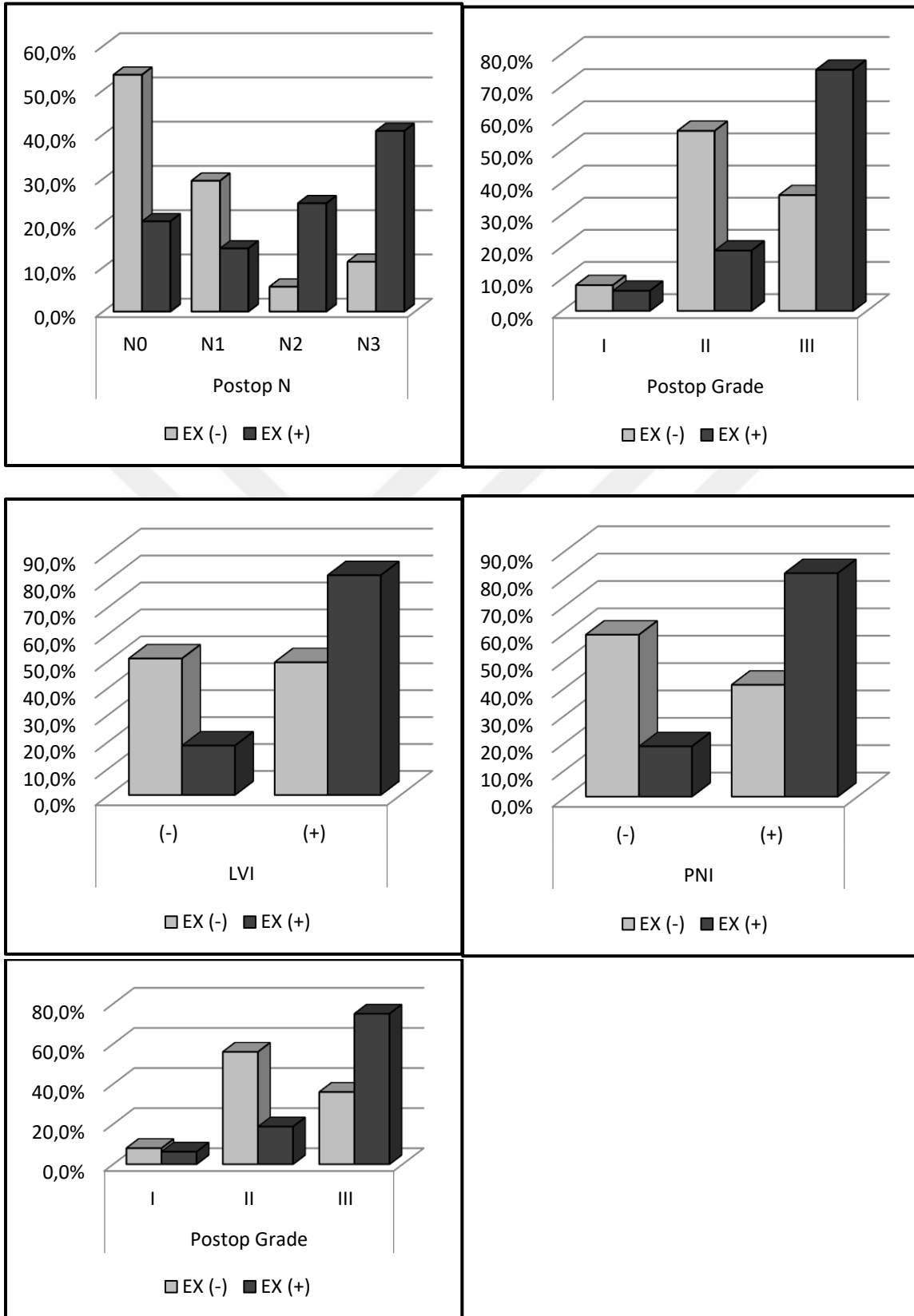
Şekil 7. Mortalite ile Sekonder Gcs-f Arasındaki İlişki



Post op T evresi, post op N evresi, Pozitif lenf nodu sayısı, LVI pozitifliği ve PNI pozitifliği, post op taşlı yüzük pozitifliği, post op grade, ex olan grupta anlamlı olarak($p<0.05$) daha yüksek saptandı.(Şekil 8)(Tablo 15)

Post op musin pozitifliği ve HER2 durumu ile mortalite arasında anlamlı ilişki görülmedi.(Tablo 15)

Şekil 8. Mortalite ile Post Op Patolojik Parametreler Arasındaki İlişki



Tablo 15. Mortalite ile Post Op Patolojik Parametreler Arasındaki İlişki

		EX (-)		EX (+)		P
		Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
Postop T Evresi	0	3	4.2%	1	2.0%	0.000 ^{X²}
	I	14	19.7%	2	4.1%	
	II	13	18.3%	1	2.0%	
	III	30	42.3%	26	53.1%	
	IV	11	15.5%	19	38.8%	
Postop N	N0	38	53.5%	10	20.4%	0.000 ^{X²}
	N1	21	29.6%	7	14.3%	
	N2	4	5.6%	12	24.5%	
	N3	8	11.3%	20	40.8%	
LN Sayısı		34.1 ± 13.9	36.0	31.8 ± 12.6	32.0	0.412 ^m
Pozitif LN Sayısı		2.0 ± 4.1	0.0	8.4 ± 8.2	6.0	0.000 ^m
LVI	(-)	36	50.7%	9	18.4%	0.000 ^{X²}
	(+)	35	49.3%	40	81.6%	
PNI	(-)	42	59.2%	9	18.4%	0.000 ^{X²}
	(+)	29	40.8%	40	81.6%	
Postop Grade	I	4	8.0%	2	6.3%	0.002 ^{X²}
	II	28	56.0%	6	18.8%	
	III	18	36.0%	24	75.0%	
Postop Taşlı Yüzük	(-)	55	77.5%	23	46.9%	0.000 ^{X²}
	(+)	14	19.7%	25	51.0%	
Postop Müsin	(-)	49	69.0%	42	85.7%	0.296 ^{X²}
	(+)	9	12.7%	4	8.2%	
HER2 Durumu	0	41	95.3%	29	97%	1.000 ^{X²}
	I	1	2.3%	0	0%	
	II	1	2.3%	0	0%	
	III	0	0.0%	1	3%	

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test

Neoadjuvan Flot kemoterapisinin yapmış olduğu toksisite ile mortalite arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Tedavi doz azaltımı ile de mortalite arasında anlamlı farklılık gösterilmedi.(Tablo 16)

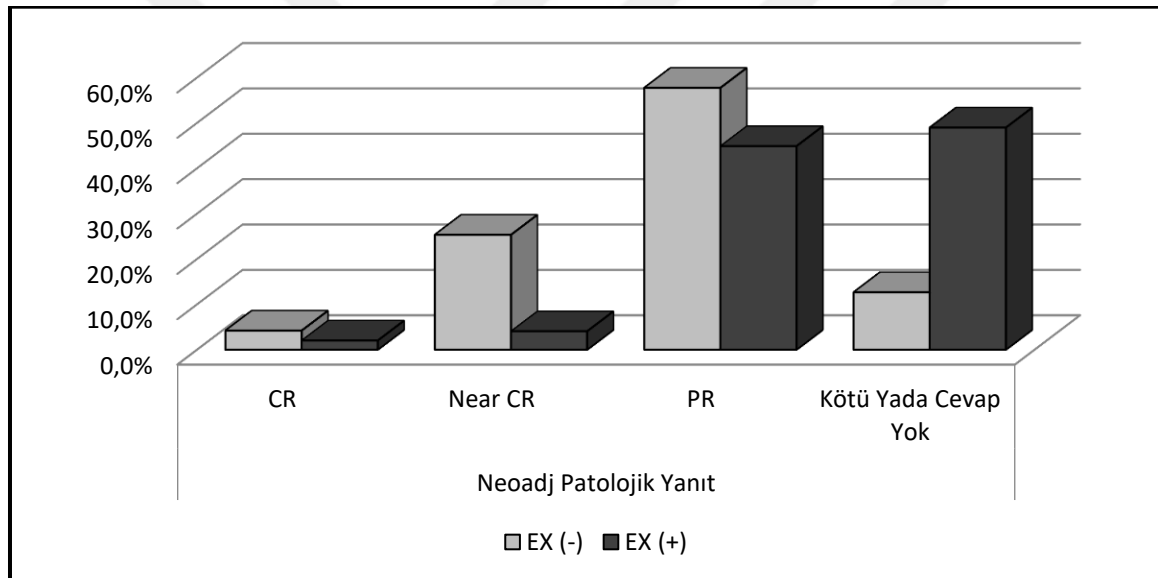
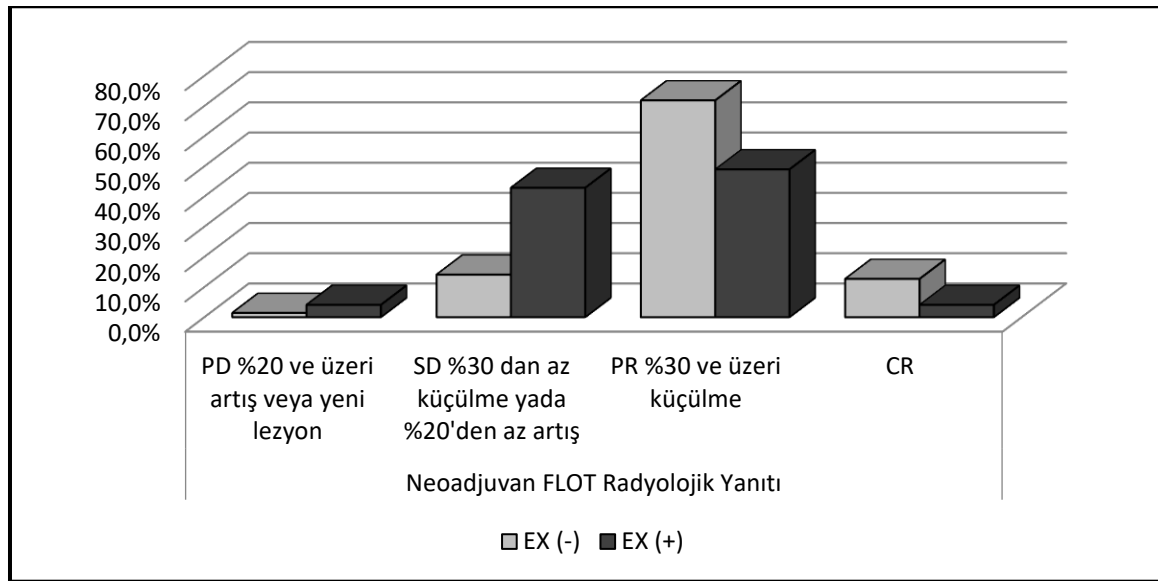
Tablo 16. Mortalite ile Neoadjuvan Tedavi Toksisite, Doz Azaltılması ve Radyolojik ve Patolojik Yanıt Arasındaki İlişki

		EX (-)		EX (+)		p	
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan		
Neoadjuvan Toksisitesi	(-)	51	71.8%	27	55.1%	0.059 ^{X²}	
	(+)	20	28.2%	22	44.9%		
Neoadjuvan Toksisite Doz Azaltımı	(-)	61	85.9%	37	75.5%	0.148 ^{X²}	
	(+)	10	14.1%	12	24.5%		
NeoAdjuvan Flot Sayısı		4.4 ± 0.9	4.0	4.5 ± 1.2	4.0	0.896 ^m	
<i>Neoadjuvan FLOT Radyolojik Yanıtı</i>							
PD %20 ve üzeri artış veya yeni lezyon		1	1.4%	2	4.1%	0.000 ^{X²}	
SD %30 dan az küçülme yada %20'den az artış		10	14.1%	21	42.9%		
PR %30 ve üzeri küçülme		51	71.8%	24	49.0%		
CR		9	12.7%	2	4.1%	0.002 ^{X²}	
<i>Neoadj Patolojik Yanıt</i>							
CR		3	4.2%	1	2.0%		
Near CR		18	25.4%	2	4.1%		
PR		41	57.7%	22	44.9%		
Kötü Yada Cevap Yok		9	12.7%	24	49.0%		

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test

Mortalite, neoadjuvan FLOT sonrası yapılan radyolojik yanıt ve patolojik yanıt düşük olan hastalarda anlamlı (p<0.05) olarak daha yüksek gösterildi.(Tablo 16) (Şekil 9)

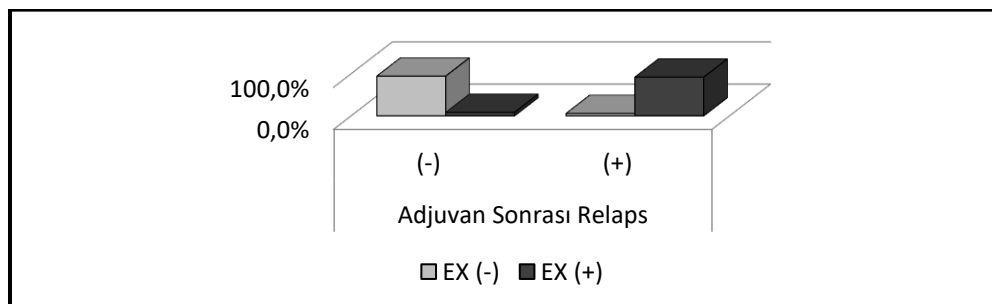
Şekil 9. Mortalite ile Radyolojik Yanıt ve Patolojik Yanıt Arasındaki İlişki



Mortalite ile adjuvan kt sayısı, kt rejimi, kt toksisitesi, doz redüksiyonu, doz erteleme arasında anlamlı($p>0.05$) farklılık gösterilmemiştir.(Tablo 17)

Adjuvan sonrası relaps olanlarda mortalite anlamlı olarak yüksek saptandı.

Şekil 10. Mortalite ile Adjuvan Sonrası Relaps Arasındaki İlişkili



Tablo 17. Mortalite ile Adjuvan Kt İlişkisi

		EX (-)		EX (+)		p
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Operasyon Sonrası Adjuvan KT	(-)	3	4.2%	7	14.3%	0.050 ^{X²}
	(+)	68	95.8%	42	85.7%	
Adjuvan KT Sayısı		3.9 ± 0.9	4.0	3.7 ± 1.0	4.0	0.405 ^m
Adjuvan Tedavi						
KRT		6	8.5%	4	8.2%	0.955 ^{X²}
KT		59	83.1%	36	73.5%	0.202 ^{X²}
KT sonrası RT		3	4.2%	1	2.0%	0.512 ^{X²}
Sadece RT		0	0.0%	1	2.0%	0.408 ^{X²}
Adjuvan KT Rejimi						
FLOT		61	85.9%	39	79.6%	0.361 ^{X²}
FOLFOX		4	5.6%	1	2.0%	0.333 ^{X²}
FUFA yada Kapesitabin		2	2.8%	1	2.0%	1.000 ^{X²}
Adjuvan Tedavi Toksisite	(-)	63	92.6%	38	90.5%	0.637 ^{X²}
	(+)	5	7.4%	4	9.5%	
Adjuvan Doz Erteleme	(-)	63	92.6%	35	83.3%	0.128 ^{X²}
	(+)	5	7.4%	7	16.7%	
Adjuvan Doz Redüksiyonu	(-)	58	85.3%	32	76.2%	0.229 ^{X²}
	(+)	10	14.7%	10	23.8%	
Adjuvan Sonrası Relaps	(-)	67	94.4%	4	8.2%	0.000 ^{X²}
	(+)	4	5.6%	45	91.8%	
Takip Süresi (Ay)		35.9 ± 10.7	38.9	18.7 ± 10.1	16.2	0.000 ^m

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test

Mortalite ile tanı yaşı, histolojik tip, tedavi öncesi ve sonrası CEA ve CA19.9, Post op T Evresi, post op N Evresi, pozitif LN Sayısı, LVI, PNI, postop Grade, post op taşlı yüzük pozitifliği, radyolojik ve patolojik yanıt, adjuvan sonrası relapsın anlamlı ($p<0.05$) etkinliği gösterilmiştir. (Tablo 18)

Adjuvan sonrası relapsın mortalite üzerine **anlamlı-bağımsız**($p<0.05$) etkinliliği gözlenmiştir.(Tablo 18)

Tablo 18. Mortalite ile Anlamlı Etkinliliği Olan Parametreler

EX	Tek Değişkenli Model			Çok Değişkenli Model		
	OR	%95 GA	p	OR	%95 GA	P
Tanı Yaşı >65	2.57	1.15 - 5.76	0.021			
Adenokarsinom	4.44	1.89 - 10.45	0.001			
Taşlı Yüzük Hücreli	0.19	0.07 - 0.50	0.001			
TÖ CEA	1.04	1.00 - 1.09	0.042			
TS CEA	1.27	1.08 - 1.49	0.004			
TS CA19.9	1.03	1.01 - 1.05	0.009			
Postop T Evresi	2.31	1.47 - 3.65	0.000			
Postop N Evresi	2.35	1.64 - 3.36	0.000			
Pozitif LN Sayısı	1.20	1.11 - 1.31	0.000			
LVI	4.57	1.93 - 10.80	0.001			
PNI	6.44	2.71 - 15.27	0.000			
Postop Grade	3.31	1.42 - 7.72	0.006			
Postop Taşlıyüzük	4.27	1.89 - 9.65	0.000			
Neoadjuvan Flot	0.21	0.09 - 0.49	0.000			
Neoadjuban Patolojik Yanıt	6.44	1.80 - 23.03	0.004			
Adjuvan Sonrası Relaps	188.4	44.8 - 793	0.000	220	46.85 - 1033	0.000

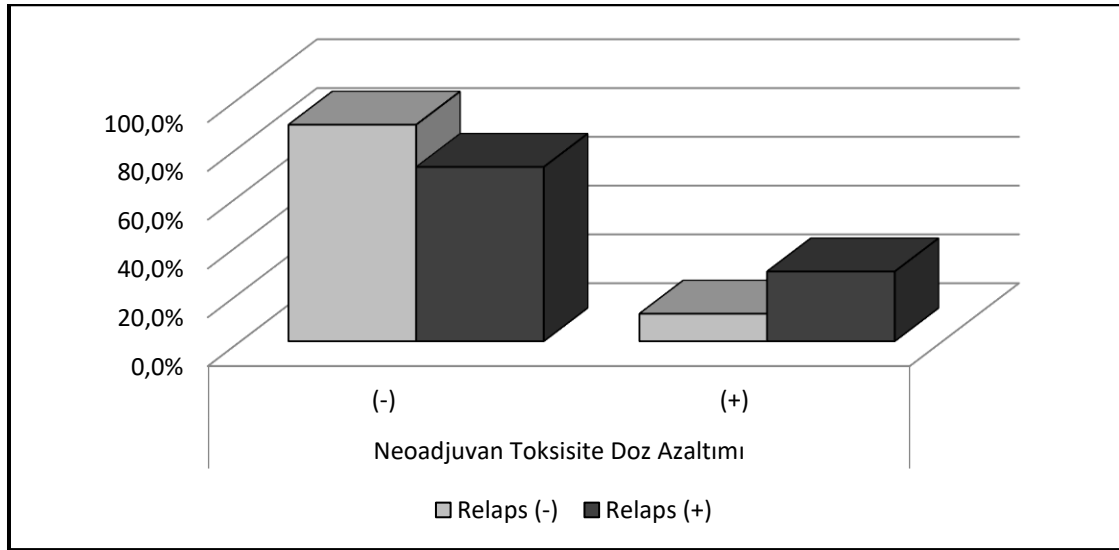
Lojistik Regresyon (Forward LR)

Neoadjuvan flot tedavi toksisitesi relaps olan ve olmayan olarak karşılaştırıldığında tedavi toksisitesinde anlamlı farklılık gösterilmemiştir. Ancak Doz azaltımı yapılan hastalar relaps grubunda anlamlı olarak($p<0.05$) daha yüksek saptandı.(Tablo 19)(Şekil 11)

Tablo 19. Neoadjuvan Flot Doz Azaltılması ile Relaps Arasındaki İlişki

		Relaps (-)		Relaps (+)		P
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Neoadjuvan Toksisitesi	(-)	51	71.8%	27	55.1%	0.059 ^{x2}
	(+)	20	28.2%	22	44.9%	
Neoadjuvan Toksisite Doz Azaltımı	(-)	63	88.7%	35	71.4%	0.016 ^{x2}
	(+)	8	11.3%	14	28.6%	
NeoAdjuvan Flot Sayısı		4.3 ± 0.8	4.0	4.6 ± 1.2	4.0	0.347 ^m

Şekil 11.Neoadjuvan FLOT Doz Azaltılması ile Relaps Arasındaki İlişki



Tek değişkenli modelde relaps olan ve olmayan hastaları ayırmada Adenokarsinom, taşlı yüzük hücreli, Tümör öncesi ve sonrası CEA, Tümör sonrası CA19.9, Post op T Evresi, Pos top N Evresi, Pozitif LN Sayısı, LVI, PNI, Post op Grade, Pos top Taşlıyüzük, Neoadjuvan Flot, Neoadjuvan Patolojik Yanıtın anlamlı ($p < 0.05$) etkinliği gözlenmiştir. (Tablo 20)

Tek değişkenli modelde relaps olan ve olmayan hastaları ayırmada pozitif LN sayısı **anlamlı-bağımsız** ($p < 0.05$) etkinliği gözlenmiştir. (Tablo 20)

Tablo 20. Relaps ile Anlamlı İlişkisi Olan Parametreler

Relaps	Tek Değişkenli Model			Çok Değişkenli Model		
	OR	%95 GA	p	OR	%95 GA	P
Adenokarsinom	4.44	1.89 - 10.45	0.001			
Taşlı Yüzük Hücreli	0.19	0.07 - 0.50	0.001			
TÖ CEA	1.04	1.00 - 1.09	0.039			
TS CEA	1.30	1.09 - 1.55	0.003			
TS CA19.9	1.03	1.01 - 1.05	0.008			
Postop T Evresi	2.77	1.68 - 4.57	0.000			
Postop N Evresi	2.81	1.91 - 4.13	0.000			
Pozitif LN Sayısı	1.32	1.18 - 1.47	0.000	1.25	1.12 - 1.40	0.000
LVI	6.91	2.74 - 17.44	0.000			
PNI	6.44	2.71 - 15.27	0.000			
Postop Grade	5.75	2.18 - 15.13	0.000			
Postop Taşlıyüzük	4.27	1.89 - 9.65	0.000			
Neoadjuvan Patolojik Yanıt	10.55	2.35 - 47.37	0.002			

Tek değişkenli modelde sağkalım süresini öngörmeye tanı yaşı 65 yaş üstü, Tedavi sonrası CEA, Adenokarsinom histolojik tip, Taşlı Yüzük Hücreli histolojik tip, Post op T Evresi, Post op N Evresi, Post op Pozitif LN Sayısı, LVI, PNI, Post op Grade, Post op Taşlı Yüzük, Rezeksiyon Tipi, Cerrahi Sınır, Neoadjuvan FLOT Radyolojik Yanıtı, Operasyon Sonrası Adjuvan KT, Adjuvan Doz Erteleme, Adjuvan Sonrası Relaps ın anlamlı ($p < 0.05$) etkisi gözlenmiştir. (Tablo 21)

Çok değişkenli indirgenmiş modelde sağkalım süresini öngörmeye 65 yaş üstü tanı yaşı, Tedavi sonrası CEA, Postop Pozitif LN Sayısı, LVI, Cerrahi Sınırın **anlamlı-bağımsız ($p < 0.05$)** etkisi gözlenmiştir. (*Relaps çok değişkenli analize alınmadı*)

Tablo 21. Genel Sağkalım ile ilişkili Parametreler

Sağkalım	Tek değişkenli Model			Çok değişkenli Model		
	HR	%95 GA	p	HR	%95 GA	P
Tanı Yaş >65	1.86	1.05 - 3.31	0.033	2.10	1.16 - 3.82	0.015
TS CEA	1.07	1.04 - 1.10	0.000	1.06	1.03 - 1.09	0.000
Adenokarsinom HT	3.27	1.83 - 5.83	0.000			
Taşlı Yüzük Hücreli HT	0.27	0.15 - 0.48	0.000			
Postop T Evresi	2.10	1.46 - 3.01	0.000			
Postop N Evresi	1.83	1.44 - 2.32	0.000			
Postop Pozitif LN Sayısı	1.08	1.05 - 1.11	0.000	1.1	1.02 - 1.10	0.002
LVI	3.90	1.88 - 8.09	0.000	2.3	1.05 - 5.13	0.037
PNI	4.28	2.07 - 8.86	0.000			
Postop Grade	2.76	1.35 - 5.62	0.005			
Postop Taşlı Yüzük	2.83	1.58 - 5.06	0.000			
MSI Durumu	0.56	0.35 - 0.89	0.014			
Rezeksiyon Tipi	5.02	1.94 - 13.02	0.001			
Cerrahi Sınır	5.02	1.94 - 13.02	0.001	4.6	1.71 - 12.38	0.002
NA FLOT Radyolojik Yanıtı	0.44	0.29 - 0.66	0.000			
Neoadjuvan Patolojik Yanıt	3.36	2.07 - 5.46	0.000			
OP Sonrası Adjuvan KT	0.29	0.13 - 0.65	0.003			
Adjuvan Doz Erteleme	2.63	1.15 - 6.04	0.023			
Adjuvan Sonrası Relaps	49.6	15.2 - 162	0.000			

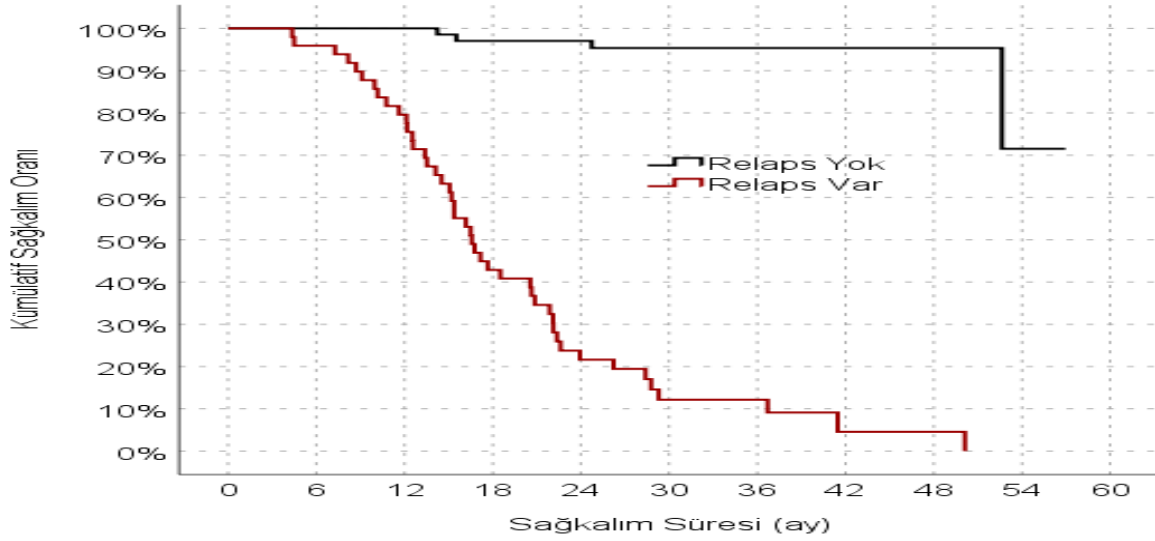
Cox Regresyon (Forward LR)

Relaps olan grupta (19.7 Ay) öngörülen sağkalım süresi relaps olmayan (54.1 Ay) gruptan anlamlı ($p=0.000$) olarak daha düşüktü. (Tablo 22) (Şekil 12)

Tablo 22. Relaps ile Öngörülen Genel Sağkalım Arasındaki İlişki

		Öngörülen Sağkalım Süresi (Ay)	% 95 GA	P
Relaps	Yok	54.1	51.5 - 56.8	0.000
	Var	19.7	16.6 - 22.9	
	Toplam	39.2	35.4 - 42.9	

Kaplan Meier (Log Rank)

Şekil 12. Relaps ile Öngörülen Genel Sağkalım Arasındaki İlişki

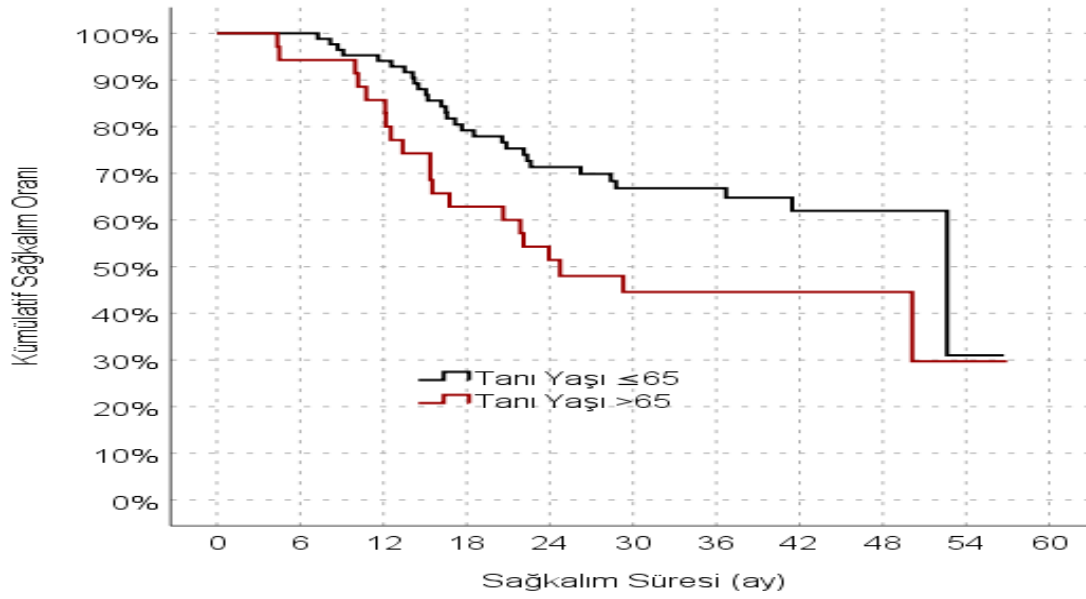
Tanı yaşı >65 olan grupta (33.1 Ay) öngörülen sağkalım süresi tanı yaşı <65 olan gruptan (41.5 Ay) anlamlı (p=0.031) olarak daha düşüktü. (Tablo 23)(Şekil 13)

Tablo 23. Tanı Yaşı ile Öngörülen Genel Sağkalım Arasındaki İlişki

		Öngörülen Sağkalım Süresi (Ay)	% 95 GA	P
Tanı Yaşı	≤65	41.5	37.2 - 45.9	0.031
	>65	33.1	26.2 - 40.0	
	Toplam	39.2	35.4 - 42.9	

Kaplan Meier (Log Rank)

Şekil 13. Tanı Yaşı ile Öngörülen Genel Sağkalım Arasındaki İlişki



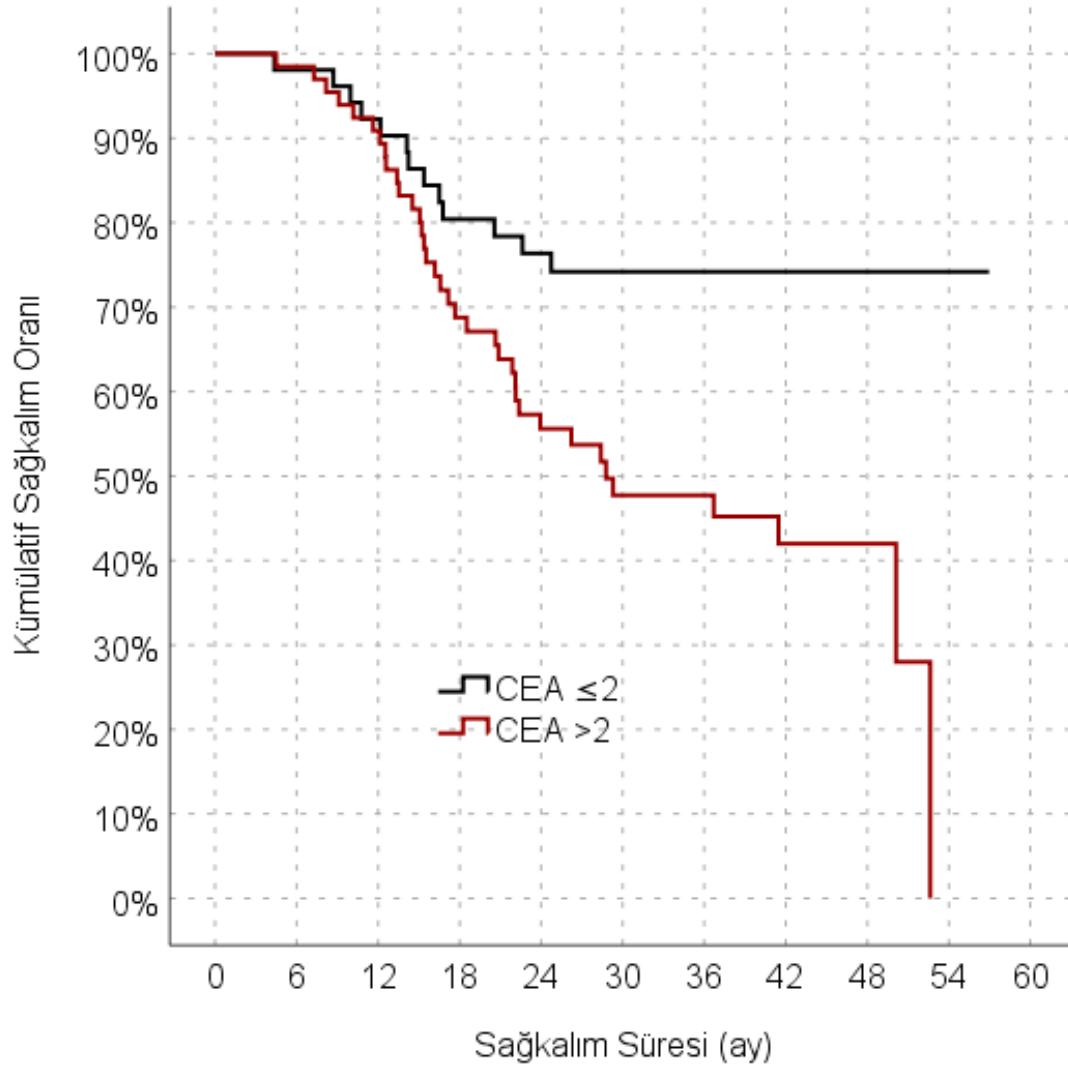
Tedavi sonrası CEA >2 olan grupta (33.1 Ay) öngörülen sağkalım süresi, tedavi sonrası CEA <2 olan gruptan (46.1 Ay) anlamlı (p=0.002) olarak daha düşüktü. (Tablo 24)(Şekil 14)

Tablo 24. Öngörülen Genel Sağkalım ile CEA Arasındaki İlişki

		Öngörülen Sağkalım Süresi (Ay)	% 95 GA	P
TS CEA	≤2	46.1	41.0 - 51.2	0.002
	>2	33.1	28.7 - 37.6	
	Toplam	39.2	35.4 - 42.9	

Kaplan Meier (Log Rank)

Şekil 14. Öngörülen Genel Sağkalım ile CEA Arasındaki İlişki



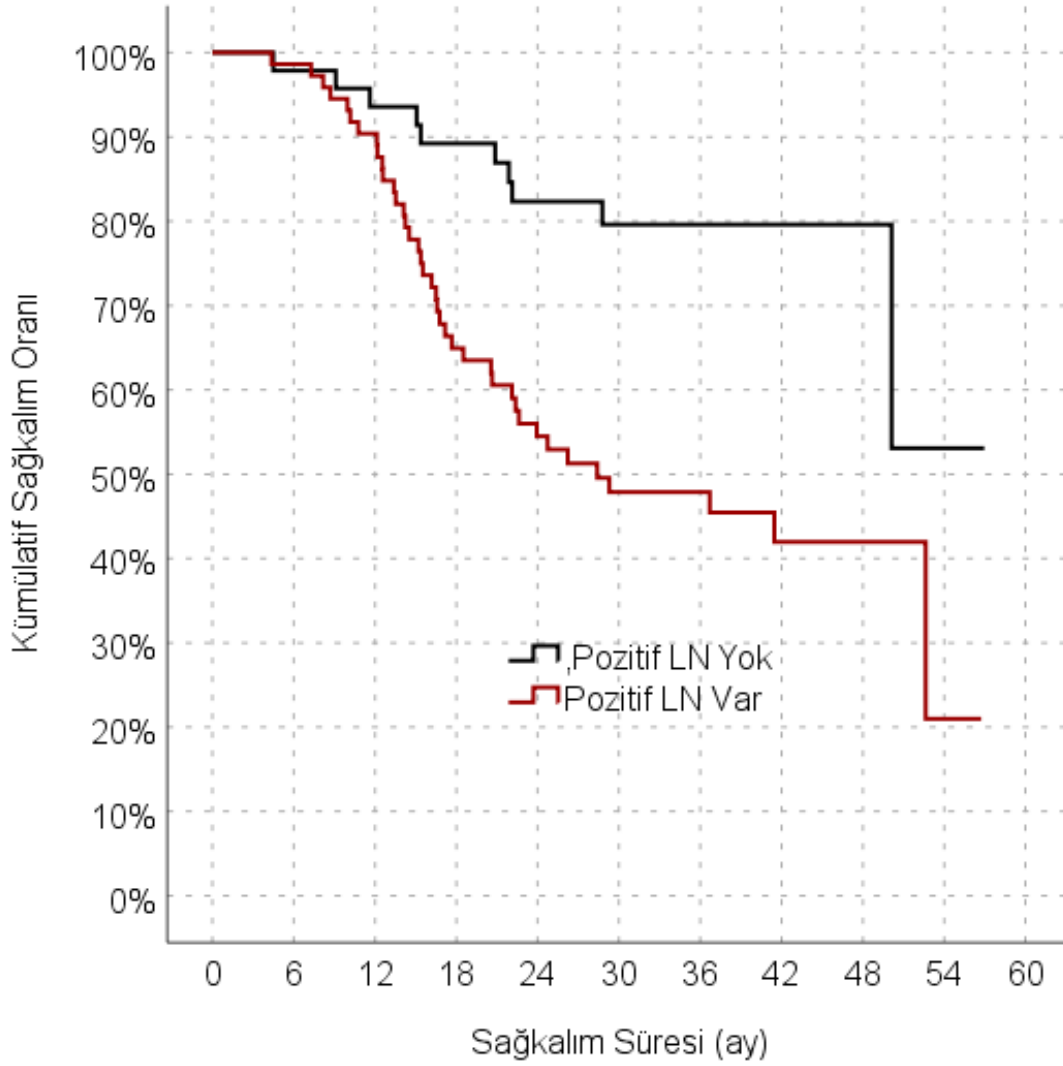
Pozitif LN olan grupta (33.9 Ay) öngörülen sağkalım süresi Pozitif LN olmayan gruptan (47.0 Ay) anlamlı ($p=0.001$) olarak daha düşüktü. (Tablo 25)(Şekil 15)

Tablo 25. Öngörülen Genel Sağkalım ile Pozitif LN Arasındaki İlişki

		Öngörülen Sağkalım Süresi (Ay)	% 95 GA	P
Pozitif LN	Yok	47.0	41.6 - 52.4	0.001
	Var	33.9	29.2 - 38.6	
	Toplam	39.2	35.4 - 42.9	

Kaplan Meier (Log Rank)

Şekil 15.Öngörülen Genel Sağkalım ile Pozitif LN Arasındaki İlişki



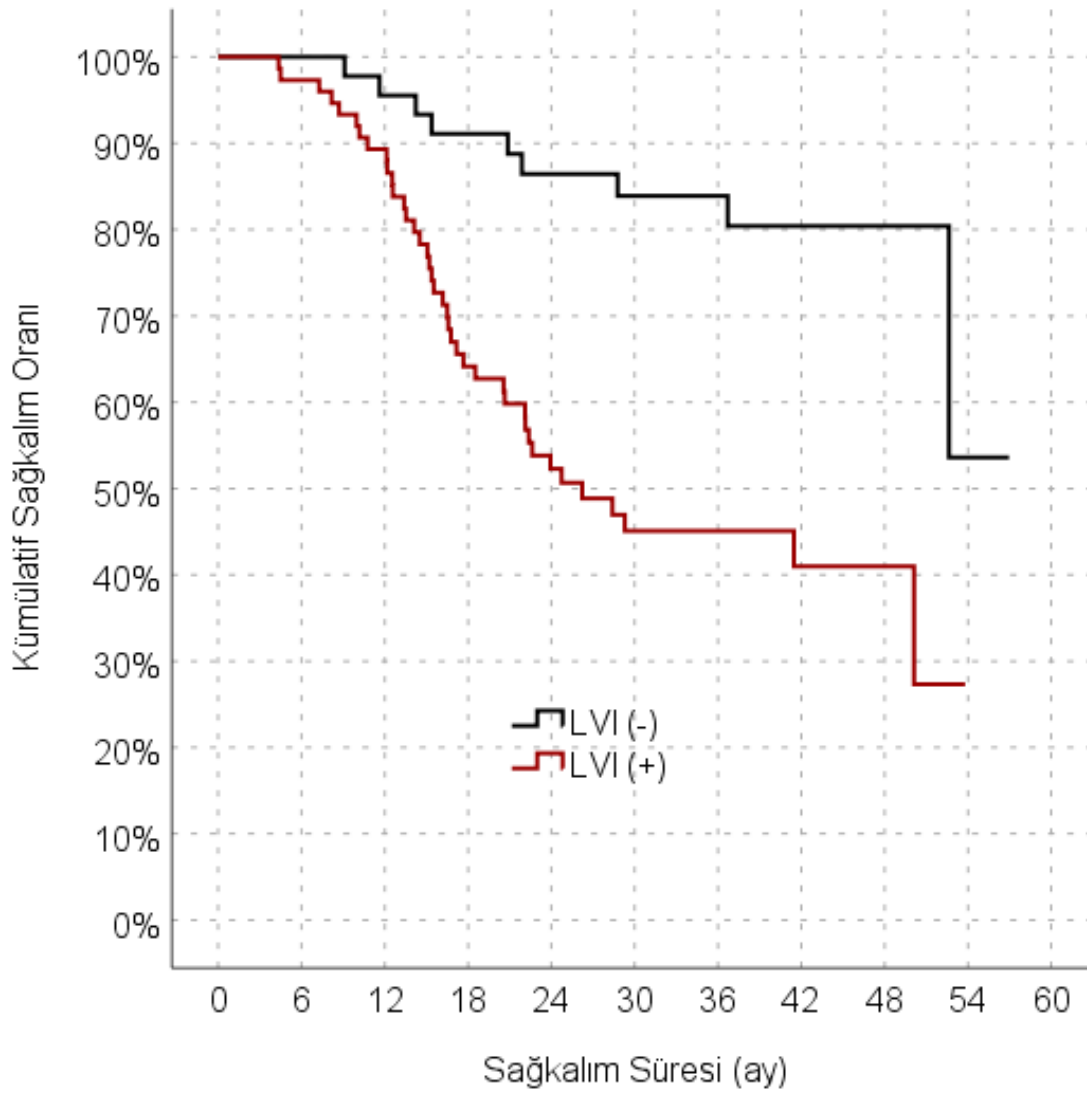
LVI olan grupta (32.4 Ay) öngörülen sağkalım süresi LVI olmayan gruptan (48.8 Ay) anlamlı ($p=0.000$) olarak daha düşüktü. (Tablo 26)

Tablo 26. Öngörülen Genel Sağkalım ile LVI İlişkisi

	Öngörülen Sağkalım Süresi (Ay)	% 95 GA	p
Yok	48.8	44.1 - 53.4	0.000
LVI Var	32.4	28.0 - 36.8	
Toplam	39.2	35.4 - 42.9	

Kaplan Meier (Log Rank)

Şekil 16. Öngörülen Genel Sağkalım ile LVI ilişkisi



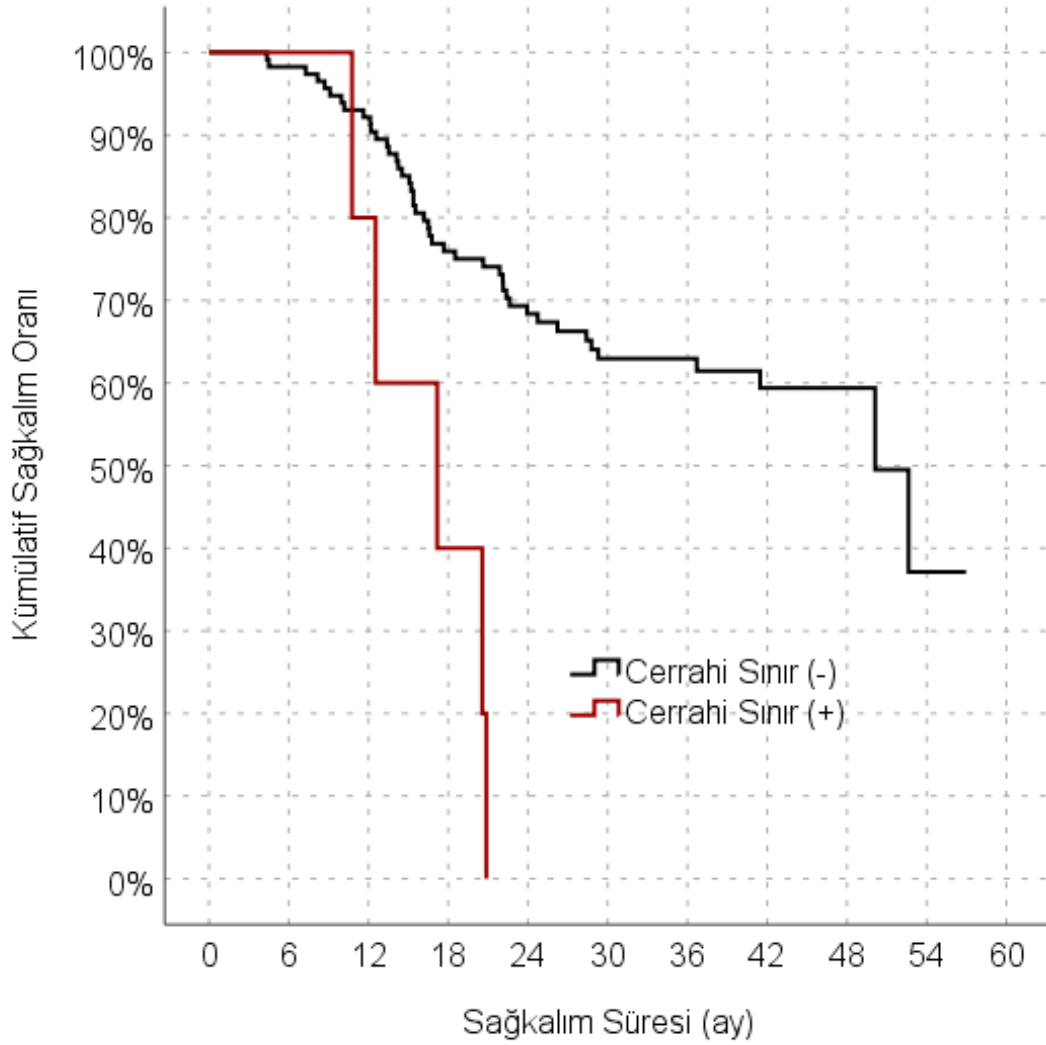
Cerrahi sınır olan grupta (16.4 Ay) öngörülen sağkalım süresi cerrahi sınır olmayan gruptan (48.8 Ay) anlamlı ($p=0.000$) olarak daha düşüktü. (Tablo 27)

Tablo 27. Öngörülen Genel Sağkalım ile Cerrahi Sınır Arasındaki İlişki

		Öngörülen Sağkalım Süresi (Ay)	% 95 GA	p
Cerrahi Sınır	Negatif	40.2	36.4 - 44.0	0.000
	Pozitif	16.4	12.4 - 20.4	
	Toplam	39.2	35.4 - 42.9	

Kaplan Meier (Log Rank)

Şekil 17. Öngörülen Genel Sağkalım ile Cerrahi Sınır Arasındaki İlişki



Tek değişkenli modelde hastalıksız sağkalım süresini öngörmeye 65 yaş üstü tanı yaşı, tedavi öncesi ve sonrası CEA, Adenokarsinom , Taşlı Yüzük Hücreli histolojik tip, Post op T Evresi, Post op N Evresi, Post op Pozitif LN Sayısı, LVI, PNI, Post op Grade, Post op Taşlı Yüzük, diseksiyon tipi, Rezeksiyon Tipi, Cerrahi Sınır, Neoadjuvan Toksisite Doz Azaltımı, Neoadjuvan FLOT Radyolojik Yanıtı, OP Sonrası Adjuvan KT nin anlamlı ($p < 0.05$) etkisi gözlenmiştir. (Tablo 28)

Çok değişkenli indirgenmiş modelde hastalıksız sağkalım süresini öngörmeye 65 yaş üstü tanı yaşı, tedavi sonrası CEA, Post op Pozitif LN Sayısı, LVI, Cerrahi Sınırın anlamlı-bağımsız ($p < 0.05$) etkisi gözlenmiştir. (Tablo 28)

Tablo 28. Hastaliksız Sağkalım ile İlişkili Parametreler

Hastaliksız Sağkalım	Tek değişkenli Model			Çok değişkenli Model		
	HR	%95 GA	p	HR	%95 GA	p
Tanı Yaş >65	1.81	1.02 - 3.22	0.043	2.06	1.14 - 3.72	0.016
TÖ CEA	1.01	1.00 - 1.02	0.002			
TS CEA	1.05	1.03 - 1.08	0.000	1.04	1.02 - 1.07	0.001
Adenokarsinom HT	3.14	1.78 - 5.53	0.000			
Taşlı Yüzük Hücreli HT	0.28	0.16 - 0.51	0.000			
Postop T Evresi	2.34	1.61 - 3.41	0.000			
Postop N Evresi	2.06	1.61 - 2.63	0.000			
Postop Pozitif LN Sayısı	1.10	1.07 - 1.13	0.000	1.08	1.04 - 1.12	0.000
LVI	5.15	2.31 - 11.49	0.000	2.22	1.01 - 4.89	0.046
PNI	4.65	2.25 - 9.61	0.000			
Postop Grade	4.21	1.87 - 9.50	0.001			
Postop Taşlı Yüzük	2.87	1.63 - 5.07	0.000			
MSI Durumu	0.50	0.31 - 0.79	0.003			
Diseksiyon Tipi	0.43	0.20 - 0.93	0.031			
Rezeksiyon Tipi	4.15	1.62 - 10.59	0.003			
Cerrahi Sınır	4.15	1.62 - 10.59	0.003	3.40	1.29 - 8.99	0.013
Neadjuvan Toksisite Doz Azaltımı	1.99	1.07 - 3.70	0.030			
NA FLOT Radyolojik Yanıtı	0.39	0.26 - 0.57	0.000			
Neadjuvan Patolojik Yanıt	4.13	2.52 - 6.78	0.000			
OS Adjuvan KT	0.33	0.15 - 0.74	0.007			

Cox Regresyon (Forward LR)

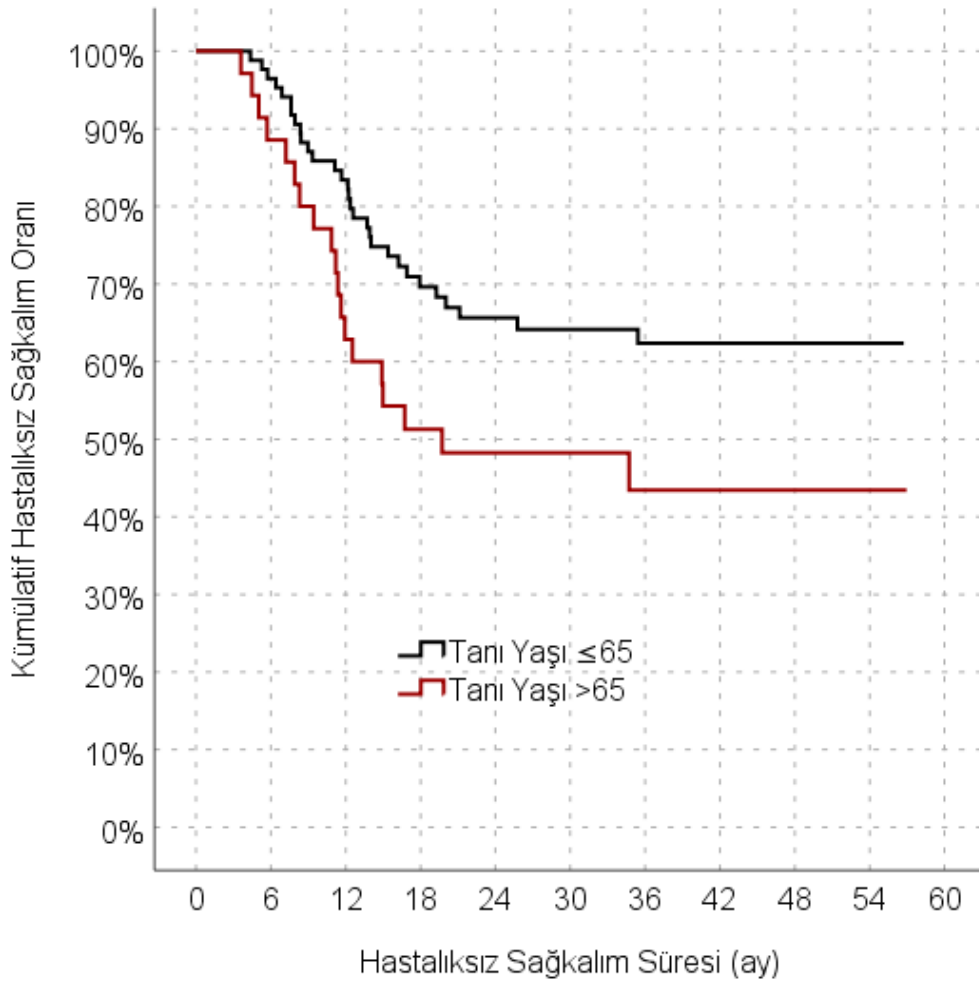
Tanı yaşı >65 olan grupta (31.81 Ay) öngörülen hastaliksız sağkalım süresi tanı yaşı <65 olan gruptan (40.5 Ay) anlamlı (p=0.040) olarak daha düşüktü. (Tablo 29) (Şekil 18)

Tablo 29. Öngörülen Hastaliksız Sağkalım ile Tanı Yaşı Arasındaki İlişki

		Öngörülen Hastaliksız Sağkalım Süresi (Ay)	% 95 GA	P
Tanı Yaşı	≤65	40.5	35.8 - 45.2	0.040
	>65	31.8	24.1 - 39.5	
	Toplam	38.0	33.9 - 42.1	

Kaplan Meier (Log Rank)

Şekil 18. Öngörülen Hastalıksız Sağkalım ile Tanı Yaşı Arasındaki İlişki



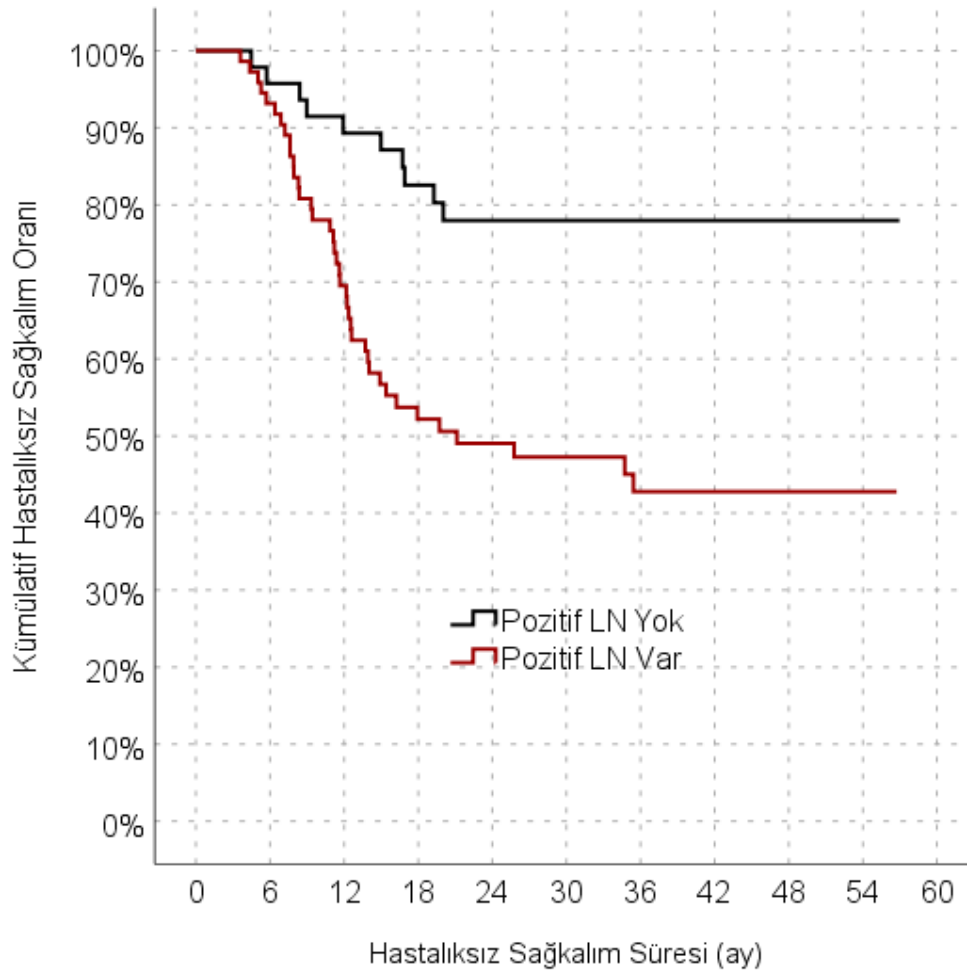
Pozitif LN olan grupta (31.9 Ay) öngörülen hastalıksız sağkalım süresi Pozitif LN olmayan gruptan (47.3 Ay) anlamlı ($p=0.000$) olarak daha düşüktü. (Tablo 30)

Tablo 30. Öngörülen Hastalıksız Sağkalım ile Pozitif LN Arasındaki İlişki

		Öngörülen Hastalıksız Sağkalım Süresi (Ay)	% 95 GA	p
Pozitif LN	Yok	47.3	41.9 - 52.6	0.000
	Var	31.9	26.6 - 37.2	
	Toplam	38.0	33.9 - 42.1	

Kaplan Meier (Log Rank)

Şekil 19. Öngörülen Hastalıksız Sağkalım ile Pozitif LN Arasındaki İlişki

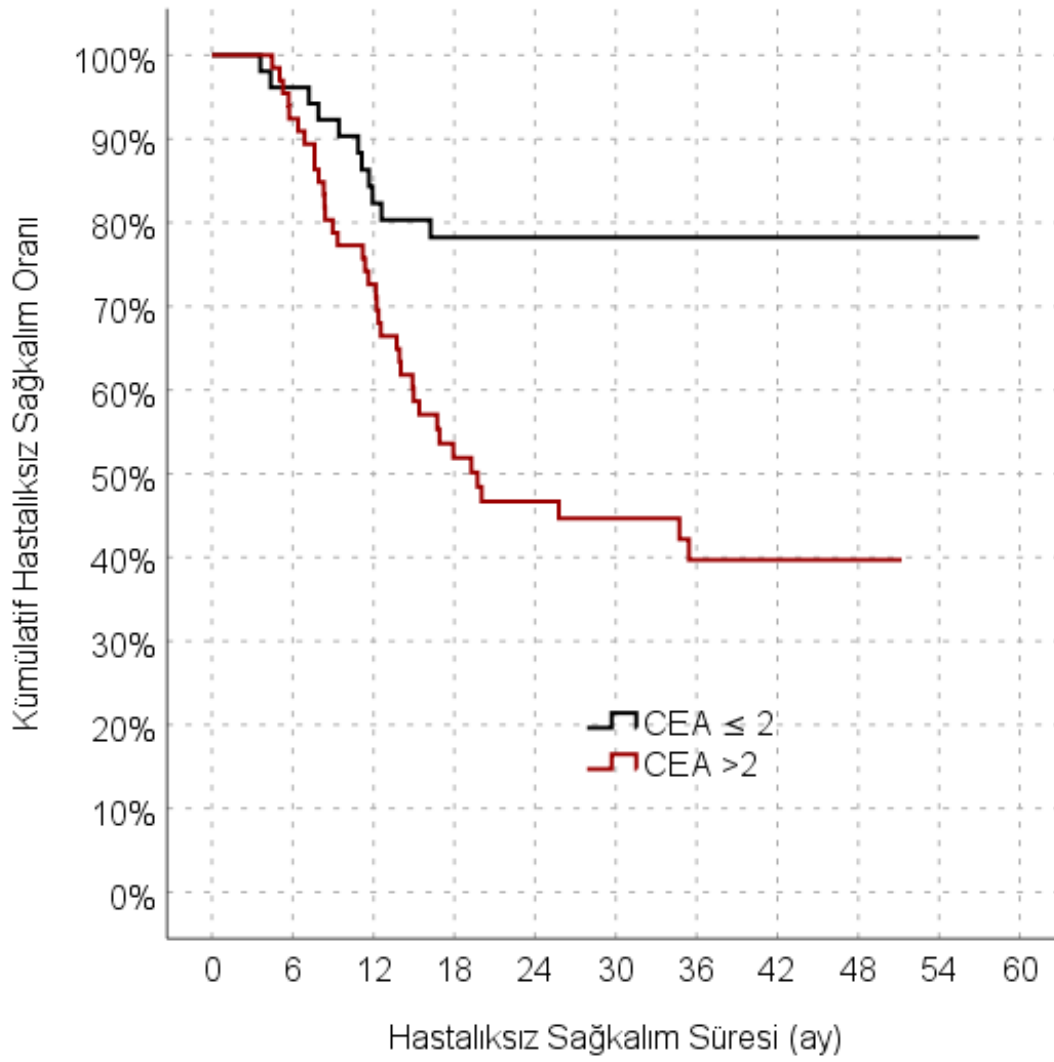


TS CEA >2 olan grupta (28.8 Ay) öngörülen hastalıksız sağkalım süresi TS CEA <2 olan gruptan (46.7 Ay) anlamlı ($p=0.000$) olarak daha düşüktü. (Tablo 31) (Şekil 20)

Tablo 31. Öngörülen Hastalıksız Sağkalım ile Tedavi Sonrası CEA Arasındaki İlişki

		Öngörülen Hastalıksız Sağkalım Süresi (Ay)	% 95 GA	P
TS CEA	≤2	46.7	41.3 - 52.1	0.000
	>2	28.8	24.0 - 33.6	
	Toplam	38.1	33.9 - 42.2	
Kaplan Meier (Log Rank)				

Şekil 20. Öngörülen Hastalıksız Sağkalım ile Tedavi Sonrası CEA Arasındaki İlişki



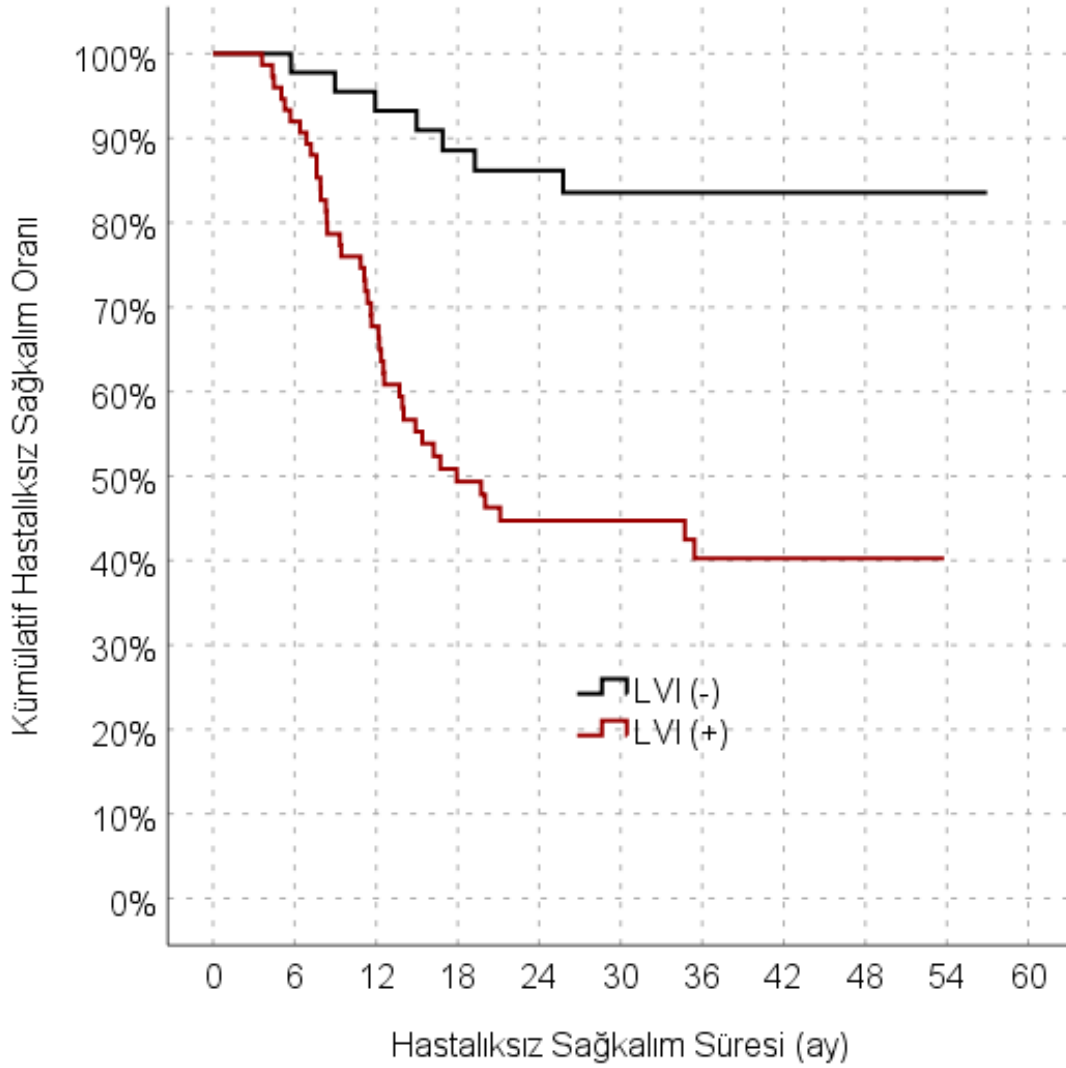
LVI olan grupta (29.4 Ay) öngörülen hastalıksız sağkalım süresi LVI olmayan gruptan (50.1 Ay) anlamlı ($p=0.000$) olarak daha düşüktü. (Tablo 32) (Şekil 21)

Tablo 32. Öngörülen Hastalıksız Sağkalım ile LVI Arasındaki İlişki

		Öngörülen Hastalıksız Sağkalım Süresi (Ay)	% 95 GA	P
LVI	Yok	50.1	45.4 - 54.8	0.000
	Var	29.4	24.5 - 34.3	
	Toplam	38.0	33.9 - 42.1	

Kaplan Meier (Log Rank)

Şekil 21. Öngörülen Hastalıksız Sağkalım ile LVI Arasındaki İlişki



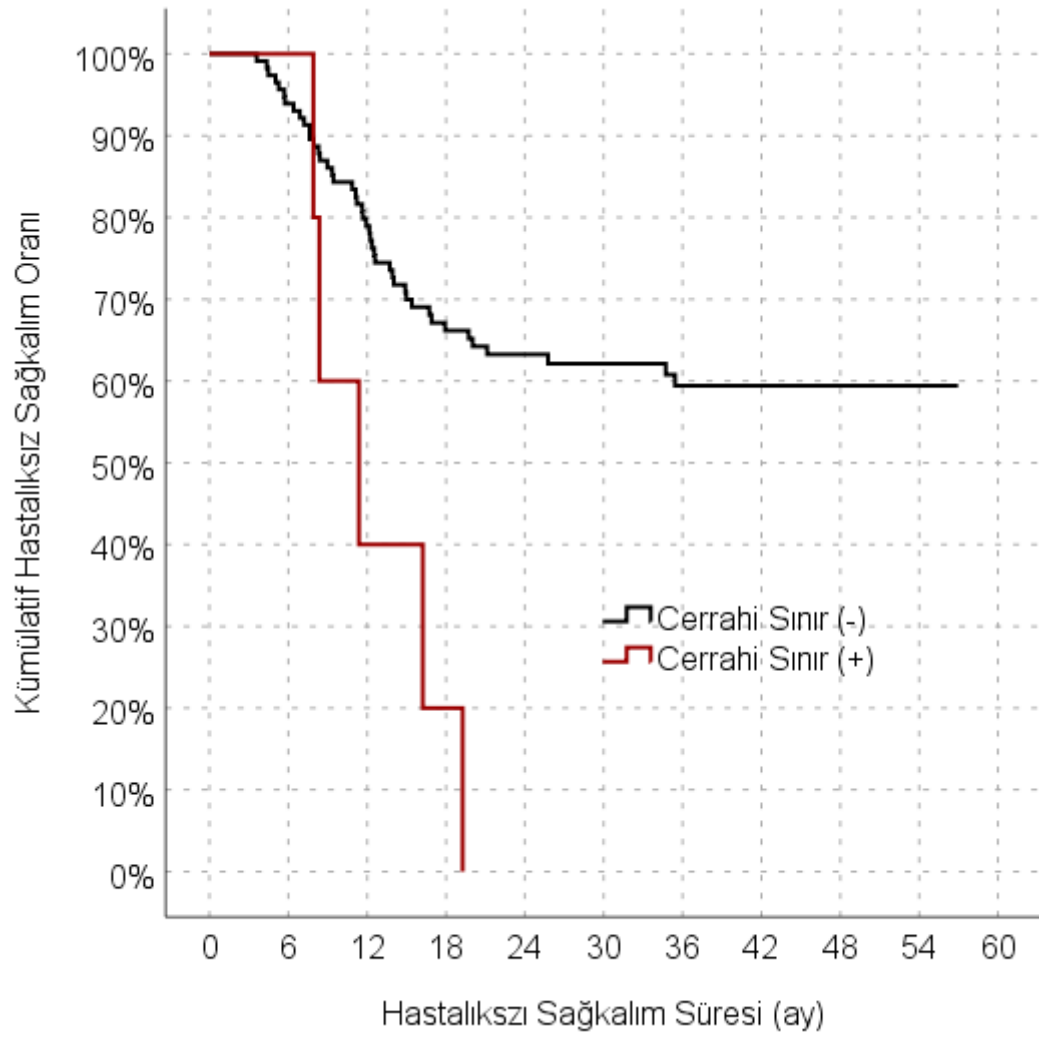
Cerrahi sınır olan grupta (12.6 Ay) öngörülen hastalıksız sağkalım süresi cerrahi sınır olmayan gruptan (39.2 Ay) anlamlı ($p=0.001$) olarak daha düşüktü. (Tablo 33)(Şekil 22)

Tablo 33. Öngörülen Hastalıksız Sağkalım İle Cerrahi Sınır Arasındaki İlişki

		Öngörülen Hastalıksız Sağkalım Süresi (Ay)	% 95 GA	P
Cerrahi Sınır	Negatif	39.2	35.1 - 43.3	0.001
	Pozitif	12.6	8.3 - 17.0	
	Toplam	38.0	33.9 - 42.1	

Kaplan Meier (Log Rank)

Şekil 22. Öngörülen Hastalıksız Sağkalım İle Cerrahi Sınır Arasındaki İlişki



5. TARTIŞMA

Erken evre mide kanserinde 5 yıllık yaşam beklentisi %90 olmakla beraber diğer evrelerde yaşam beklentisi son derece düşüktür[7].Lokali ileri evre mide kanserlerinde R0 rezeksiyonla dahi yalnızca cerrahi sonrası nüksün %60 olması ve 5 yıllık yaşam beklentisinin %10 ile 30 arasında olması nedeniyle cerrahinin yanında kombine tedavi modeliteleri geliştirilmiştir. Özellikle batı toplumunda mikrometastazları ortadan kaldırmak, nüksleri azaltabilmek ve yaşam beklentisini yükseltebilmek için neoadjuvan tedavi stratejileri geliştirilmiştir. Neoadjuvan tedavi rejimlerinin tarihsel sırayla 5 yıllık yaşam beklentilerine bakacak olursa 2002 yılındaki OEO2 CF (2 kür Sisplatin, Florourasil) kemoterapi rejiminde sadece cerrahiye göre beklenti %17 ye %23, 2006 yılındaki İngiliz MAGIC çalışmasında ECF kemoterapi rejiminde (3 kür neoadjuvan, 3 kür adjuvan olacak şekilde Epirubisin, Sisplatin, Florourasil) sadece cerrahiye göre beklenti %23 e, %36, 2011 yılındaki Fransız ACCORD çalışmasındaki CF kemoterapi rejimi (neoadjuvan 2 veya 3 kür , 3 veya 4 kür adjuvan Sisplatin, Florourasil) ile sadece cerrahiye göre beklenti %24'e %38 idi. Bu çalışmalar ile neoadjuvan ve cerrahinin sadece cerrahiye olan üstünlüğü kanıtlandı. En son olarak Alman FLOT 4 çalışmasındaki FLOT kemoterapi rejimi (4 kür neoadjuvan, 4 kür adjuvan 5-fluorourasil, lökoverin, oksaliplatin, dosetaksel) ile ECF/ECX'e göre karşılaştırılmasında yaşam beklentisi %45'e %36 daha üstün bulunmuştur. FLOT rejimi genel sağ kalımı uzatması ve komplet patolojik yanıt oluşturması nedeniyle üstünlüğünü kanıtlamış performans durumu iyi olan hastalarda tavsiye edilen kemoterapi rejimi olmuştur [8, 10, 76, 77].

Literatür araştırmamızda yeterli profil ve sayıdaki hastaların FLOT kemoterapi rejimi sonrası sonuçları olan çalışma olmamasından dolayı çalışmamızı genel olarak Alman FLOT-4 çalışmasıyla kıyaslamayı planladık.

FLOT çalışmasında genel sağkalım (os) 50 ay görülürken 2 yıllık os %68, 3 yıllık os %57 ve 5 yıllık os %45 saptandı. Bizim çalışmamızda ise medyan takip süresi 28.9 aydır. Öngörülen genel sağkalım 39.2 ay görülürken yaklaşık 2.5 yıllık os %59.2 saptandı. Hastaların 2.5 yıllık os oranı Alman FLOT-4 çalışmasına benzerken yaşam beklenti süresi daha kısa saptandı. Bunun sebebinin ise takip süresinin kısa olmasından kaynaklandığı düşünüldü. Daha uzun süreli takiplerde daha doğru sonuçlar alınacağı kanaatine varıldı.

FLOT-4 çalışmasında hastalıksız sağkalım (dfs) 30 ay görülürken bizim çalışmamızda ise öngörülen hastalıksız sağkalım 38 ay saptandı.

Petrelli ve arkadaşlarının 2017’de yapmış olduğu meta-analizde, proksimal mide kanserlerinin (kardiya) distal bölge kanserlerine göre %25 daha fazla ölüm riski olduğu ve prognozun daha kötü olduğu gösterildi [78].Bizim çalışmamızda ise mortalite ile tümör lokalizasyonu arasındaki ilişki incelendiğinde mortalitenin kardiya, diğer lokalizasyonlara göre daha fazla olduğu görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterilmemiştir.

FLOT çalışmasında %56 hasta gastroözefagial bölgede, % 44 hasta midede idi. Bizim çalışmamızda ise 40 (%33.3) hasta kardiya, 35(%29.2) hasta antrum, 26 (%21.7) hasta korpus, 13(%10.8) hastada tümör gastroözefagial bölgede saptandı.

FLOT 4 çalışmasındaki FLOT kolunda ortalama tanı yaşı 62, %44’ü 60 yaş altı, %56 sı 60 yaş üstü olarak görüldü. Bizim çalışmamızda ise hastaların ortalama tanı yaşı 58.9, hastaların %70.8’i 65 yaş altı,%29.2’si 65 yaş üstü saptandı. Buna göre hastalığın görülme yaşının daha genç yaşlarda görülmeye başladığı kanaatine varıldı.

Yapılan çalışmalar yaş arttıkça sağ kalımın azaldığını göstermektedir [79].Mide kanserinde yaşın prognoz üzerine 2006’da yapılan Hiroaki Saiko ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada genel sağ kalım 50 yaş altında %83,8 50–59 yaş arası %82.7 , 60 -69 yaş arası %78,6, 70 yaş üstü kişilerde %70,2 şeklinde sonuçlandı[80].Bizim çalışmamızda da 65 yaş altı genel sağkalım 41.5 ay beklenirken, 65 yaş üstü 33.1 ay olarak saptandı.

FLOT 4 çalışmasında cinsiyet dağılımı, %74 erkek, %26 kadın olarak görülürken çalışmamızda da benzer şekilde erkeklerin sayısı 85 (%70.8), kadınların sayısı 34 (%28.3) saptandı. Mide kanseri erkeklerde yaklaşık 2 kat daha sık görülmekle beraber prognozu kadınlara göre daha kötüdür[81]. Bizim çalışmamızda görülme sıklığı benzerken mortalite ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Bunun sebebinin ise çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların evre dağılımının heterojen olması düşünüldü.

FLOT 4 çalışmasında hastaların %70 ’i ecog 0, %30 ’u ecog 1-2 olarak görüldü. Çalışmamızda ise hastaların %85 ’i ecog 0, %15’i ecog1-2 olarak saptandı.Performans durumu iyi olmayan hastalar zaten FLOT kemoterapisi alamadığı için bizim çalışmamızda ecog skorunun genel mide kanserlerine göre kıyaslamasının doğru olmayacağı düşünüldü.

FLOT 4 çalışmasında klinik evrelemede hastaların %81’i T3-4 , %79’u nodal tutulumlu olarak görülürken bizim çalışmamızda %90.8’i T3-4, %86.7’Si nodal

tutulumlu olarak saptandı.101 hasta klinik olarak evre 3, 18 hasta evre 2 görüldü. Yapılan çalışmalarda klinik evreye göre beklenen yaşam beklentisi değişmektedir. Etsuro bando ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 5 yıllık yaşam beklentisi Evre 1' de%91.2 evre 2a %75.1, evre 2b %57.7, evre 3%43.2 , evre 4a %31.6 evre 4b de %7.7 olarak görülmüş[82].Bizim çalışmamızda ise mortalite ile klinik evre arasında anlamlı ilişki gösterilemedi. Bunun sebebinin ise analiz ettiğimiz hastalardan sadece 1 tanesinin evre 1 olması ve evre 4 hastanın ise bulunmaması olduğu düşünüldü.Daha homojen dağılım olan hasta gruplarında değerlendirmek daha doğru olacaktır.

FLOT 4 çalışmasında %27 diffüz tip, %45 intestinal tip olarak saptanırken %28 lik bir kısım lauren ile sınıflandırılmayan grup olarak görüldü. Bizim çalışmamızda ise 77 hasta(%64.2) intestinal, 24 hasta(%20) diffüz ya da mix saptandı. İntestinal tip mide kanseri, diffüz tip mide kanserine göre daha iyi prognoza sahiptir[83].Liu lei ve arkadaşlarının 2013'de yapmış olduğu meta analizde 5 yıllık sağ kalım intestinal tipte daha üstündür[84, 85].Bizim çalışmamızda ise diffüz tipte ex olanlar ex olmayanlara göre daha fazla görülmesine rağmen istatistiksel olarak lauren sınıflaması ile mortalite arasında anlamlı farklılık gösterilememiştir. Çalışmamızın çok merkezli olması ve farklı patolojiler tarafından değerlendirilmesi nedeniyle anlamlı ilişki olmadığı düşünüldü.

Yi Chu Kao ve arkadaşlarının 2018 de yapmış olduğu çalışmada histolojik alt tipte taşlı yüzük hücreli kanser diğer alt tiplere göre ileri evre de daha kötü prognoza sahip olduğu görülmüşken erken evre de bu konu tartışmalıdır[86].Bizim çalışmamızda ise mortalite ile histolojik tip arasındaki ilişki evreden bağımsız incelendiğinde ex olanlar ile olmayanlar arasında adenokarsinom oranı(%55.1 'e %84.5) istatikselsel anlamlı olarak daha düşük, taşlı yüzük hücreli karsinom oranı(%36.7 'ye %9.9) ise istatikselsel anlamlı olarak daha yüksektir.

FLOT çalışmasında % 3 doz gecikmesi gerçekleşti. En sık görülen toksisite nötropeni olarak saptanırken %50 hastada nötropeni gelişti. Bizim çalışmamızda ise tedavi toksisitesi 42 hasta(%35)' da saptandı. Bunların yaklaşık yarısı(20 hasta) nötropeni, 7 hasta grade 3 anemi, diğer sebepler bulantı, kusma, ishal ve 1 hasta da oksaliplatin alerjisi saptandı.22 hastaya (%18.3) neoadjuvan flot tedavi doz azaltımı yapıldı. Neoadjuvan Flot kemoterapisinin yapmış olduğu toksisite ile mortalite arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Tedavi doz azaltımı ile mortalite (22 hastanın 10'u mortal) arasında anlamlı farklılık gösterilmedi. Ancak doz azaltımı yapılan hastalarda nüks gelişme(22 hastanın 14'ü nüks) riski anlamlı olarak($p<0.05$) daha yüksek saptandı. Daha uzun süreli takip ve daha fazla hasta

sayılarında daha anlamlı sonuçlar alınacağı düşünüldü. Çalışmamızda 93 hasta primer gcs-f profilaksisi 26 hasta sekonder profilaksi aldı. Primer gcsf profilaksi ile mortalite arasında anlamlı ilişki görülmemesine karşın sekonder profilaksi yapılan hastalarda mortalite anlamlı olarak ($p<0.05$) daha yüksek saptandı.

FLOT-4 çalışmasında R0 rezeksiyon oranı %85 saptandı. Bizim çalışmamızda 115 hastaya (%95.5) R0 rezeksiyon yapıldı. 5 hastaya R1 rezeksiyon uygulandı. Çalışmamızda mortalite ile operasyon türü ve diseksiyon tipi ile arasında anlamlı ilişki görülmedi. Ancak R1 rezeksiyon ve cerrahi sınır pozitifliği olan hastaların mortalite oranı (5 hastanın tamamı ex) istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti.

FLOT-4 çalışmasında patolojik yanıt değerlendirmesinde CR %16 Near CR %12.6 görülürken bizim çalışmamızda CR %3.3 Near CR %16.7 PR %52.5 saptandı. Mortalite, neoadjuvan Flot sonrası yapılan radyolojik yanıt ve patolojik yanıt düşük olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek gösterildi.

CEA (Karsinoembriyogenik antijen) normalde embriyoların gastrointestinal bölgesinde olan ve sağlıklı yetişkinde düşük seviyede bulunan gıç kanserlerinin agregasyonunu teşvik eden en çok kolorektal kanserler olmak üzere mide, akciğer ve meme kanserlerinde yükselebilen B1 glikoproteindir. CA19-9, sağlıklı insanlarda düşük konsantrasyonlarda bulunan, daha çok pankreas ve safradan salgılandığı için en çok buranın malignitesinde yükselen karbondidrat antijenidir[87]. Shun Zhang ve arkadaşlarının 2022’de yapmış olduğu çalışmada erken evre de pozitiflikleri %15’in altındayken ileri evrede %30-50 arasında görülmektedir[88]. Yapılan çalışmalarda CEA ve Ca 19 9 yüksekliğinin kötü prognozla ilişkili olduğu saptandı[28, 89]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde tedavi öncesi ve sonrası bakılan CEA ve CA19 9 yüksekliğinin mortalite ile ilişkisi anlamlı olarak daha yüksek saptandı. CEA düşüklüğü olanlarda yüksek olanlara göre genel sağ kalımı 46.1 aya 33.1 ay daha yüksek saptandı.

Rdw yüksekliğinin yapılan metanalizde düşük yaşam beklentisi ile ilişkisi saptandı. Bunun sebebinin sitokinlerle ilişkisi, demir, b12, folat gibi beslenme ilişkisi ve metabolik yaşlanma da faktör olan ıgf1 sinyalleriyle ilişkisi olduğundan dolayı düşünülmektedir[90]. Hemogloblin seviyelerinin düşüklüğü mide, akciğer ve meme kanserleri olmak üzere birçok kanserde kötü prognozla ilişkisi olduğu gösterilmiştir[91]. Ayrıca potansiyel inflamatuvar belirteç olan Hgb/rdw oranı akciğer kanserinde , baş-boyun kanserinde ve özefagus scc de prediktif önemi gösterilmiştir[92]. Ancak gastrik kanserlerde ilişkisi netleşmemiştir. 2019’da yapılan Ali Yılmaz ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada Flot kemoterapisini

alan lokal ileri evre mide kanserinde yüksek hgb/rdw oranı erken evre, neoadjuvan tedaviye yanıt ve düşük progresyonla ilişkili saptandı[92].2020 yılında M. okuyucu ve arkadaşlarının 201 hasta ile yapmış olduğu çalışmada ise anlamlı ilişki görülmedi. Bizim çalışmamızda da hgb ve rdw değerlerinin mortalite ve sağ kalımla arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Nötrofil/lenfosit oranı (NLR) inflamatuvar durumu yansıtır. Malign hücreler tarafından salgılanan peritümöral inflamasyondan kaynaklandığı düşünülmektedir. Shimada ve arkadaşlarının mide kanserli hastalarda yapmış olduğu çalışmada yüksek NLR(>4) 5 yıllık sağkalım %57 ye %82 daha kötü olarak görülürken bağımsız risk faktörü saptandı[93].Literatürü incelediğimizde mide kanserlerinde etkisi netleşmemiştir. Bizim çalışmamızda ise nötrofil ve lenfosit değerlerinin mortalite ve sağ kalımla arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Plateletler vegf yoluyla angiogenezi uyararak tümör büyümesini tetikleyebilir. Trombosit/lenfosit oranı (PLR) yüksekliği kolorektal, akciğer, over, pankreas kanserinde prognozunda etkili olduğu gösterilmesine karşın mide kanserlerinde prognoza etkisi net değildir. Ancak Meral Gunaldı ve arkadaşlarının 2015’de yapmış olduğu çalışmada tümör progresyonunu gösteren bir belirteç olabileceği gösterilmiştir[94]. 2020 yılında M. okuyucu ve arkadaşlarının 201 hasta ile yapmış olduğu çalışmada da anlamlı ilişki görülmedi. Bizim çalışmamızda da platelet değerlerinin mortalite ve sağ kalımla arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Genel olarak değerlendirildiğinde lokal ileri evre mide kanserinde neoadjuvan FLOT kemoterapisi sonrası sağkalım süresini öngörmede tanı yaşı, CEA, CA 19 9, histolojik tip, post op T evresi, post op N evresi, post op pozitif lenf nodu sayısı, LVI, PNI, post op grade, post op taşlı yüzük komponenti, rezeksiyon tipi, cerrahi sınır, neoadjuvan FLOT radyolojik ve patolojik yanıtı, adjuvan sonrası relapsın anlamlı etkisi gözlenmiştir.

65 yaş üstü tanı yaşı, tedavi sonrası CEA, postop pozitif LN Sayısı, LVI, cerrahi sınırın anlamlı-bağımsız etkisi gözlenmiştir.

6.KAYNAKÇA

1. Sung, H., et al., *Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA: a cancer journal for clinicians, 2021. **71**(3): p. 209-249.
2. Yusefi, A.R., et al., *Risk factors for gastric cancer: a systematic review*. Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP, 2018. **19**(3): p. 591.
3. Carcas, L.P., *Gastric cancer review*. Journal of carcinogenesis, 2014. **13**.
4. La Vecchia, C., et al., *Electric refrigerator use and gastric cancer risk*. British journal of cancer, 1990. **62**(1): p. 136.
5. Cancer, I.A.f.R.o., *Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori*. Vol. 61. 1994: IARC Lyon.
6. Maconi, G., G. Manes, and G.B. Porro, *Role of symptoms in diagnosis and outcome of gastric cancer*. World journal of gastroenterology: WJG, 2008. **14**(8): p. 1149.
7. Allemani, C., et al., *Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries*. The Lancet, 2018. **391**(10125): p. 1023-1075.
8. Cunningham, D., et al., *Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer*. New England Journal of Medicine, 2006. **355**(1): p. 11-20.
9. Elimova, E., et al., *It is time to stop using epirubicin to treat any patient with gastroesophageal adenocarcinoma*. J Clin Oncol, 2017. **35**(4): p. 475-477.
10. Al-Batran, S.-E., 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 randomised, phase 2/3 trial*. The Lancet, 2019. **393**(10184): p. 1948-1957.
11. Lin, Y., et al., *Global patterns and trends in gastric cancer incidence rates (1988–2012) and predictions to 2030*. Gastroenterology, 2021. **161**(1): p. 116-127. e8.
12. Brunicaudi, F., et al., *Schwartz's principles of surgery, 10e*. 2014: McGraw-hill.
13. Nagtegaal, I.D., et al., *The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system*. Histopathology, 2020. **76**(2): p. 182.
14. Hatakeyama, M., *Malignant Helicobacter pylori-associated diseases: Gastric cancer and MALT lymphoma*. Helicobacter pylori in Human Diseases, 2019: p. 135-149.
15. Hansford, S., et al., *Hereditary diffuse gastric cancer syndrome: CDH1 mutations and beyond*. JAMA oncology, 2015. **1**(1): p. 23-32.
16. Lott, P.C. and L.G. Carvajal-Carmona, *Resolving gastric cancer aetiology: an update in genetic predisposition*. The lancet Gastroenterology & hepatology, 2018. **3**(12): p. 874-883.
17. Fuchs, C.S. and R.J. Mayer, *Gastric carcinoma*. New England Journal of Medicine, 1995. **333**(1): p. 32-41.
18. ANTMAN, K.H., et al., *Microangiopathic hemolytic anemia and cancer: a review*. Medicine, 1979. **58**(5): p. 377-384.
19. Wakashin, M., et al., *Association of gastric cancer and nephrotic syndrome. An immunologic study in three patients*. Gastroenterology, 1980. **78**(4): p. 749-756.
20. Sack Jr, G.H., J. Levin, and W.R. Bell, *Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features*. Medicine, 1977. **56**(1): p. 1-37.
21. Harada, K., et al., *Low metabolic activity in primary gastric adenocarcinoma is associated with resistance to chemoradiation and the presence of signet ring cells*. Surgery Today, 2020. **50**(10): p. 1223-1231.
22. Townsend, C.M., et al., *Sabiston textbook of surgery*. 2016: Elsevier Health Sciences.
23. Ajani, J.A., et al., *Gastric cancer, version 3.2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology*. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2016. **14**(10): p. 1286-1312.

24. Graham, D.Y., et al., *Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma*. Gastroenterology, 1982. **82**(2): p. 228-231.
25. Lai, I.-R., et al., *Comparison of serum CA72-4, CEA, TPA, CA19-9 and CA125 levels in gastric cancer patients and correlation with recurrence*. Hepato-gastroenterology, 2002. **49**(46): p. 1157-1160.
26. Carpelan-Holmström, M., et al., *CEA, CA 19-9 and CA 72-4 improve the diagnostic accuracy in gastrointestinal cancers*. Anticancer research, 2002. **22**(4): p. 2311-2316.
27. Mihmanli, M., et al., *The use of tumor markers as predictors of prognosis in gastric cancer*. Hepato-gastroenterology, 2004. **51**(59): p. 1544-1547.
28. Marrelli, D., et al., *Preoperative positivity of serum tumor markers is a strong predictor of hematogenous recurrence of gastric cancer*. Journal of surgical oncology, 2001. **78**(4): p. 253-258.
29. Liu, X., et al., *Clinicopathologic features and prognostic factors in alpha-fetoprotein-producing gastric cancers: Analysis of 104 cases*. Journal of surgical oncology, 2010. **102**(3): p. 249-255.
30. Chua, T.C. and N.D. Merrett, *Clinicopathologic factors associated with HER2-positive gastric cancer and its impact on survival outcomes—A systematic review*. International journal of cancer, 2012. **130**(12): p. 2845-2856.
31. Velho, S., et al., *Causes and consequences of microsatellite instability in gastric carcinogenesis*. World Journal of Gastroenterology: WJG, 2014. **20**(44): p. 16433.
32. Pedrazzani, C., et al., *Evidence of tumor microsatellite instability in gastric cancer with familial aggregation*. Familial cancer, 2009. **8**(3): p. 215-220.
33. dos Santos, N.R., et al., *Microsatellite instability at multiple loci in gastric carcinoma: clinicopathologic implications and prognosis*. Gastroenterology, 1996. **110**(1): p. 38-44.
34. Carlomagno, N., et al., *Diagnostic, predictive, prognostic, and therapeutic molecular biomarkers in third millennium: a breakthrough in gastric cancer*. BioMed research international, 2017. **2017**.
35. Chen, Y.-C., et al., *Clinicopathological variation of Lauren classification in gastric cancer*. Pathology & Oncology Research, 2016. **22**(1): p. 197-202.
36. Assumpção, P.P., et al., *The diffuse-type gastric cancer epidemiology enigma*. BMC gastroenterology, 2020. **20**(1): p. 1-7.
37. Hu, B., et al., *Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology*. Journal of gastrointestinal oncology, 2012. **3**(3): p. 251.
38. Torbenson, M., et al., *WHO Classification of Tumours. Digestive System Tumours*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2019: p. 229-39.
39. Waldum, H.L. and R. Fossmark, *Types of gastric carcinomas*. International journal of molecular sciences, 2018. **19**(12): p. 4109.
40. Lahner, E., et al., *Current perspectives in atrophic gastritis*. Current gastroenterology reports, 2020. **22**(8): p. 1-9.
41. Merlyn Jose, S., R. V Geetha, and S. Rajeshkumar, *Evaluation of Anti-Inflammatory Property of Maranta Arundinacea using Protein Denaturation Assay-An In vitro Study*. 2021.
42. Hamilton, S.R. and L.A. Aaltonen, *Pathology and genetics of tumours of the digestive system*. Vol. 2. 2000: IARC press Lyon:.
43. Sung, J.K., *Diagnosis and management of gastric dysplasia*. The Korean Journal of Internal Medicine, 2016. **31**(2): p. 201-209.
44. Majid, Z., et al., *Primary squamous cell carcinoma of the stomach: A rarity*. Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench, 2022.
45. Gülçiçek, O.B., et al., *Primary squamous cell carcinoma of the stomach*. Turkish Journal of Surgery/Ulusal cerrahi dergisi, 2016. **32**(3): p. 221.
46. Akce, M., et al., *Gastric squamous cell carcinoma and gastric adenosquamous carcinoma, clinical features and outcomes of rare clinical entities: a National Cancer Database (NCDB) analysis*. Journal of Gastrointestinal Oncology, 2019. **10**(1): p. 85.

47. Amin, M.B., et al., *The eighth edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging*. CA: a cancer journal for clinicians, 2017. **67**(2): p. 93-99.
48. Kapan, M., *Mide kanseri: Tanı ve cerrahi tedavi*. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Gastrointestinal Sistem Hastalıkları Sempozyumu, 2001: p. 11-12.
49. Wang, X.-Z., et al., *Interpretation of the development of neoadjuvant therapy for gastric cancer based on the vicissitudes of the NCCN guidelines*. World journal of gastrointestinal oncology, 2020. **12**(1): p. 37.
50. Gotoda, T., *Endoscopic resection of early gastric cancer: the Japanese perspective*. Current opinion in gastroenterology, 2006. **22**(5): p. 561-569.
51. Soetikno, R., et al., *Endoscopic mucosal resection for early cancers of the upper gastrointestinal tract*. Journal of Clinical Oncology, 2005. **23**(20): p. 4490-4498.
52. Min, Y.W., et al., *Endoscopic treatment for early gastric cancer*. World Journal of Gastroenterology: WJG, 2014. **20**(16): p. 4566.
53. Karabulut, B. and E. Göker, *MİDE KANSERİ*. İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi. **10**(1): p. 1-8.
54. Kumar, R.K., et al., *Gastric carcinoma: a review on epidemiology, current surgical and chemotherapeutic options*. Gastric Carcinoma-New Insights into Current Management, 2013. **12**.
55. Cuschieri, A., et al., *Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial*. The Lancet, 1996. **347**(9007): p. 995-999.
56. Siewert, J.R., et al., *Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study*. Annals of surgery, 1998. **228**(4): p. 449.
57. Hofheinz, R.D., et al., *Perioperative trastuzumab and pertuzumab in combination with FLOT versus FLOT alone for HER2-positive resectable esophagogastric adenocarcinoma: Final results of the PETRARCA multicenter randomized phase II trial of the AIO*. 2020, American Society of Clinical Oncology.
58. Kang, Y.-K., et al., *PRODIGY: a phase III study of neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, and S-1 plus surgery and adjuvant S-1 versus surgery and adjuvant S-1 for resectable advanced gastric cancer*. Journal of Clinical Oncology, 2021. **39**(26): p. 2903-2913.
59. Xiong, B.-H., et al., *An updated meta-analysis of randomized controlled trial assessing the effect of neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric cancer*. Cancer Investigation, 2014. **32**(6): p. 272-284.
60. Park, S.H., et al., *Phase III trial to compare adjuvant chemotherapy with capecitabine and cisplatin versus concurrent chemoradiotherapy in gastric cancer: final report of the adjuvant chemoradiotherapy in stomach tumors trial, including survival and subset analyses*. Journal of clinical oncology, 2015. **33**(28): p. 3130-3136.
61. Bang, Y.-J., et al., *Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial*. The Lancet, 2012. **379**(9813): p. 315-321.
62. Sasako, M., et al., *Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer*. J clin oncol, 2011. **29**(33): p. 4387-4393.
63. Yoshida, K., et al., *Addition of docetaxel to oral fluoropyrimidine improves efficacy in patients with stage III gastric cancer: interim analysis of JACCRO GC-07, a randomized controlled trial*. Journal of Clinical Oncology, 2019. **37**(15): p. 1296.
64. Macdonald, J.S., et al., *Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction*. New England Journal of Medicine, 2001. **345**(10): p. 725-730.

65. Lee, J., 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): p. 268-273.
66. Park, S.H., et al., *ARTIST 2: Interim results of a phase III trial involving adjuvant chemotherapy and/or chemoradiotherapy after D2-gastrectomy in stage II/III gastric cancer (GC)*. 2019, American Society of Clinical Oncology.
67. Yu, C., et al., *Intensity-modulated radiotherapy combined with chemotherapy for the treatment of gastric cancer patients after standard D1/D2 surgery*. Journal of cancer research and clinical oncology, 2012. **138**(2): p. 255-259.
68. Stankowicz, M., et al., *Management of chemotherapy-induced nausea and vomiting with trastuzumab deruxtecan: a case series*. Breast Care, 2021. **16**(4): p. 408-411.
69. Cunningham, D., et al., *Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer*. New England Journal of Medicine, 2008. **358**(1): p. 36-46.
70. Guimbaud, R., et al., *Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) study*. Journal of Clinical Oncology, 2014. **32**(31): p. 3520-3526.
71. Al-Batran, S.-E., et al., *The feasibility of triple-drug chemotherapy combination in older adult patients with oesophagogastric cancer: a randomised trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (FLOT65+)*. European Journal of Cancer, 2013. **49**(4): p. 835-842.
72. Bang, Y.-J., 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*. The Lancet, 2010. **376**(9742): p. 687-697.
73. Moehler, M., et al., *LBA6_PR Nivolumab (nivo) plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC)/esophageal adenocarcinoma (EAC): First results of the CheckMate 649 study*. Annals of Oncology, 2020. **31**: p. S1191.
74. Wilke, H., et al., *Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial*. The lancet oncology, 2014. **15**(11): p. 1224-1235.
75. Shitara, K., et al., *Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. The Lancet Oncology, 2018. **19**(11): p. 1437-1448.
76. Allum, W.H., et al., *Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer*. Journal of clinical oncology, 2009. **27**(30): p. 5062-5067.
77. Ychou, M., et al., *Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial*. Journal of clinical oncology, 2011. **29**(13): p. 1715-1721.
78. Petrelli, F., et al., *Prognostic role of primary tumor location in non-metastatic gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of 50 studies*. Annals of surgical oncology, 2017. **24**(9): p. 2655-2668.
79. Fujiwara, Y., et al., *Effects of age on survival and morbidity in gastric cancer patients undergoing gastrectomy*. World journal of gastrointestinal oncology, 2017. **9**(6): p. 257.
80. Saito, H., et al., *Effect of age on prognosis in patients with gastric cancer*. ANZ journal of surgery, 2006. **76**(6): p. 458-461.
81. Li, H., et al., *Gender differences in gastric cancer survival: 99,922 cases based on the SEER database*. Journal of Gastrointestinal Surgery, 2020. **24**(8): p. 1747-1757.

82. Bando, E., et al., *Validation of the prognostic impact of the new tumor-node-metastasis clinical staging in patients with gastric cancer*. Gastric Cancer, 2019. **22**(1): p. 123-129.
83. Petrelli, F., et al., *Prognostic value of diffuse versus intestinal histotype in patients with gastric cancer: a systematic review and meta-analysis*. Journal of gastrointestinal oncology, 2017. **8**(1): p. 148.
84. Liu, L., et al., *A cohort study and meta-analysis between histopathological classification and prognosis of gastric carcinoma*. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents), 2013. **13**(2): p. 227-234.
85. Li, C., et al., *Advanced gastric carcinoma with signet ring cell histology*. Oncology, 2007. **72**(1-2): p. 64-68.
86. Kao, Y.-C., et al., *Clinicopathological differences in signet ring cell adenocarcinoma between early and advanced gastric cancer*. Gastric Cancer, 2019. **22**(2): p. 255-263.
87. Kim, H.J., et al., *Chemotherapy-induced transient CEA and CA19-9 surges in patients with metastatic or recurrent gastric cancer*. Acta Oncologica, 2009. **48**(3): p. 385-390.
88. Zhang, S., et al., *The modified Glasgow Prognostic Score predicts survival in gastric cancer patients with normal CEA and CA19-9*. Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2022. **2022**.
89. Song, Y.-x., et al., *Clinicopathologic and prognostic value of serum carbohydrate antigen 19-9 in gastric cancer: a meta-analysis*. Disease Markers, 2015. **2015**.
90. Hu, L., et al., *Prognostic value of RDW in cancers: a systematic review and meta-analysis*. Oncotarget, 2017. **8**(9): p. 16027.
91. Vannella, L., et al., *Systematic review: gastric cancer incidence in pernicious anaemia*. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2013. **37**(4): p. 375-382.
92. Yilmaz, A., et al., *The ratio of hemoglobin to red cell distribution width predicts survival in patients with gastric cancer treated by neoadjuvant FLOT: a retrospective study*. Irish Journal of Medical Science (1971-), 2020. **189**(1): p. 91-102.
93. Shimada, H., et al., *High preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts poor survival in patients with gastric cancer*. Gastric cancer, 2010. **13**(3): p. 170-176.
94. Gunaldi, M., et al., *Prognostic impact of platelet/lymphocyte and neutrophil/lymphocyte ratios in patients with gastric cancer: a multicenter study*. International journal of clinical and experimental medicine, 2015. **8**(4): p. 5937.