



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**PROKSİMAL MİDE KANSERLERİNDE PROKSİMAL CERRAHİ
SINIRIN NÜKS ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Ozan OKYAY
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi İskan ÇALLI

VAN - 2020

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**PROKSİMAL MİDE KANSERLERİNDE PROKSİMAL CERRAHİ
SINIRIN NÜKS ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Ozan OKYAY
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi İskan ÇALLI

VAN - 2020

TEŞEKKÜR SAYFASI

Bu günlere gelmemde emeği olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. M.Çetin Kotan başta olmak üzere kliniğimizin bütün hocalarına; Prof. Dr. Özgür Kemik, Doç. Dr. Remzi Kızıltan, Doç. Dr. Sebahattin Çelik, Doç. Dr. Öztekin Çıkman, Doç. Dr. Abbas Aras, Doç. Dr. Özkan Yılmaz, Dr. Öğr. Üyesi Osman Toktaş, Dr. Öğr. Üyesi, Necatı Almalı, Dr. Öğr. Üyesi Ümit Haluk İliklerden'e. Engin bilgi birikimi ile tez yazım sürecinde yardımlarını esirgemeyen sayın tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi İskan Çallı'ya teşekkürü borç bilirim. Beş yıllık Asistanlık hayatımda hepsinden çok şey öğrendiğim asistan abilerime ve tüm bu zorlu yolu beraber yürüdüğüm can kardeşlerim sayın Dr. Abdulselam Özdemir, Dr. Fırat Aslan, Dr. Serhat Binici, Dr. İbrahim Özalp, Dr. Enes Şentürk, Dr. Müjdat Uçak, Dr. Faruk Dünder, Dr. Serhat Güneş, Dr. Recep Güleç, Dr. Mehmet Aydemir'e teşekkür ederim.

Bana hayat veren ve olduğum her şeyin sebebi hikmeti canım annem Tevrat Okyay'a ve babam Abdulmelik Okyay'a. Ne olursa olsun desteğini esirgemeyen her anımda yanımda olan ablalarım Dr. Rezan Okyay Budak ve Yüksek İnş. Müh. Ruken Okyay Çiçek'e, kendisi de zorlu bir asistanlık süreci geçirmesine rağmen varlığı ile hayatı anlamlı kılan, hayat yolunu beraber yürüdüğüm dostum, yoldaşım, meslektaşım Dr. Tuba Yangılar Okyay'a ve en zorlu günlerin akşamında bir gülümsemesiyle günümü aydınlatan kızlarım Zeynep Narin Okyay ve Arven Okyay'a; tüm kahrımı çektikleri için beni ben yaptıkları için ve benden vazgeçmedikleri için teşekkür ederim.

ÖZET

Proksimal mide ve gastroözofageal bileşke adenokarsinomunun sıklığı Dünya genelinde özellikle batı dünyasında artma eğilimindedir. Proksimal mide kanserlerinde en uygun cerrahi teknik tartışmalı bir konudur. Çalışmamızda kliniğimiz bünyesinde yapılmış proksimal mide kanserlerinde kullanılan total gastrektomi ile birlikte distal özofajektomi tekniğinin proksimal cerrahi sınırı araştırılarak nüks oranları değerlendirilip bu tartışmalı konuya bilimsel bir katkı sunmak amaçlanmıştır

Çalışmamıza; Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda 2010- 2020 yılları arasında proksimal mide adenokanseri sebebiyle ameliyat edilen ve sonrasında takipleri Yüzüncü Yıl Üniversitesi Medikal Onkoloji A.D. ve Yüzüncü Yıl Üniversitesi Genel Cerrahi A.D.'na bağlı olan Genel Cerrahi Polikliniklerinde takibi yapılan 186 hasta dahil edilmiştir.

Araştırmaya katılan olguların özelliklerine bakıldığında; 114(%61.3) erkek, 72(%38.7) kadın hasta idi. Ortalama yaş 61(min:28, max:88) idi. Çıkarılan özofageal segment ortalama uzunluğu 8.4cm (min: 5, max: 15) idi. Proksimal cerrahi sınır ortalama uzunluğu 2.5cm (min: 0, max:6) idi. Çalışmamızda minimum 2.5 cm lik mikroskopik cerrahi sınırın nüksü arttırmadığı gösterilmiştir.

Sonuç olarak; İntraoperatif netleştirilmiş 2.5 cm lik proksimal cerrahi sınır proksimal mide adenokanserleri sebebiyle ameliyat edilen hastalarda tatmin edici sonuçlar vermektedir.

Anahtar Kelimeler: Mide kanseri, Gastroözofageal birleşke kanseri, Adenokarsinom

ABSTRACT

Incidence of the proximal gastric tumor and gastroesophageal junction tumors are increasing in the World . Optimal surgical approach for these tumors are still debatable. In our study we evaluated 186 case which underwent surgery for proximal gastric cancer. We accepted Siewert type 2 tumors as proximal gastric cancer. In literature; more than 5 cm proximal margin is recommended for the curative surgery of proximal gastric tumors

. In this study we investigated whether total gastrectomy + distal esophagectomy with shorter than 5 cm gross proximal margin was sufficient enough for the optimal surgical approach.

Considering the characteristics of the cases participating in the study; 114 (61.3%) male, 72 (38.7%) female patients. The average age was 61 (min: 28, max: 88). The average length of the excised esophageal segment was 8.4cm (min: 5, max: 15). The mean length of the proximal surgical margin was 2.5 cm (min: 0, max: 6).

Total gastrectomy + distal esophagectomy with 2.5 cm proximal margin seems sufficient for patients with proximal gastric adenocarcinoma.

Key words: Proximal gastric cancer, adenocarcinoma, oesophagogastric junction

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
ÖZET	II
ABSTRACT.....	III
İÇİNDEKİLER	IV
KISALTMALAR.....	V
ŞEKİLLER LİSTESİ	VI
TABLolar LİSTESİ.....	VII
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Midenin Embriolojisi, Histolojisi ve Fizyolojisi.....	3
2.2. Midenin Anatomisi	5
3. Mide Kanseri.....	11
3.1. Epidemiyoloji.....	11
3.2. Etiyoloji.....	12
3.3. Patogenez ve Histopatolojik Sınıflamalar	14
3.4. Klinik Özellikler ve Tanı	17
3.5. Evreleme	19
3.6. Tedavi.....	23
3.6.1. Endoskopik Mukozal Rezeksiyon ve Endoskopik Submukozal Disseksiyon.....	24
3.6.2. Cerrahi Tedavi.....	24
4. Gereç ve Yöntem	27
4.1. Hastaların Seçimi, Kabul ve Dışlanma Kriterleri.....	27
4.2. Cerrahi Yöntem.....	27
4.3. Verilerin İstatistiksel Analiz Yöntemleri	29
4.4. Bulgular.....	29
5. Tartışma	50
6. Sonuç.....	54
KAYNAKLAR	55

KISALTMALAR

AJCC : American Joint Committee of Cancer
ARID1A : AT-rich interactive domain-containing protein 1A
APC : Adenomatous polyposis coli geni
BT : Bilgisayarlı tomografi
CA125 : Glikoprotein CA 125 Antijeni
CA19-9 : Karbonhidrat Antijen 19-9
CEA : Karsinoembriyogenik Antijen
CDH1 : E-Cadherin 1
DCS : Distal Cerrahi Sınır
EBV : Epstein-Barr virüs
ECL : Enterochromaffin-like
EMR: Endoskopik Mukozal Rezeksiyon
ESD: Endoskopik Submukozal Diseksiyon
EUS : Endoskopik ultrasonografi
ETD : Extended Total Gastrektomi
FAP: Familial Adenomatöz Polipozis
GİS : Gastrointestinal Sistem
H. pylori: Helicobacter Pylori
IARC: Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı
IL-10 : İnterlökin 10
İF: İntrensik Faktör
JGCA : Japanese Gastric Cancer Association
N : Lenf nodu metastazı
NCCN : National Comprehensive Cancer Network
NSAID: Non-Steroid Anti İnflamtuvar Drugs
M : Metastaz
ÖGB : Özofagogastrik birleşke
PET : Pozitron Emisyon Tomografisi
PCS : Proksimal Cerrahi Sınır
PPI : Proton Pompa İnhibitörü
T : Tümör invazyon derinliği
TNF- α : Tümör Nekrotizan Faktör Alfa
TNM : Tümör, nod, metastaz
TÜİK: Türkiye İstatistik Kurumu
WHO : World Health Organisation

ŞEKİLLER

Şekil 1: Midenin gelişimi, rotasyonu ve Bursa Omentalis ile Omentum Majus'un oluşumu	4
Şekil 2: Midenin vasküler yapıları ve lenf nodu istasyonları	7
Şekil 3: Özofageal hiatus, infradiafragmatik ve paraaortik lenf nodlarının yerleşimleri	8
Şekil 4: Vagus Sinirinin Dalları	10
Şekil 5: Lenf nodu istasyonları	26
Şekil: 6 Genel Sağkalımı Etkileyen Değişkenlerin Tek Değişkenli Analizi	41
Şekil: 7 Genel Sağkalımı Etkileyen Değişkenlerin Tek Değişkenli Analizi.....	42
Şekil: 8 Nüksü Etkileyen Prognostik Faktörlerin Çok Değişkenli Analizi	44
Şekil 9: Genel Sağkalımı Etkileyen Değişkenlerin Tek Değişkenli Analizi.....	46
Şekil 10: Genel Sağkalımı Etkileyen Değişkenlerin Tek Değişkenli Analizi	47
Şekil 11: Genel Sağkalımı Etkileyen Değişkenlerin Tek Değişkenli Analizi.....	48
Şekil 12: Genel Sağkalımı Etkileyen Prognostik Faktörlerin Çok Değişkenli Analizi	49

TABLÖLAR

Tablo 1: Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) Tarafından Yayınlanan GLOBOCAN 2018 Verilerine Göre Erkeklerde En Sık Görülen Beş Kanser Türünün Dağılımı	1
Tablo 2: Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) Tarafından Yayınlanan GLOBOCAN 2018 Verilerine Göre Kadınlarda En Sık Görülen Beş Kanser Türünün Dağılımı	1
Tablo 3: Mide kanseri evrelerinin yüzde dağılımları	2
Tablo 4: Lenf Nodu İstasyonları	9
Tablo 4: Lenf Nodu İstasyonları devamı.....	10
Tablo 5: Mide kanseri risk faktörleri.....	12
Tablo 6: Lâuren ve WHO Histolojik Sınıflaması.....	16
Tablo 7: TNM Sınıflaması Primer Tümörün Tanımlanması (T).....	20
Tablo 8: TNM sınıflaması Bölgesel Lenf Nodu İnvazyonu Tanımlaması (N)	20
Tablo 9: TNM uzak metastaz tanımlaması.....	20
Tablo 10: Klinik TNM Evrelemesi	21
Tablo 11: Patolojik TNM Evrelemesi (pTNM).....	21
Tablo 11: Patolojik TNM Evrelemesi (pTNM) devamı	22
Tablo 12: Gastroözofageal birleşke tümörlerinin farklı sınıflamaları	22
Tablo 13: Araştırmaya Katılanların Özellikleri.....	31
Tablo 13: Araştırmaya Katılanların Özellikleri (Devamı)	32
Tablo 13: Araştırmaya Katılanların Özellikleri (Devam)	33
Tablo 14: Nüks'e Göre Karşılaştırmalar	34
Tablo 14: Nüks'e Göre Karşılaştırmalar (Devam).....	35
Tablo 14: Nüks'e Göre Karşılaştırmalar (Devam).....	36
Tablo 15: Mortaliteye Göre Karşılaştırmalar	37
Tablo 15: Mortaliteye Göre Karşılaştırmalar (Devam)	38
Tablo 15: Mortaliteye Göre Karşılaştırmalar (Devam)	39
Tablo 16: Nüksü Etkileyen Değişkenlerin Tek Değişkenli Analizi	40
Tablo 17: Nüksü Etkileyen Prognostik Faktörlerin Çok Değişkenli Analizi	43
Tablo 18: Genel Sağkalımı Etkileyen Değişkenlerin Tek Değişkenli Analizi	45
Tablo 19: Genel Sağkalımı Etkileyen Prognostik Faktörlerin Çok Değişkenli Analizi.....	48

1 . GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser ülkemizde ve dünyada ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır. Küresel olarak yaklaşık her 6 ölümden biri, ülkemizde ise her 5 ölümden biri kanser nedeniyledir. (1)

Globocan 2018 verilerine göre Mide kanseri ülkemizde erkeklerde en sık görülen 5. kanser türü dünyada ise erkeklerde en sık görülen 4. kanser türüdür. Kadınlar da ise son verilere göre Türkiye ve Dünyada ilk 5 kanser türü sıralamasında yer almamaktadır. (Tablo 1 , 2) (2)

Tablo 1: Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) Tarafından Yayınlanan GLOBOCAN 2018 Verilerine Göre Erkeklerde En Sık Görülen Beş Kanser Türünün Dağılımı

	Türkiye*	Dünya	Batı Asya	Orta ve Doğu Avrupa	ABD
1	Akciğer	Akciğer	Akciğer	Akciğer	Prostat
2	Prostat	Prostat	Prostat	Prostat	Akciğer
3	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal
4	Mesane	Mide	Mesane	Mide	Mesane
5	Mide	Karaciğer	Mide	Mesane	NHL

* Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2016

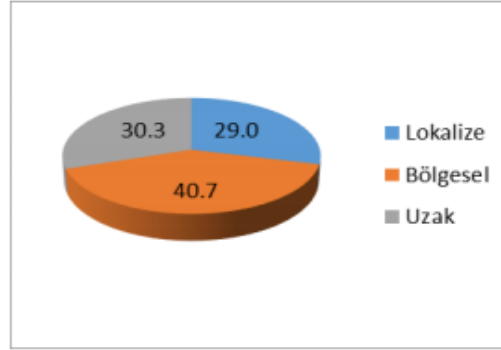
Tablo 2: Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) Tarafından Yayınlanan GLOBOCAN 2018 Verilerine Göre Kadınlarda En Sık Görülen Beş Kanser Türünün Dağılımı

	Türkiye*	Dünya	Batı Asya	Orta ve Doğu Avrupa	ABD
1	Meme	Meme	Meme	Meme	Meme
2	Tiroit	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal	Akciğer
3	Kolorektal	Akciğer	Tiroit	Uterus korpusu	Kolorektal
4	Uterus korpusu	Uterus serviksi	Uterus korpusu	Uterus serviksi	Tiroit
5	Akciğer	Tiroit	Akciğer	Akciğer	Uterus korpusu

* Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2016

Türkiye birleşik veri tabanı, 2016 verilerine göre mide kanserinin evresel veri dağılımına bakıldığında ; tanı anında %29 lokalize , %40.7 bölgesel, %30,3 uzak organ tutulumu ile başvurulduğu görülmüştür. (Tablo 3) (2)

Tablo 3: Mide kanseri evrelerinin yüzde dağılımları (2)



Mide kanseri tanı anında farklı evrelerde görülmekle birlikte başvuru anında yapılan evrelemeye göre farklı tedavi modelleri kullanılmaktadır. Birçok kanser türünde olduğu gibi mide kanseri tedavisinde de nihai tedavi cerrahidir. Tümörün yerleşim yerine göre total gastrektomi, distal gastrektomi, proksimal gastrektomi gibi cerrahi yöntemler açık veya kapalı teknikler kullanılarak icra edilebilir. Hangi ameliyat tekniğinin hangi tümör lokalizasyonunda en ideal olduğunun belirlenmesi; cerrahi öncesi ve sonrası dönemde hastanın değerlendirilmesi, cerrahi komplikasyonlardan kaçınılacak en uygun cerrahi tekniğin kullanılması ve cerrahi sonrası yaşam süresi ve nüks oranlarının değerlendirilmesiyle bulunmalıdır.

Proksimal mide ve gastroözofageal bileşke adenokarsinomunun sıklığı Dünya genelinde özellikle batı dünyasında artma eğilimindedir. (3) Üst GİS kanserleri epidemiyolojisindeki yaşanan kayma, distal özofagus, gastroözofageal bileşke ve kardiya tümörlerinde artışla kendini göstermektedir. (4)

Cerrahi bir bilmece olarak Siewert 2 ve Siewert 3 tümörlerin cerrahisinde kullanılabilecek en uygun teknik dünyada halen tartışmalıdır. Bu sebeple kliniğimizde proksimal mide adenokanseri sebebiyle ameliyat edilen hastaların dosyaları incelendi. Total gastrektomi ile birlikte distal özofajektomi tekniği sonrasında patoloji raporlarından proksimal cerrahi sınırlar araştırıldı. Olguların ameliyat sonrası takiplerinde ki nüks oranları değerlendirilerek bu tartışmalı konuya bilimsel bir katkı sunmak amaçlandı.

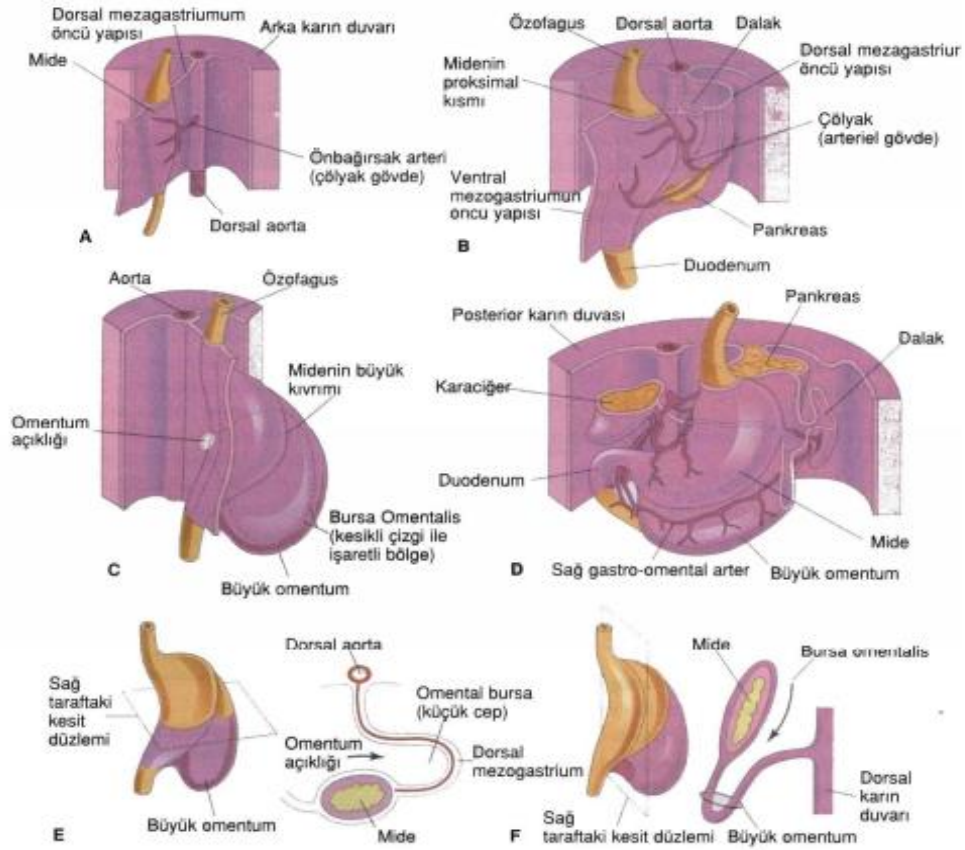
2. GENEL BİLGİLER

2.1 Midenin Embriyoloji, Histoloji ve Fizyolojisi

İlkel ön barsağın distal parçası basit bir tüp yapı halinde gelişmeye başlar. Mide gelişimin 4. Haftasında orta hatta ilkel ön barsağın kaudalinde bir dilatasyon olarak gelişir. (Şekil 1A) (5). Bu yapı ventrodorsale doğru genişleyerek izleyen iki hafta boyunca dorsal kenarın ventral kenardan daha hızlı büyümesi ile büyük kruvaturun oluşmasına sebep olur (5) (6) (Şekil 1B), sonrasında mide, rotasyonuna başlar ve uzun eksen etrafında 90°lik bir dönüş yapar ve bunun sonucunda küçük ve büyük kruvatürler oluşmuş olur. (5) (Şekil 1B). Midenin sol laterali anteriora ve sağ lateralide posteriora döner, midenin sol tarafını innerve eden N.vagusun sol dalı ön duvarı, N. Vagusun sağ dalı ise arka duvarı innerve eder (5) (Şekil 1C). Gelişimin ileri evrelerinde başlangıçta orta hatta yer alan midenin sefalik ve kaudal uçları midenin ön-arka rotasyonu ile birlikte yer değiştirir; pilorik parça sağa ve yukarıya, kardiyak bölüm de sola ve aşağıya doğru göç eder. Böylece mide son şeklini almış olur. (7) (Şekil 1D) (5).

Midenin rotasyonel hareketi ön ve arka batin duvarlarına tutunmasını sağlayan mezogastriumların pozisyonlarında da değişikliğe neden olduğundan; uzun aksı etrafında oluşan rotasyon dorsal mezogastriumu sola çeker ve mide posteriorunda bir boşluk olan omental bursa oluşur. Aynı rotasyon ventral mezogastriumu da sağa doğru çeker. (Şekil 1 E ve F) (5)

Şekil 1: Midenin gelişimi, rotasyonu ve Bursa Omentalis ile Omentum Majus'un oluşumu (5)



Mide içten dışarı doğru 4 tabakadan oluşmaktadır. Mukoza, submukoza, muskularis propriya ve seroza. Mukoza yüzey ve bez epiteli , muskularis mukoza ve bağ dokusu elemanları ile elastik liflerden oluşan lamina propriayı kapsar. Yüzey epiteli longitudinal kolumnar epitelden olmuş olup midenin iç yüzünü örter, yüzey epiteli kardiyada özofagusun çok katlı skuamöz epiteli ile zikzaklı düzensiz bir ilişki içerisinde bu sınıra Z çizgisi veya gastroözofageal bileşke denir. Gastrik bezler midenin farklı bölümlerinde farklı yapıdadırlar kardiyak ve pilorik bezler daha çok mukus üretirken korpus ve fundus bezleri gastrik sıvıyı üretirler.

Mide mukoza hücrelerinin büyük çoğunluğunu esas hücreler ve mukus hücreleri oluşturur, esas ve paryetal hücreler en fazla korpusta bulunurlar paryetal hücreler hidroklorik asit ve intrensek faktör salgılanmasından sorumluyken esas hücreler pepsinojen üretiminden sorumludur.

Paryetal hücreler kardiya ve prepilorik antrumda bulunmazlar. Antrumda gastrin salgılayan G hücreleri bulunur. Midede aynı zamanda somatostatin salgılayan D hücreleri, serotonin salgısından sorumlu olan enterokromaffin hücreler, P , X ve ECL hücreleri bulunur. (8)

Mide günde yaklaşık 2 litre sıvı üretir. Yüksek hidrojen iyon konsantrasyonu oral olarak alınan mikropların öldürülmesinde ve pepsinojenin pepsine çevrilmesinde rol oynar. Asit/pepsin varlığı diyetle alınan proteinlerin sindirilmesini başlatır. Gastrik sıvının bir diğer önemli komponenti ise intrinsek faktördür ki B 12 vitaminin duodenum da bağlanmasını ve distal ileumda emilmesini sağlar. Mide cerrahileri sonrasında görülen intrinsek faktör eksikliğinde hastalar intrinsek faktörle birlikte B 12 vitamini verilmelidir. Mide yüzey epiteli mideyi bu asit/pepsin erozyonuna karşı koruyan mukoza ve bikarbonata salgılanmasından sorumludur. (9)

2.2 Midenin Anatomisi

Özofagus ile duodenum arasında yer alan mide; proksimalden distale doğru kardiya, fundus, korpus, antrum ve pilor olmak üzere beş bölgeye ayrılır. Mide gastroözofageal bileşke ile özofagusa, ve pilor ile proksimal duodenuma bağlı olmasına rağmen ortadaki büyük bir kısmı mobildir. Kardiyanın proksimali alt özofagus sfinkterinin fizyolojik komponentine dahildir. Özofagogastrik bileşke ve fundus arasında kalan açığa His açısı (incisura kardialis) denmektedir ve his açısının altından korpus başlar. Midenin korpusu küçük kruvaturun açılanması ile incisura angularisi oluşturur ve bu korpusun alt sınırını temsil eder. Buradan sonra antrum ve pilor gelmektedir.

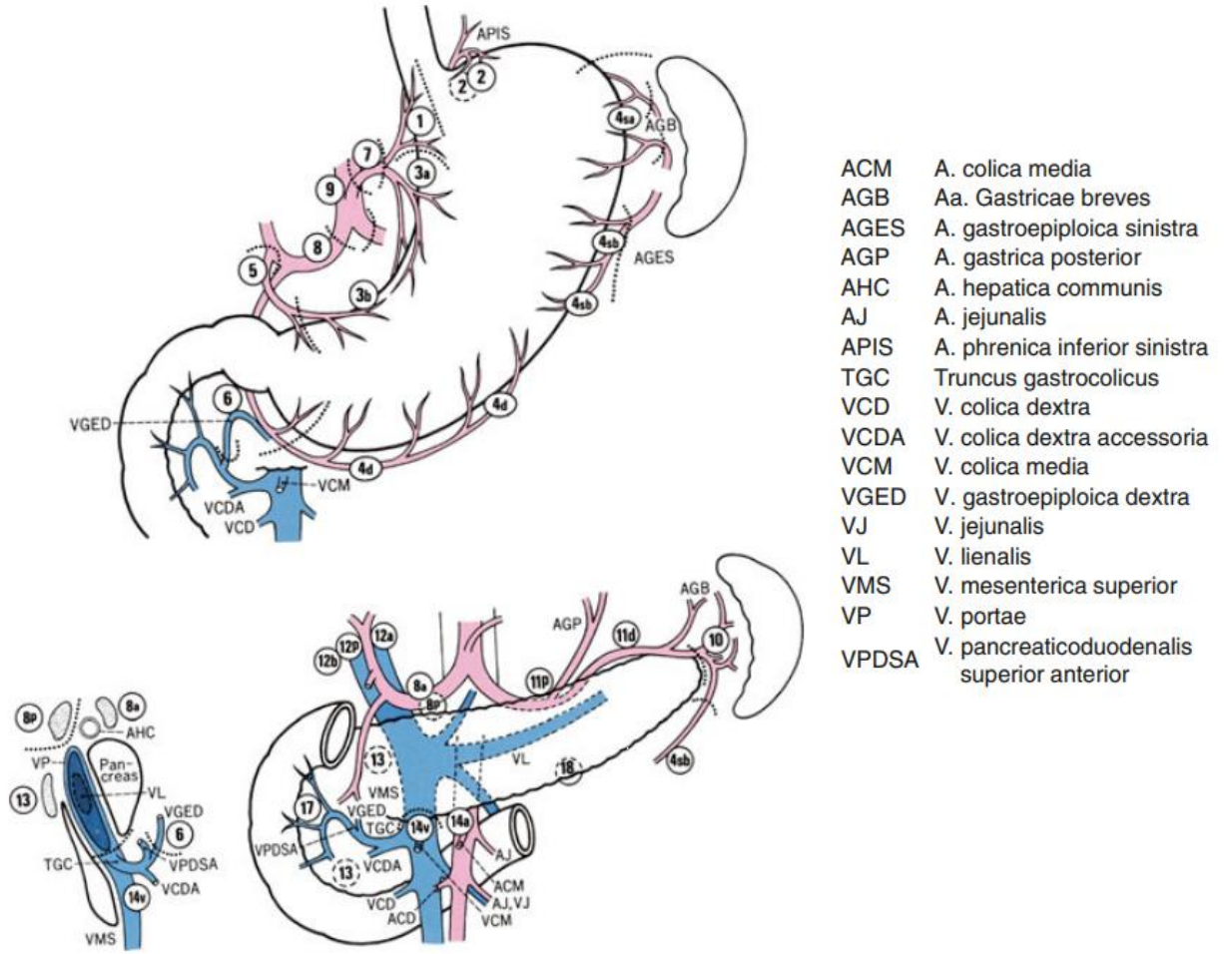
Sağında küçük kruvatur ve solunda büyük kruvatur sınırlarını oluşturur. Karaciğerin sol lateral segmenti midenin büyük bölümünü örter. Üstte diyafragma altta transvers kolon, sol üstte dalak , arka yüzü; üstte sol hemidiyafram, altta sol böbrek ve böbreküstü bezi, pankreas, aort ve çölyak trunkusla komşudur.

Mide gastrokolik ligaman ile transvers kolon ile yakın ilişkidir. Omentum majusun bir parçası olan bu ligaman mide ve transvers kolon arasındaki bağı sağlar. Karaciğer ile omentum minus aracılığıyla bağ kurar. Omentum minus karaciğer ve

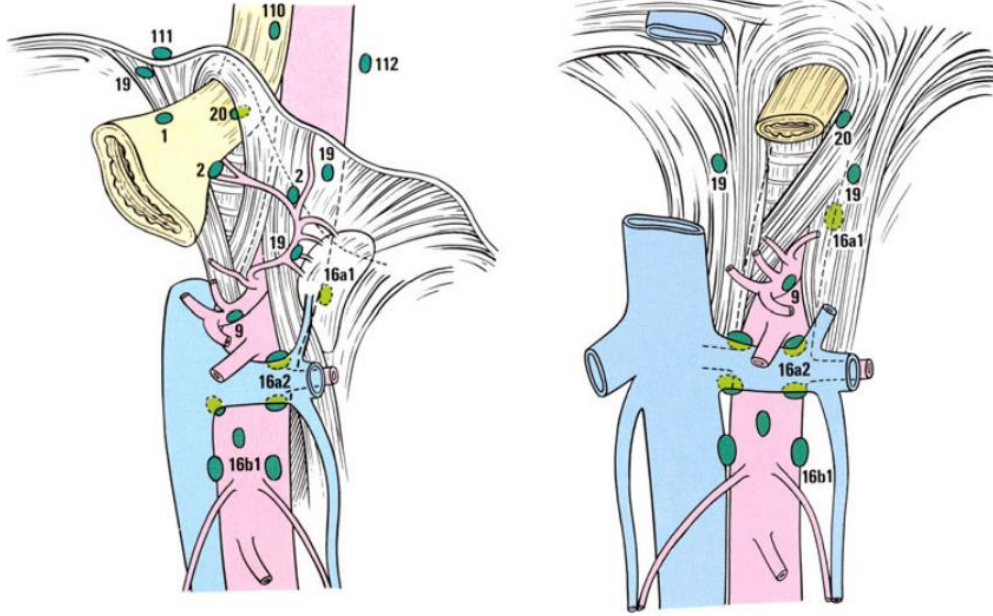
minör krvatür ve proksimal duodenum arasındaki ince iki katlı peritoneal bir yapı olarak seyreder. Hepatogastrik ve hepatoduodenal ligaman olarak iki parçadan oluşur.

Hepatoduodenal ligaman mide cerrahileri açısından önemli bir yapıdır. İçerisinde koledok, hepatik arter, portal ven, lenfatikler ve sinirler seyreder. Posteriorundan bursa omentalis geçen bir açıklık bulunur bu açıklığa foramen Winslow / epiploicum denir. Hepatogastrik ligaman küçük krvatüre yakın planda sol gastrik arter ve veni içerir. Midenin diğer peritoneal ligamanları gastrofrenik ve gastrosplenik ligamanlardır.

Şekil 2: Midenin vasküler yapıları ve lenf nodu istasyonları (10)



Şekil 3: Özofageal hiatus, infradiafragmatik ve paraaortik lenf nodlarının yerleşimleri (10)



Midenin kanlanması büyük kısmı çölyak arter tarafından sağlanmaktadır. Sağ ve sol gastrik arterler küçük kruvatur boyunca, sağ ve sol gastroepiploik arterler büyük kruvatur boyunca ilerlerler ve midneyi besleyen 4 ana arteri oluştururlar. Proksimal midenin bir kısmı kısa gastrik arterler ve inferior frenik arterler üzerinden gerçekleşir. Sol gastrik arter midenin en büyük arteridir ve sol hepatik arter %15-20 oranında aberran olarak bu arterden köken alır. Bu varyasyon görüldüğü takdirde sol gastrik arter proksimalden bağlanırsa sol taraflı akut hepatik iskemisi tablosuyla karşılaşılır. Sağ gastrik arter ise komün hepatik arterden (veya gastroduodenal arterden) çıkar. Splenik arterden köken alan sol gastroepiploik arter ve gastroduodenal arterden köken alan sağ gastroepiploik arter anastomozlar yaparak büyük kruvaturu besler. Bu majör arterler arasında olan yaygın anastomozlar hasebiyle arterlerin üçü bağlansa bile mide beslenmesi devam eder. (11). Venler genel olarak arterleri takip ederek ilerler. Sağ gastrik ven ve sol gastrik ven (koroner ven) portal vene drene olurken sağ gastroepiploik ven superior mezenterik vene, sol gastroepiploik ven ise splenik vene drene olur. (11)

No:	Tanımlaması
1	Sağ Parakardiyak lenf nodları; sol gastrik arterin asendan ilk dalı boyunca
2	Sol Parakardiyak lenf nodları; sol subfrenik arterin özofagogastrik dalı boyunca
3a	Minör krovatur lenf nodları; Sol gastrik arter ve dalları boyunca
3b	Minör krovatur lenf nodları; Sağ gastrik arterin ikinci dalı ve distal kısmı boyunca
4sa	Sol majör krovatur lenf nodları; Kısa gastrik arter boyunca (perigastrik alan)
4sb	Sağ majör krovatur lenf nodları; Sol gastroepiploik arter
4d	Sağ majör krovatur lenf nodları; Sağ gastroepiploik arterin ilk dalı ve proksimal kısmı boyunca
5	Suprapilorik lenf nodları; Sağ gastrik arterin proksimali ve ilk dalı boyunca
6	İnfrapilorik lenf nodları; sağ gastroepiploik arterin ilk dalı ve proksimal kısmı, sağ gastroepiploik ven ve anterosuperior pankreatikoduodenal ven kesişimine kadar olan kısmı boyunca
7	Sol gastrik arter kökü Sol gastrik arter kökü ve asenden dalının kökü boyunca olan lenf nodları
8a	Komün hepatik arter anterosuperiorundaki lenf nodları
8p	Komün hepatik arter posteriorundaki lenf nodları
9	Çölyak arter lenf nodları
10	Splenik hilum lenf nodları; pankreatik kuyruğun distalinde splenik arterle birlikte olan ve kısa gastrik arter kökünde ve sol gastroepiploik arterin proksimali ve ilk gastrik dalı boyunca olan lenf nodları
11p	Proksimal splenik arter lenf nodları; Splenik arterin kökü ile pankreas kuyruğunun sonuna kadar olan kısmı
11d	Distal splenik arter lenf nodları; pankreas kuyruğunun ucundan pankreas kuyruğunun sonuna kadar olan lenf nodları
12a	Hepatoduodenal lenf nodları; sağ ve sol hepatik duktusları ile pankreasın üst sınırı arasında kalan proper hepatik arter boyunca olan lenf nodları
12b	Hepatoduodenal lenf nodları; sağ ve sol hepatik duktuslar ile pankreasın üst sınır arasında kalan safra kanalı boyunca olan lenf nodları
12p	Hepatoduodenal lenf nodları; sağ ve sol hepatik duktuslar ile pankreasın üst sınır arasında kalan portal ven boyunca olan lenf nodları
13	Pankreas başının kraniyal kısmının posteriorundan, duodenal papillaya kadar kısımdaki lenf nodları
14v	Superior mezenterik ven boyunca olan lenf nodları
15	Orta kolik ven boyunca olan lenf nodları
16a1	Diafragmatik aortic hiatusdaki paraaortik lenf nodları
16a2	Çölyak arterin üst sınırı ve sol renal venin alt sınırı arasındaki paraaortik lenf nodları
16b1	Sol renal venin alt sınırı ve inferior mezenterik arterin üst sınırı arasındaki lenf nodları
16b2	İnferior mezenterik arterin üst sınırı ve aortik bifurkasyon arasındaki paraaortik lenf nodları
17	Pankreatik kılıf altındaki pankreas başının ön yüzündeki lenf nodları
18	Pankreas gövdesinin alt sınırındaki lenf nodları
19	Subfrenik arter boyunca uzanan infradiafragmatik lenf nodları

Tablo 4 : Lenf Nodu İstasyonları (10)

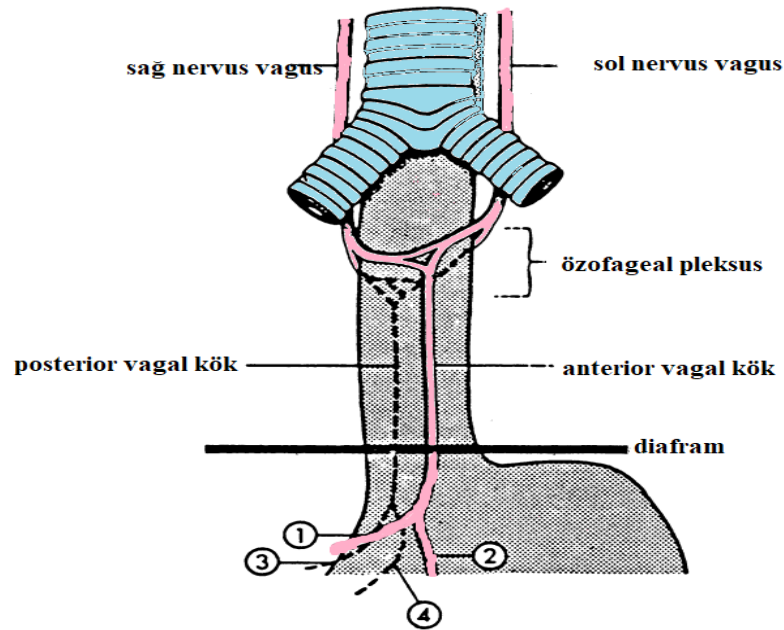
Tablo 4 : Lenf Nodu İstasyonları (10) devamı

20	Diafragmatik özofageal hiatustaki paraözofageal lenf nodları
110	Alt torakstaki paraözofageal lenf nodları
111	Özofagustan ayrı supradiafragmatik lenf nodları
112	Özofagus ve özofageal hiatustan ayrı olarak posteror mediastinal lenf nodları

Midenin sinirleri extrinsik ve intrinsik sinirler olarak iki başlıkta incelenebilir. Ekstrinsik sinirler ekstrinsik sinirler parasempatik innervasyondan sorumlu vagus sinirinin dalları, sempatik innervasyondan sorumlu T 5-10 dan köken alan splanknik sinirlerdir. İntrinsik sinirler ;submukozada bulunan Meissner pleksusu ve musküler tabakada bulunan Auerbach pleksusudur.

Vagus siniri, vagal çekirdekten çıktıktan sonra mediastende larengeal sinir dallarını verdikten sonra sağ ve sol vagal kökler olarak diaframın özofageal hiatusundan geçerler. Ön kökten hepatik ve anterior gastrik dal çıkarken, arka kökten çölyak ve posterior gastrik dallar çıkar. (12)

Şekil 4 : Vagus sinirinin dalları



1- Hepatik dal , 2- Anterior gastrik dal , 3- Çölyak dal , 4- Posterior gastrik dal

3. MİDE KANSERİ

Mide kanseri dünyada kansere bağlı ölümlerin en yaygın üçüncü nedenidir ve son yıllarda epidemiyolojisi değişmektedir. İnsidans oranında izlenen düşüş eğilimini; beslenme bilincinin artmasına, birincil korumayı oluşturan H. pylori eradikasyonuna ve hijyen standartlarındaki artışa bağlayabiliriz. Mide kanserinden kaçınmak önceliklerin başında gelir ancak hastalık çoğunlukla ileri aşamalarda semptom verdiğinden, daha yüksek riskli hastalar erken teşhis ve kemoprevansiyon açısından taranmalıdır. Standardize edilmiş lenfadenektomi ile geliştirilmiş cerrahi rezeksiyon, mide kanseri tedavisinde birinci seçenek olarak görülmektedir.

3.1 Epidemiyoloji

Modern onkolojinin temellerinin atıldığı 1774 yılından itibaren mide kanseri üzerine çalışmalar devam etmektedir (13). GLOBOCAN 2018 (IARC) verilerine göre dünya çapında 1.033.701 yeni mide kanseri vakası tanı almıştır ve bu teşhis edilen tüm kanser vakalarının % 5,7'sini temsil etmektedir. Yine 2018 yılında mide kanseri nedeni ölüm sayısı 782,685 olarak raporlanmıştır. (1)

Dünyada en sık mide kanseri insidansına sahip ülke Japonya'dır. Ancak mide kanseri nedeni mortalite oranı batı toplumlarında daha yüksektir. Beş yıllık sağ kalım oranı Japonyada % 90' lara ulaşmıştır (14). Avrupada bu oran % 10 - % 30 civarındadır (14). Japonya'da sağ kalım oranının yüksek olma nedeni tarama için yapılan endoskopik muayeneler ile tümörün erken evrede saptanması ve ardışık erken tümör rezeksiyonuna bağlanabilir. Düşük sosyoekonomik düzeyli ve gelişmekte olan toplumlarda daha sık distal, gelişmiş ülkelerde ve sosyoekonomik düzeyi yüksek olan toplumlarda ise sıklıkla proksimal mide kanseri görülmektedir (15).

Türkiye mide kanseri insidansına bakıldığında Batı toplumlarından yüksek, doğu toplumlarından düşük bir insidansa sahiptir (16)

3.2. Etiyoloji

Çevresel faktörler ve beslenmenin mide kanseri üzerine olan etkisi uzun yıllar araştırılmıştır. Japonya, Kore, Kolombiya, İrlanda gibi ülkelerde mide kanseri diğer ülkelere göre daha sık görülmektedir. Yüksek risk bölgelerinden düşük risk bölgelerine göç eden ırkların sonraki jenerasyonlarında mide kanseri insidansının belirgin biçimde azaldığı saptanmıştır. Bu da genç yaşlardan itibaren etyolojik faktörlere maruz kalmanın kanser oluşma riskini arttırdığını göstermektedir. Bu etyolojik ajanın ne olduğu bilinmemekle birlikte diyetin önemi üzerinde durulmuştur (17) (18) (19)

Mide kanseri, çevresel faktörlerin ve spesifik genetik değişikliklerin birikiminin bir kombinasyonundan kaynaklanır.

Tablo:5 Mide kanseri risk faktörleri (20)

Genetik faktörler	Çevresel faktörler	Diğer
Cinsiyet	Helicobacter pylori	Gastrik adenomlar
A kan grubu	Ebstein Barr virüs	Barret's özefagus
Familiyal Adenomatosis	Nitritler	Hamartomlar
Polipozis	Aşırı alkol tüketimi	Menetrier hastalığı
Lynch 2	Diyet	Kronik atrogik gastrit
Genetik	Düşük fiber, sebze ve	Pernisiyöz anemi
(E-cadherin-CDHI	meyve alımı	Gastrik metaplazi
mutasyonu)	Sigara (kardia)	High grade displazi
Genetik polimorfizm	Antioksidan tüketiminde	Benign gastrik ülser
IL1β polimorfizmi	azlık	Fundagland polipler
Stem hücreler		Hiperplastik polipler
Peutz-Jegher Sendromu		Subtotal gastrektomi (>20 yıl)

Diyetsel faktörlerin mide karsinogenezi üzerine özellikle de intestinal adenokarsinom üzerine etkisi bilinmektedir (21). Tütsülenmiş gıdalar, nitrat içeren besinler ve karbonhidrat ağırlıklı beslenme mide kanseri etyolojisinde yer almaktadır. Yüksek miktarda taze meyve ve sebze alımı, akdeniz diyeti, düşük sodyumlu diyet, tuzdan korunmuş gıda, kırmızı ve yüksek işlenmiş et, makul alkol tüketimi ve uygun

kilonun korunması mide kanseri riskinde düşüş ile ilişkilendirilebilir Beta karoten, C vitamini, E vitamini ve yapraktan zengin yeşil ve sarı sebzelerin koruyuculuğu antioksidan etkilerine dayandırılmaktadır (22). Sigara içiminin kardiyak ve non-kardiyak alt tiplerde kanser riskini artırdığını doğrulayan pek çok çalışma mevcuttur (23) (24). Sigara içmeyenlere göre mide kanseri riskinin erkeklerde % 60, kadınlarda % 20 arttığı gösterilmiştir (23).

1982 yılında H. pylori ve gastrit arasındaki ilişki Marshal ve Warren tarafından tanımlandı (25), 1994 yılında, H. pylori Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı tarafından sınıf I kanserojen olarak sınıflandırıldı (26).

Genel popülasyonda, H. pylori enfeksiyonu ~% 60'a ulaşır, ancak non-kardiya gastrik kanserli hastalarda bu daha yaygındır (% 84) ve hatta kaçınılmazdır (27) (28). H.pylori enfeksiyonunun erken başlangıçlı mide kanserlerinde rol oynadığı da bilinmektedir. Helicobacter pylori hem midede inflamatuvar yanıtı neden olarak hem de barındırdığı peptidoglikan sayesinde moleküler sinyalizasyon sistemini aktifleyerek kanser gelişimine neden olmaktadır (29).

Mide karsinomuna neden olduğu bilinen bir diğer faktör EBV dir. Karsinom biyopsileri ile yapılan çalışmalarda tümörün EBV ile enfekte tek bir hücrenin proliferasyonu ile oluştuğu gösterilmiştir (30). ARID 1A kaybı ya da IL-10 veya TNF- α 12 poliformizmi gibi onkogenik yolların kanser gelişiminde etkin olduğu düşünülmektedir ancak bu durum netlik kazanmamıştır (31). EBV ile karsinogenez arasındaki ilişki Çin'de % 4, Fransa'da % 7.7, Rusya'da % 8.1, Polonya'da % 12.5 ve Almanya'da % 17.9 arasında değişmektedir (32) (30).

Uzun süreli PPI kullanımının neden olduğu hipoasidite ortamı ve beraberinde mevcut olan helicobacter pylori varlığı sonucu patolojik sürecin atrofik gastrit akabinde metaplazi ve karsinom ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir ancak bu durum henüz netlik kazanmamıştır (33). NSAID kullanımının mide karsinomu riskini azalttığı düşünülür ancak bu ilaçların kanama, perforasyon ve mide çıkış obstrüksiyonu gibi yan etkilerinden ötürü özellikle gastrik şikayetleri olan hastalara önerilmemektedir (34).

Mide kanserleri çoğunlukla sporadik olmakla birlikte genetik yatkınlık gösterirler. Kişinin ailesinde mide kanseri öyküsü olmasının kanser riskini farklı çalışmalarda %20 ye kadar artırdığı gösterilmiştir. Bazı genlerin kalıtsal mutasyonlarının mide kanseri riskini arttırdığı görülmüştür, E-cadherini kodlayan CDH1 genindeki mutasyon sonucunda ailesel diffüz gastrik kanser denen tablo oluşmaktadır, otozomal dominant olarak kalıtılan bu mutasyon aynı zamanda lobüler meme kanseri, prostat kanseri ve kolorektal kanserle ilişkili bulunmuştur (35). IL-17 ve IL-10 genlerindeki polimorfizm özellikle Asya popülasyonlarında daha fazla görülmekte ve neoplazm riskini arttırmaktadır. Lynch sendromu ise gastrik kanser riskini arttıran bir diğer önemli kalıtsal bozukluktur (35) (36).

Familiyal adenomatöz polipozis bir diğer sık görülen ailesel mide kanseri sebebidir. APC genindeki mutasyona bağlı olarak otozomal dominant olarak kalıtılan ve adenomatöz poliplere sebep olan bir sendromdur. FAP hastalarında kolorektal kanser riski çok yüksek olsa da hayat boyun mide kanseri görülme riski %1 'den azdır (35). Tüm bu genetik varyantların toplam vaka sayısına katkısı %1-3 arasındadır (36).

Mide kanserinin bölgesel değişkenliğinde en önemli etkenin çevresel faktörler olduğu düşünülmektedir (37).

3.3 Patogenez ve Histopatolojik Sınıflamalar

Mide kanseri tanı ve tedavisinde birçok histopatolojik klasifikasyon sistemi mevcuttur, birçok çalışma mide kanserinin histopatolojik özellikleri ile hasta özelliklerini karşılaştırmıştır. Makroskopik olarak Borrmann sınıflaması ileri evre mide kanserlerinde dört tip olarak tanımlanmaktadır; Tip 1: polipoid, Tip 2: fungiform ülserovejetean, Tip 3: ülser, Tip 4: infiltratif (38). Erken evre mide kanserlerinde Japon Endoskopi Birliğinin erken evre mide kanseri sınıflaması kullanılmaktadır ve toplamda 5 alt tip tanımlanmıştır; Tip 0-1; polipoid tümörler, Tip 0-2; yüzeysel, minimal elevasyon yada depresyon ile olan mukozada sınırlı, Tip 0-2a: yüzeysel düz, hafif eleve tümörler, Tip 0-2b ; yüzeysel düz , elevasyon veya depresyonu olmayan tümörler, Tip 0-2c ; yüzeysel deprese, hafif deprese tümörler, Tip 0-3 ; oyuk tümörler , derin deprese tümörler (39).

Mikroskopik olarak en sık kullanılan sistemler olan Lauren ve WHO sınıflamalarıdır (Tablo 6) . Lauren sınıflamasında mide kanseri iki büyük alt tipe ayrılır. İntestinal ve diffüz tip (40). Lauren sınıflaması mikroskopik ve makroskopik farklılıkları içerir (40). İntestinal tip mide kanserinin kronik atrofik gastrit ve intestinal metaplaziyle ilişkili olduğu ileri sürülürken diffüz tipin normal gastrik mukozadan kaynaklandığı ileri sürülmektedir. İntestinal ve diffüz tip arasındaki farklılıklar bölgesel olarak değişim göstermektedir. Avrupa ülkelerinde intestinal tip daha yaygındır (41) (42).

İntestinal tip daha sıklıkla distal midede görülmekle birlikte zemininde uzun dönemdir devam eden bir prekanseröz lezyon bulunmaktadır (43). İntestinal tipin patogeneğinde H. Pylorinin ve Beta catenin/Wnt sinyal yollarının etkili olduğu gösterilmiştir (44) (45).

Diffüz tip mide kanserlerinde prekanseröz lezyonlar bulunmaz. İleri derecede metastatik ve intestinal kanserlere göre daha kötü prognozla seyrederler. Tüm mide duvarı tutulduğunda sert kalınlaşmış tüm mideye linitis plastica denir. (46)

Hücre içi müsinin hücre çekirdeğini itelemesiyle taşlı yüzük hücre görünümü oluşur. E-cadherin geni (CDH1) transmembran selüler adezyon proteinini kodlayan gendir. Sitoplazmik kuyruğu katenin ile etkileşime girerek adezyonu sağlar. CDH 1 geninde hipermetilasyon, mutasyon ve heterozigotizmin kaybı ile gerçekleşen somatik mutasyon sporadik diffüz tip mide kanserlerinin %43 – 80 in de tanımlanmıştır. (47)

Histopatolojik olarak mide adenokanserleri malign epitelyal tümörlerdir ve gastrik mukozanın glanduler epitelinde köken alırlar ilerlerken muskularis mukozayı, submukozal tabakayı ve muskularis propriya tabakasına infiltre eder.

İntestinal tip adenokarsinomlarda; tümör hücreleri düzensiz tübüler yapılar, çoklu tabakalaşma barındıran çoklu lümenli ve azalmış stromal hücrelerdir ve komşu hücrelerde intestinal metaplaziyi indüklerler. Glandüler yapı, hücresel pleomorfizm ve mukosekresyona bağlı olarak adenokarsinomlar 3 farklı diferansiyasyon derecesinde olabilirler; iyi, orta ve kötü diferansiye.

Diffüz tip adenokanserlerde tümör hücreleri diskoheziv ve hücre içinde mukus/kolloid havuzları oluşturan mukus sekrete ederler. Kötü diferansiyedirler,

Mukus tümör hücresinin içinde hücre çekirdeğinin periferik olarak karakteristiktir taşlı yüzük hücresi görünümünü oluşturur.

Tablo 6: Lâuren ve WHO Histolojik Sınıflaması

Lâuren Sınıflaması	WHO Histolojik Sınıflaması
İntestinal tip	Papiller adenokarsinom Tübüler adenokarsinom Müsinöz adenokarsinom
Diffüz tip	Taşlı yüzük hücreli karsinom ve diğer zayıf koheziv karsinomlar
İndeterminante (belirsiz) tip	Mixed karsinom Adenoskuamöz karsinom Skvamöz cell karsinom Hepatoid adenokarsinom Lenfoid stromalı karsinom Koryokarsinom Parietal hücre karsinomu Malign rabdoid tümör Mukoepidermoid karsinom Paneth hücre karsinomu Andiferansiye karsinom Mixed adeno-nöroendokrin karsinom Endodermal sinüs tümörüembriyonal karsinom Pür gastrik yolk-sak tümörü Onkositik adenokarsinom

3.4 Klinik Özellikler ve Tanı

Mide kanserinin semptomları genellikle nonspesifik seyreder. Genel semptomlar benign mide rahatsızlıkları ile karıştırılabilir. Bu sebeple hastalar genellikle tanı anında ileri evrededirler. Hastalığın en sık öne çıkan bulguları iştahsızlık kilo kaybı kusma ve erken doymadır. Kardiya ve gastroözofageal birleşke kitlelerinde yutma güçlüğü görülebilir. Distal mide tümörlerinde mide çıkış sendromu bulguları görülebilmektedir ki bu bulgular olduğunda hastalığı ileri evrede olduğunu işaret eder. Nadiren de olsa bazı büyük tümörler transvers kolona ve mezosuna invaze olabilir ve kolonik obstrüksiyona sebep olabilirler.

Türkiye birleşik veri tabanı, 2016 verilerine göre mide kanserinin evresel veri dağılımına bakıldığında; tanı anından %29 lokalize, %40.7 bölgesel, %30,3 uzak organ tutulumu ile başvurulduğu görülmüştür. (Tablo 3) (2)

Bazı fizik muayene bulguları tanı anında ileri evre hastalığı işaret etmektedir. Fizik muayenede ele gelen supraklavikuler lenf nodu (virchow nodülü), periumblikal kitle (Sister Mary Joseph nodülü) ve rektal muayenede ele gelen kitle (blummer shelf) ve veya sarılık ve batın içi sıvı varlığı ileri evre hastalığı işaret etmektedir. İntestinal tip mide adenokanseri genellikle karaciğere metastaz yaparken diffüz tip mide adenokanseri genellikle peritoneal metastaz ile kendini gösterir. (48)

Mide kanserinin klinik değerlendirme ve evrelemesi için Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) tüm dünyada kabul gören bir konsensüs oluşturmuştur. İlk değerlendirmede geniş bir hasta hikayesi ve fizik muayene elzendir. Genetik risk değerlendirilmesi özellikle endemik bölgelerde değerlendirmeye alınmalıdır. Toplam kan sayımı ve kimyasal panellerin uyarıcı olabileceği akılda tutulmalıdır. Mide adenokanserine özel bir tümör belirteci mevcut olamamakla birlikte mide adenokanseri olan hastaların %30' unda CEA seviyeleri yükselmiştir, yüksekliği tedaviye cevabı ve nüksü takip etmede anlamlıdır (48) .

Bilgisayarlı tomografi mide adenokanserinden şüphelenilen hastalarda en sık kullanılan tanı araçlarından biridir. Organ metastazlarını göstermesi, malign batın içi sıvı varlığını göstermesi ve büyük peritoneal yayılımları göstermesi bilgisayarlı

tomografinin kıymetli özellikleridir. Bunların yanında bilgisayarlı tomografinin bir evreleme aracı olarak en önemli kısıtlaması erken evre mide tümörlerinde ve 5 mm'nin altındaki peritoneal ve uzak organ metastazlarını göstermede ki yetersizliğidir (49). Bilgisayarlı tomografinin batin içi metastazları saptama oranı %85 tir ve bu amaçla kullanılacak ilk yöntemdir. Peritoneal metastazların saptanması konusunda hassasiyeti %51 iken özgüllüğü %96 dır (11). Bu sebeple yalnızca bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilerek ameliyat edilebilir olarak kabul edilen hastaların %20-30'unda ameliyat esnasında metastatik hastalığa sahip olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (50) (51).

Tümörün anatomik lokalizasyonun değerlendirmeye ve tümör dokusunda örneklem yapmaya izin vermesi sebebiyle endoskopik değerlendirme mide kanseri evrelemesinin başlıca aracıdır. Tanı anında yapılan endoskopide alınan biyopsi sayısı ile tanı hassasiyeti arasında doğrudan ilişki mevcuttur. Tek biyopsi alındığında tanı hassasiyeti %70 iken bu rakam 7 biyopsi alındığında %98'e çıkar (52)

Endoskopinin ultrasonografi ile birleştirilmesi mide kanserli hastaların evrelendirilmesinde artık standart bir yöntem olarak kabul görmektedir (11). Endoskopik ultrasonografi tümörün mide dokusu içine invazyonunun derinliğini ve lenf nodlarının tutulumun göstermesi açısından en etkili yöntemdir (11). Bununla birlikte endoskopik ultrasonografinin T evrelemesinde kullanımı ile ilgili çelişkili sonuçları olan yayınlar mevcuttur. Raporlanmış EUS ile yapılan T evrelemelerinde doğruluk %42,6 ile %87,7 arasında değişiklik göstermektedir. (53) (54) N evrelemesinde ise bu oran %30 ile % 90 arasında değişmektedir (55).

Pozitron emisyon tomografisi (PET/BT) mide kanserinin ilk evrelemesinde kullanımı önerilmemektedir çünkü mide kanserlerinin %50 si PET/BT duyarlı değildir. (11). PET/BT neoadjuvan tedaviden sonra yanıtın değerlendirilmesi açısından etkili bir tetkiktir. Bu sebeple NCCN yönergeleri PET/BT yi perioperatif kemoterapi sonrasında cevap değerlendirmesinde, klinik olarak ilk evreleme de M1 harici hastalıkta klinik endikasyon var ise, opere edilemeyecek hastalarda birincil tedaviden sonra yeniden evreleme için önermektedir.

Tanısal laparoskopi; cerrahi bir girişim olmasıyla birlikte diğer görüntüleme yöntemlerine kıyasla batin içi organları, peritonu ve batin içi sıvı varlığı, batin içi sıvı olmasa bile yıkama sıvısı ile örneklem yapmayı, patolojik lenf nodlarını direkt görmeyi sağladığından avantajlı bir yöntemdir.

3.5 Evreleme

Tümörün genel evrelemesi için ise tüm dünyada kabul gören Amerikan Ortak Kanser Komitesinin (AJCC) evreleme yönergesi kullanılmaktadır. Bu evrelemede; tümör derinliği (T) , lenf nodu (N) ve metastaz (M) değerlerinin kullanıldığı bir sınıflama kullanılır. Bir diğer evreleme sistemi olan Japon Gastrik Kanser Birliğinin (JGCA) evrelemesinde lenf nodu diseksiyonu genişliğine bağlı olarak D sınıflaması da eklenmiştir. Japon sınıflaması AJCC TNM sistemi ile harmonizedir ek olarak lezyonun preoperatif makroskopik görünümü ve dahil edilen lenf nodlarının tayinini de içerir (48).

Sekizinci baskısı 2016 yılında yayınlanan AJCC evreleme sistemi bir önceki baskısına göre anlamlı değişiklikler göstermektedir. Sekizinci baskıda TNM evrelemesi klinik, patolojik, neoadjuvant sonrası olarak gruplanmıştır. Sekizinci baskıda T evrelemesinde bazı değişiklikler söz konusudur; subserozal dokuya invaze olan tümör 7. baskıda T2b, 8. baskıda T3, seroza invazyonu 7. baskıda t3, 8. baskıda T4a ve komşu dokulara invazyon 7. baskıda T4 8. baskıda T4b olarak revize edilmiştir. Bölgesel olmayan lenf nodlarına metastaz (retropankreatik, para-aortic, portal, retroperitoneal veya mezenterik grup lenf nodları) M1 hastalık olarak tanımlanmaktadır (56).

Son baskıda gastroözofageal birleşke tümörlerinde özofageal ve mide adenokarsinomları arasındaki fark tanımlanmıştır. Buna göre gastroözofageal birleşkeden 2 cm ve daha büyük çapta midenin proksimaline ilerleyen tümörler proksimal mide kanseri olarak tanımlanır. İki santimetrenin altındaki tümörler ise özofagus adenokarsinomu olarak tanımlanmaktadır (56), bununla birlikte Japon sınıflaması gastroözofageal birleşke tümörlerini özofageal kanser olarak sınıflamamaktadır, bu nedenle Siewert 3 tümörler mide kanseri olarak olarak tanımlanır (48).

Tanıyı geliştirmek ve tedaviye cevabı karşılaştırabilmek açısından Siewert ve ark. gastroözofageal birleşik tümörlerini 3 alt tipe ayırmışlardır. Bu ayırım tamamen tümörün merkezi lokalizasyonunun makroskopik ayırımına dayanmaktadır (57). (Tablo 12)

Tablo 7 : TNM Sınıflaması Primer Tümörün Tanımlanması (T)

T kategorisi	T kriteri
Tx	Primer tümör değerlendirilemez
T0	Primer tümöre ait bulgu yok
Tis	Karsinoma in situ; lamina propria invazyonu olmayan intraepitelyal tümör, high grade displazi
T1	Lamina propria, mukularis mukoza veya submukoza
T1a	Tümör lamina propria veya mukularis mukoza invaze
T1b	Tümör submukoza invaze
T2	Tümör mukularis propriaya invaze ¹
T3	Tümör subserozal bağ dokuya invaze ancak visseral periton ve komşu dokulara invazyon yok ^{2,3}
T4	Tümör serozaya visseral periton veya komşu dokular dahil invaze ^{2,3}
T4a	Tümör visseral periton dahil serozaya invaze
T4b	Tümör komşu dokulara invaze

¹ Tümör mukularis propriaya penetre olup gastrokolik ligaman, gastrohepatik ligaman, veya büyük ve küçük omentuma visseral peritonu invaze etmeden ulaşabilir bu durumda tümör T3 olarak değerlendirilir.

² Midenin komşu yapıları; dalak, transvers kolon, karaciğer, diafram, pankreas, karın duvarı, adrenal bez, böbrek, ince barsaklar ve retroperitonu da kapsar.

³ Özofagus ve duodenuma olan intramural yayılım komşu organ invazyonu olarak değerlendirilmez.

Tablo 8 : TNM sınıflaması Bölgesel Lenf Nodu İnvazyonu Tanımlaması (N)

N kategorisi	N kriteri
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	1-2 bölgesel lenf nodu metastazı var
N2	3-6 lenf nodu metastazı var
N3	7 veya daha fazla lenf nodu metastazı var
N3a	7-15 lenf nodu metastazı mevcut
N3b	16 veya daha fazla lenf nodu metastazı mevcut

Tablo 9 : TNM uzak metastaz tanımlaması

M kategorisi	M kriteri
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo 10 : Klinik TNM Evrelemesi

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

Tablo 11 : Patolojik TNM Evrelemesi (pTNM)

Evre	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T1	N1	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T1	N2	M0
IIA	T2	N1	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1	N3a	M0
IIB	T2	N2	M0
IIB	T3	N1	M0
IIIA	T2	N3a	M0
IIIA	T3	N2	M0
IIIA	T4a	N1	M0
IIIA	T4a	N2	M0
IIIA	T4b	N0	M0
IIIB	T1	N3b	M0
IIIB	T2	N3b	M0
IIIB	T3	N3a	M0

Tablo 11 : devamı

Evre	T	N	M
IIIB	T4a	N3a	M0
IIIB	T4b	N1	M0
IIIB	T4b	N2	M0
IIIC	T3	N3b	M0
IIIC	T4a	N3b	M0
IIIC	T4b	N3a	M0
IIIC	T4b	N3b	M0
IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

Tablo 12 : Gastroözofageal birleşke tümörlerinin farklı sınıflamaları

Sistem	Klasifikasyon	Tanımlama
Siewert sınıflaması	Tip 1	GÖB'nin 1-5 cm proksimali
	Tip 2	GÖB'nin 1 cm proksimali ve 2 cm distali
	Tip 3	GÖB'nin 2-5 cm distali
AJCC	Özofagus adenokarsinomları	GÖB'nin 2 cm distal ve proksimali
	Mide kanseri	GÖB'nin 2 cm distali
Japon Sınıflaması	-	GÖB'den 2 cm uzaklıkta ≤ 4 cm çaptaki adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinomlar

3.6 Tedavi

Mide adenokanserlerinde anlamlı kür potansiyeli taşıyan en önemli tedavi şekli cerrahidir (58), yine de lokal ileri mide kanserlerinin prognozu kötüdür. Yalnızca cerrahi yapılan hastalarda 5 yıllık sağ kalım batı toplumlarında %23 - %49 doğu toplumlarında ise yaklaşık % 70 dolaylarındadır (1) (59). Bu varyasyonların bazı sebepleri; batı ve doğu toplumları arasındaki kanser biyolojindeki farklar, tarama programları sebebiyle tespit edilen erken evre tümörler ve cerrahların daha geniş cerrahiler uygulamasıdır (60). Son 20 yılda mide kanserlerinin multimodal ve bireyselleştirilmiş tedavisi kabul görmektedir (61).

Genişletilmiş cerrahinin prognostik değeri anlaşıldıkça mide kanseri tedavisi de tartışılmaz bir biçimde evrilmiştir. Günümüzde randomize klinik çalışmalar cerrahiden önce ve/veya sonra uygulanan kemoradyoterapi ve kemoterapinin prognozu iyileştirdiğini göstermektedir (61).

Lenfadenektominin genişliği ile ilgili süre gelen münazaralar sonucunda 2006 yılında yayınlanan Tayvan çalışması lenfadenektominin tedavide kesin olduğunu kanıtlamıştır (62).

Kişiselleştirilmiş tedavi ve uygun hasta seçimi mide kanserlerinin multimodal tedavilerinin anahtar kelimeleridir. 2000'lerde önce cerrahi uygulaması erken evre olmayan kanserlerde altın standart olmaktan çıkmıştır (63). Batıda lokal-ileri kanserlerde neoadjuvan kemoterapi endikedir (61) (64). Uzak doğuda bulky lenf nodları olan tümörlere neoadjuvant tedavi verilmektedir (65).

Avrupa da yapılmış olan iki önemli randomize kontrollü çalışma (MAGİC / Fransız FNCLCC/FFCD) ; perioperatif kemoradyoterapi ve kemoterapinin prognoz üzerine etkisini bize göstermiştir (66) (67).

Ulusal kapsamlı kanser ağı (NCCN)'nın 3.2020 Mide kanseri tedavi yönergesinde; hastalardan detaylı bir öykü, fizik muayene, kan ve biyokimya tetkikleri, primer tümörden biyopsi alınabilmesi için üst gastrointestinal sistem endoskopisi, oral ve iv kontrastlı toraks, abdomen ve pelvik bilgisayarlı tomografi eğer klinik

endikasyonu varsa ve metastatik hastalık belirli değil ise PET-BT alınmasını önermektedir. (64)

Erken evre bir kanserden veya erken evre ve lokal ileri tümör ayırımına gereklilik duyuluyorsa endoskopik ultrason yine NCCN yönergelerinde önerilmektedir (64).

3.6.1 Endoskopik Mukozal Rezeksiyon ve Endoskopik Submukozal Disseksiyon

Hasta değerlendirilmesi yapıldıktan sonra erken evre cTis ve cT1a tümörlerde hem NCCN hem de JGCA yönergelerinde Endoskopik Mukozal Rezeksiyon (EMR) ile tedavi önerilmektedir (65) (64).

EMR veya ESD (endoskopik submukozal disseksiyon) 2 cm altındaki, iyi veya orta diferansiye, superfisiyal submukozanın altına penetre olmamış, lenfovasküler invazyon şüphesi olmayan ve temiz bir lateral ve derin marjini olan lezyonlarda önerilmektedir (65) (64). Her ne kadar ESD nin küçük gastrik lezyonların enblok eksizyonunda EMR'den daha efektif olduğu gösterilmiş olsa da, işlemin ileri bir yeterlilik ve enstrümantasyon gerektirmesi ve komplikasyon risklerinin fazla olduğu unutulmamalıdır (68).

Kötü diferansiye, lenfovasküler invazyon şüphesi olan, derin submukozal tabakaya invaze ve pozitif eksizyon sınırı olan tümörlere yapılan EMR ve ESD imkomplete olarak değerlendirilir ve ek gastrektomi ve lenfadenektomi planlanmalıdır (69).

3.6.2 Cerrahi Tedavi

Cerrahi rezeksiyonda amaç, tümörün tamamını ve etki ettiği çevre dokularla birlikte lenf nodları dahil olmak üzere geriye rezidüel doku bırakmadan çıkartmaktır (R0 rezeksiyon). Buna rağmen hastaların yalnızca %50 sinde primer tümöre R0 rezeksiyon yapılmaktadır (70) (71). R1 rezeksiyon mikroskopik rezidüel tümörü, R2 rezeksiyon ise uzak metastaz olmaksızın makroskopik rezidüel tümörü tanımlamak için kullanılır (72). T1b ve T3 tümörlerde yeterli negatif mikroskopik sınıra ulaşmak için gastrektomi yeterli iken T4 tümörlerde invaze olan komşu organların enblok çıkartılması gerekir

(73). Mide kanserinin submukozal yayılma eğilimi olduğundan en az 5 cm lik gross marjin bırakılarak rezeksiyon yapılması tercih edilir. Siewert tip 2 ve 3 lezyonlar genellikle total gastrektomi ve distal özofajektomi ile tedavi edilir (48). Bu cerrahi yaklaşıma çölyak ve hepatik arter lenf nodlarını da içeren genişletilmiş lenf nodu disseksiyonu eklemenin surveyi arttırdığı gösterilmiştir (48). Rutin splenektominin hiler adenopati olmadığı sürece cerrahi prosedürde yeri yoktur, randomize klinik çalışmalar splenektominin postoperatif mortalite ve morbiditeyi yalnızca gastrektomi olan hastalara göre arttırdığını göstermiştir (74).

Tümör preoperatif evrelendirmede lokorejyonel ileri evre (tümörün görüntülemeye yüksek şüpheli veya biyopsi ile ispatlanmış mezenterik kök lenf nodlarına infiltrasyonu, paraaortik lenf nodu invazyonu), splenik vaskülerler hariç majör vasküler yapılara invaze olması) veya uzak metastaz veya peritoneal metastazı (pozitif peritoneal sitoloji dahil) olması anrezektabilite kriteridir (64)

NCCN mide kanseri tedavi yönergesi yeterli lenf nodu disseksiyonu için en az 16 adet lenf nodunun çıkartılması gerektiğini söylemiştir (64).

NCCN yönergesinde D1/D2 lenf nodu tanımlaması;

N1: Perigastrik lenf nodları(No. 1, 3, 5, küçük kruvatür/No. 2, 4, 6, büyük kruvatür)

N2: Sol gastrik LN. (No.7), komün hepatik arter LN. (No.8), çölyak arter LN. (No.9), splenik arter LN. (No.11) ve splenik hilum LN. (No.10)

Lenfadenektominin genişliği Japon evreleme sistemine göre D kriterleri olarak tanımlanmıştır (65). (şekil 5)

Japon evreleme sistemine göre :

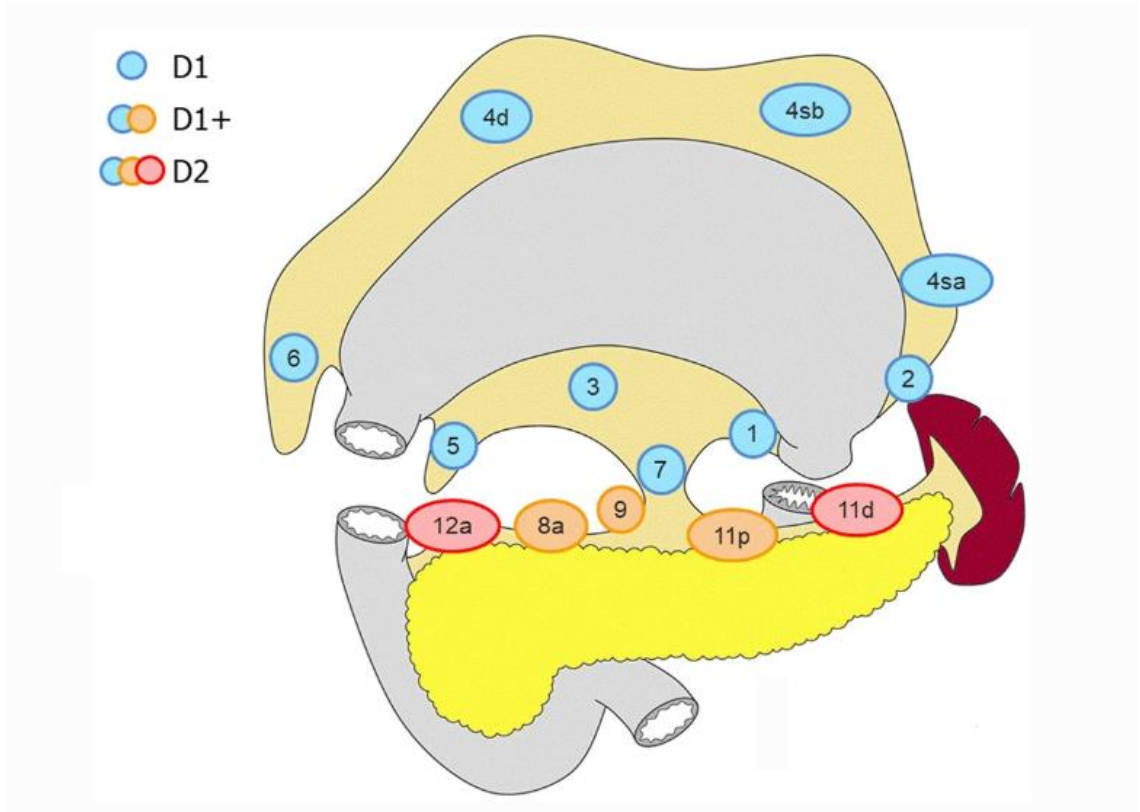
D0: D1 den daha az lenfadenektomi

D1: No 1-7 lenf nodu istasyonları

D1+: D1 + No 8a, 9, 11p

D2: D1 + No 8a, 9, 11p, 11d, 12a

Şekil 5: Lenf nodu istasyonları (65)



Japon klasifikasyon sistemine göre prosedürün tipi ve tümörün lokalizasyonundan bağımsız olarak, sol gastrik arter lenf nodları (No:7) D1 lenf nodu disseksiyonuna dahil edilmelidir.

Rezeksiyon ve lenfadenektomiden önce peritoneal kavite preoperatif tanı almamış metastazlar açısından değerlendirilmelidir. Klinik evreleme için öncesinde evreleme laparoskopisi yapılmamış ise gereksiz laparotomiden kaçınmak adına ameliyata tanısal laparoskopi ile başlanabilir. Total gastrektomi ve distal özofajektomi sonrası rekonstrüksiyon Roux-en-Y gastrojejunostomi ile tamamlanabilir.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1 Hastaların Seçimi, Kabul ve Dışlanma Kriterleri

Çalışmamıza; Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda 2010- 2020 yılları arasında proksimal mide adenokanseri sebebiyle ameliyat edilen ve sonrasında takipleri Yüzüncü Yıl Üniversitesi Medikal Onkoloji Anabilim Dalı ve Yüzüncü Yıl Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalına bağlı olan Genel Cerrahi Polikliniklerinde takibi yapılan 186 hasta dahil edilmiştir.

Çalışmaya postoperatif erken dönemde exitus olan hastalar dahil edilmedi. Postoperatif medikal tedavisi ve takibine dış merkezde devam eden hastaların bilgilerine e-Nabız sistemi üzerinden ulaşıldı. Takip bilgilerine ulaşılamayana hastalar telefon ile arandı. Postoperatif takip bilgilerine ulaşılamayan hastalar çalışmadan çıkartıldı.

Mide adenokanserli tüm olgular tanı anından sonra haftalık olarak Genel Cerrahi Anabilim Dalı bünyesinde yapılan Onkoloji Konseyinde Medikal onkoloji Anabilim Dalı ve Radyoloji Anabilim Dallarının katılımı ile yeniden değerlendirmeye alındı. Onkolojik tedavi veya cerrahi kararı alınan hastalar Konsey Karar Defterine kaydedilerek arşivlendi. Cerrahi karar alınan veya onkoloji sorası cerrahi için Genel Cerrahi Kliniğine yönlendirilen hastalara yazılı onam formu ile bilgilendirildi. Olguların tamamına ameliyat öncesi tam kan rutin biyokimya akciğer grafisi tetkikleri yapıldı. Anesteziyoloji Anabilim Dalı ve gereklilik halinde Kardiyoloji Anabilim Dalı ve Göğüs Hastalıkları Anabilim dallarına konsülte edildi. Olgular ameliyat sonrası dönemde Medikal Onkoloji Anabilim dalına yönlendirilerek ameliyat sonrası ilk ay ve sonrasında üç ay aralıklarla takip edildi.

4.2 Cerrahi Yöntem

Çalışmaya alınan proksimal mide adenokanseri sebebiyle opere edilen hastalarda intraoperatif alınan kararlar doğrultusunda extended total gastrektomi (total gastrektomi + distal özofajektomi) yapıldı intraoperatif gereklilik halinde temel cerrahi modaliteye frenolaparatomi, splenektomi, subtotal pankreatektomi eklendi.

Karın boşluğuna göbek üstü+ göbek altı median insizyon ile girildi. Batın fasyalarına 2 adet kompre 2 nolu keskin ipekle dikildi. Solid organlar, periton, barsak mezosu, rektovezikal boşluk, uterorektal boşluk, uterus ve overler metastaz açısından

değerlendirildi. Eksplozasyon sonrası rezeksiyona uygun görülen vakalarda; gastrokolik ligaman keskin disseksiyon ile transvers mezokolondan splenik fleksura trasesine kadar ayrıldı ardından kısa gastrik damarlar termal damar mühürleme cihazıyla mühürlendi. Sol diafragma krusu açıldıktan sonra sağ mediale geçildi, gastrokolik ligamanın kalan kısmı hepatik fleksura hizasına kadar transvers mezokolondan ayrıldı, avasküler plandan mide posterioruna inilerek sağ gastroeiploik arter ve ven bulundu bu vaskülerler çıkış noktalarından bağlandı. Pylordan 2 cm distale inilerek pylor etrafın serbestlendi ve düz metalik zımba yardımı ile distal mide disseksiyonu tamamlandı. Disseksiyon planına sağdan devam edilerek küçük omentum karaciğere en yakın plandan disseke edildi ve sağ gastrik arter bağlandı. Çölyak kök ortaya konulduktan sonra birleşik hepatik arter üzerindeki lenf nodları disseke edildi, ardından splenik arter üzerindeki lenf nodları disseke edilerek materyale dahil edildi. Sol gastrik arter kökünden bağlanarak lenf nodları ile birlikte materyale dahil edildi. Mide sola deviye edilerek sağ diafragma krusu açıldı. Vagus sinirinin ön ve arka dalları bulunarak termal mühürleme aleti ile disseke edildikten sonra künt disseksiyon ile hiatus üzerindeki özefagus yaklaşık 7-10cm lik bir segmentte disseke edildi. Düz sütür koyucu ile özefagustan polyprolene sütür materyali geçirilerek özofagus bistüri ile düz bir biçimde disseke edildi. Özofageal kısma 25 numara yuvarlak zımbanın aparatı takıldı ve polyprolene sütür materyali ile bağlandı. Tüm olgularda incebarsak 50-60. cm.lerden Roux-en-Y özofagojejunostomi ile rekonstrüksiyon yapıldı. Proksimal anastomoz hattının etrafına temiz gazlı bezler yerleştirilerek hastaya takılan nazogastrik sondadan 25cc ye 125 cc sulandırılmış metilen mavisi verilerek anastomoz kaçak testi yapıldı. Y bacağı yan-yan enteroenterostomi olacak şekilde mukoza polyglactin emilen sütür kilitli devamlı, seroza polyprolene emilmeyen sütürü ile devamlı suture edilerek rezeksiyon ve rekonstrüksiyon tamamlandı. Her vakaya sol ve sağ pararektal alanlardan birer adet sağda diafragma krusuna solda dalak arkasına gidecek şekilde kauçuk pezzet dren yerleştirildi. Gerekli vakalarda cerrahi modaliteye pankreatektomi, splenektomi ve frenolaparotomi eklendi. Batın kas fasyaları polidiaksonon sütür ile devamlı cilt polyprolene sütür ile tek tek kapatıldı.

4.3 Verilerin İstatistiksel Analiz Yöntemleri

Verilerin analizi IBM SPSS 25.0 (Armonk, NY: IBM Corp.) ve MedCalc 15.8 (MedCalc Software Ltd, Acaciaaan Ostend Belgium) istatistik paket programları kullanılarak yapıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (frekans, yüzde, ortalama, standart sapma, medyan,min-max, IQR) yanı sıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare (χ^2) testi kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnow ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Araştırmada, normal dağılım gösteren niceliksel verilerin gruplar arası karşılaştırmalarında Independent Samples t testi (bağımsız gruplarda t testi), normal dağılım göstermeyen verilerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sağ kalımın tek değişkenli analizlerle incelenmesi Log Rank testi ile yapıldı. Çok değişkenli analizde, önceki analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak sağkalımı öngörmedeki bağımsız etkenler geriye doğru adım adım (Backward Stepwise) seçim yöntemi ile Cox Regresyon analizi kullanılarak incelendi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $\alpha=0,05$ olarak kabul edildi.

Power analizi : Power analizi G*Power 3.1.9.7 (Franz Faul, Universitat Kiel, Germany) istatistik paket programı ile yapılmış olup; $n_1=98$, $n_2=88$, $\alpha=0,05$, Effect Size (d) = 0,5 olmak üzere; power = %92 olarak bulunmuştur.

4.4 Bulgular

Araştırmaya katılan olguların özelliklerine bakıldığında; 114(%61.3) erkek, 72(%38.7) kadın hasta. Ortalama yaş 61(min:28, max:88) idi. Tümör ortalama çapı 4.8cm (min: 0.5cm, max: 13cm). Değerlendirilen lenf nodu ortalama sayısı 28.2 (min: 4, max: 80) idi. Çıkarılan özofageal segment ortalama uzunluğu 8.4cm (min: 5, max: 15) idi. Proksimal cerrahi sınır ortalama uzunluğu 2.5cm (min: 0, max:6) idi. Distal cerrahi sınır ortalama uzunluğu 9,5cm (min: 1cm, max:16cm) idi. Takip süresi ortalama süresi 26.3 ay.

Cerrahi tekniğe bakıldığında 151 (%81.2) hastaya extended total gastrektomi (ETG) (Total gastrektomi+Distal özofajektomi), 22 (%11.8) hastaya ETG+Splenektomi,

8 (%4.3) hastaya ETG+Frenolaparotomi, 3 (%1.6) hastaya rutin total gastrektomi, 2 (%1.1) hastaya ETG+Splenektomi+Subtotal pankreatektomi yapıldı. Lenfadenektomi tipine bakıldığında 110 (%59.1) hastaya D2 disseksiyon, 57 (%30.6) hastaya D1 disseksiyon ve 19 (%10.2) hastaya palyatif (D0) disseksiyon yapıldı. Hastaların 124 (%66.7)'si neoadjuvan kemoradyoterapi veya kemoterapi almamışken hastaların 178 (%95.7)'i adjuvan terapi aldı. Hastaların tümör lokalizasyonu değerlendirildiğinde 82 (%44.1)'i Siewert Tip 2, 104 (%55.9)'ü Siewert Tip 3 olarak değerlendirildi. Hastaların nihai patolojilerinin Lauren sınıflandırmasına göre değerlendirilmesi sonucunda 149 (%80.1)'unun intestinal tip, 37 (%19.9)'sinin diffüz tip olduğu görüldü. Nihai patolojilerin histopatolojik diferansiasyona göre değerlendirilmesine bakıldığında; 31 (%16.6) az diferansiye, 143 (%76.9) orta derece, 12 (%6.5) iyi diferansiye olduğu görüldü. Hastaların 127 (%68.3)'sinde lenfovasküler invazyon vardı. Çalışmaya alınan olguların TNM sınıflamasına göre ayırımına bakıldığında; 17 olgu T1 (%9.1), 14 olgu T2 (%7.5), 101 olgu T3 (%54.3), 54 olgu T4 (%29), 56 olgu N0 (%30.1), 41 olgu N1 (%22), 40 olgu N2 (%21.5), 49 olgu N3 (%26,4) olarak bulundu. Splenektomi yapılan 24 olgu (%12.9) saptanmıştır.

Olguların 6'sında proksimal cerrahi sınır pozitif gelmesine rağmen hastaların ameliyat sonrası (4 hastanın 1 ay içerisinde yapılan endoskopilerinde 2 hastanın da adjuvan tedavi sonrası 6. ayda) yapılan endoskopilerinde anastomoz hattında malignite düşündürür bulguya rastlanmamıştır. Lokorejyonel nüks olarak anastomoz hattında nüks; ameliyat sonrası bilgisayarlı tomografi ve PET/BT ile takip edilen ve şüpheli radyolojik bulguları olan hastalarda yapılan üst GİS endoskopilerinde bir hastada görülmüştür. Lokorejyonel nüks olarak kabul edilen diğer hastalar rezeksiyon loju ve rejyonel lenf nodu alanlarında radyolojik görüntülemeler sonucunda rekürrens olarak değerlendirilen hastalardır.

Tablo:13 Araştırmaya Katılanların Özellikleri

		Ort. $\pm$ SS	Medyan (Min-Max)
Yaş (yıl)		61,0 $\pm$ 10,5	60,5 (28,0 – 88,0)
Tümör En Geniş Çap		4,8 $\pm$ 2,7	4,5 (0,5 – 13,0)
Tümör Hacim		37,5 $\pm$ 60,6	18,0 (0,1 – 363,0)
Pozitif Lenf Nodu		5,4 $\pm$ 8,1	3,0 (0,0 – 48,0)
Değerlendirilen Lenf Nodu		28,2 $\pm$ 13,4	26,0 (4,0 – 80,0)
Çıkarılan Özofageal Segment		8,4 $\pm$ 1,5	8,0 (5,0 – 15,0)
PCS		2,5 $\pm$ 1,0	2,5 (0,0 – 6,0)
DCS		9,5 $\pm$ 3,0	9,8 (1,0 – 16,0)
Nüks Tarihi (Ay)		13,9 $\pm$ 15,4	9,0 (0,0 – 57,0)
Mortalite Süre (Ay)		18,2 $\pm$ 14,0	14,0 (2,0 – 79,0)
Takip Süresi (Ay)		26,3 $\pm$ 22,8	17,5 (1,0 – 115,0)
		n	%
Cinsiyet	Erkek	114	61,3
	Kadın	72	38,7
Gastrektomi Tipi	Extended Total Gastrektomi (ETG)	151	81,2
	ETG + Splenektomi	22	11,8
	ETG + Frenolaparotomi	8	4,3
	Total Gastrektomi	3	1,6
	ETG + Splenektomi + Pankreatektomi	2	1,1
Lenfadenektomi	d2	110	59,1
	d1	57	30,6
	Palyatif	19	10,2
Neo Durumu	Almış	59	31,7
	Almamış	124	66,7
	Bilinmiyor	3	1,6
Adjuvan Durumu	Almış	178	95,7
	Almamış	4	2,2
	Bilinmiyor	3	1,6
	Almakta Olan	1	0,5

Tablo:13 Araştırmaya Katılanların Özellikleri (Devamı)

		n	%
Tümör Lokalizasyonu	Siewert 2	82	44,1
	Siewert 3	104	55,9
Lauren Sınıflaması	İntestinal	149	80,1
	Diffüz	37	19,9
Histolojik Tip	Adeno CA	186	100,0
Diferensiasyon	Az Diferansiye	30	16,1
	Orta Derecede Diferansiye	143	76,9
	İyi Diferansiye	12	6,5
	Kötü Diferansiye	1	0,5
Lenfovasküler İnvazyon	Yok	59	31,7
	Var	127	68,3
Nöral İnvazyonu	Yok	59	31,7
	Var	127	68,3
Patolojik T Stage	1	1	0,5
	1a	5	2,7
	1b	11	5,9
	2	14	7,5
	3	100	53,8
	3a	1	0,5
	4	9	4,8
	4a	42	22,6
	4b	3	1,6
Patolojik N Stage	0	56	30,1
	1	41	22,0
	2	40	21,5
	3	4	2,2
	3a	35	18,8
	3b	10	5,4
Patolojik M Stage	1	1	0,5
	x	185	99,5

Tablo: 13 Araştırmaya Katılanların Özellikleri (Devam)

		n	%
Splenektomi	Yok	162	87,1
	Var	24	12,9
Nüks	Yok	135	72,6
	Var	51	27,4
Nüks Alanı	Lokorejyonel	21	11,3
	Uzak Met.	21	11,3
	Lokorejyonel + Uzak Met.	5	2,7
Mortalite	Yok	98	52,7
	Var	88	47,3
Neo Yanıt Skoru	0	6	3,0
	1	1	0,5
	2	12	6,5
	3	35	18,8

Nükse göre karşılaştırmalarda; Lenfadenektomi, Tümör En Geniş Çap, Tümör Hacim, Lauren Sınıflaması, Lenfovasküler İnvazyon, Patolojik T Stage, Patolojik N Stage, Pozitif Lenf Nodu, Splenektomi, Nüks Tarihi ve Mortalite değerleri yönünden Nüks durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ($p<0,05$) bulunmuştur.

Lenfadenektomi de, nüks olmayanlarda D2 oranının daha yüksek olduğu bulunurken, nüks olanlarda D1 ve palyatif oranlarının daha yüksek olduğu, tümör en geniş çap ve hacim değerlerinde nüks olanlarının değerinin daha yüksek olduğu, Lauren Sınıflamasında nüks olmayanlarda intestinal tip oranı daha yüksek iken nüks olanlarda diffüz tip oranının daha yüksek olduğu, Patolojik T ve N Stage de nüks olanlarda skor değerlerinin daha yüksek olduğu, Pozitif Lenf Nodunda nüks olanların değerlerinin daha yüksek olduğu, Splenektomi yapılanlarda nüks oranlarının daha yüksek olduğu, Mortalite de nüks olanlarda mortalite oranlarının daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Diğer değişkenler yönünden nüks durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p>0,05$) bulunmuştur.

Tablo:14 Nüks'e Göre Karşılaştırmalar

		Nüks		P
		Yok (n=135)	Var (n=51)	
Cinsiyet	Erkek	82 (%60,7)	32 (%62,7)	0,935 ^a
	Kadın	53 (%39,3)	19 (%37,3)	
Yaş (yıl)		60,7 ± 11,0	61,6 ± 8,9	0,608 ^b
Gastrektomi Tipi	Extended Total Gastrektomi(ETG)	115 (%81,0)	36 (%70,6)	0,066 ^a
	Total Gastrektomi	2 (%1,4)	1 (%2,0)	
	ETG +Frenolaparotomi	6 (%4,2)	2 (%3,9)	
	ETG +Splenektomi	12 (%8,5)	10 (%19,6)	
	ETG +Splenektomi+Pankrea tektomi	0--	2 (%3,9)	
Lenfadenektomi	d2	88 (%65,2)	22 (%43,1)	0,014 ^a
	d1	37 (%27,4)	20 (%39,2)	
	Palyatif	10 (%7,4)	9 (%17,6)	
Neo Durumu	Almış	42 (%31,1)	17 (%33,3)	0,927 ^a
	Almamış	91 (%67,4)	33 (%64,7)	
	Bilinmiyor	2 (%1,5)	1 (%2,0)	
Neo Yanıt Skoru	0	1 (%0,7)	0--	0,715 ^a
	1	1 (%0,7)	0--	
	2	10 (%7,4)	2 (%3,9)	
	3	25 (%18,5)	10 (%19,6)	
Adjuvan Durumu	Almış	129 (%95,6)	49 (%96,1)	0,469 ^a
	Almamış	2 (%1,5)	2 (%3,9)	
	Bilinmiyor	3 (%2,2)	0--	
	Almakta Olan	1 (%0,7)	0--	
Tümör En Geniş Çap		4,0 (2,8 – 6,0)	5,0 (4,0 – 8,0)	0,000 ^c
Tümör Hacim		15,0 (4,0 – 30,0)	25,0 (11,3–90,0)	0,000 ^c
Tümör Lokalizasyonu	Siewert 2	62 (%45,9)	20 (%39,2)	0,511 ^a
	Siewert 3	73 (%54,1)	31 (%60,8)	

a:Chi-Square Test (n / %),

b: Independent Samples t Test (Mean ± SD),

c: Mann-Whitney U Test (Median / IQR)

Tablo 14: Nüks'e Göre Karşılaştırmalar (Devam)

		Nüks		P
		Yok (n=135)	Var (n=51)	
Lauren Sınıflaması	İntestinal	114 (%84,4)	35 (%68,6)	0,027^a
	Diffüz	21 (%15,6)	16 (%31,4)	
Diferensiasyon	Az Diferansiye	18 (%13,3)	12 (%23,5)	0,128 ^a
	Orta Derecede Diferansiye	108 (%80,0)	35 (%68,6)	
	İyi Diferansiye	9 (%6,7)	3 (%5,9)	
	Kötü Diferansiye	0--	1 (%2,0)	
Lenfovasküler İnvazyon	Yok	50 (%37,0)	9 (%17,6)	0,018^a
	Var	85 (%63,0)	42 (%82,4)	
Nöral İnvazyonu	Yok	48 (%35,6)	11 (%21,6)	0,099 ^a
	Var	87 (%64,4)	40 (%78,4)	
Patolojik T Stage*	1	1 (%0,7)	0--	0,021^a
	1a	4 (%3,0)	1 (%2,0)	
	1b	9 (%6,7)	2 (%3,9)	
	2	14 (%10,4)	0--	
	3	77 (%57,0)	23 (%45,1)	
	3a	0--	1 (%2,0)	
	4	6 (%4,4)	3 (%5,9)	
	4a	24 (%17,8)	18 (%35,3)	
	4b	0--	3 (%5,9)	
Patolojik N Stage*	0	48 (%35,6)	8 (%15,7)	0,000^a
	1	32 (%23,7)	9 (%17,6)	
	2	32 (%23,7)	8 (%15,7)	
	3	3 (%2,2)	1 (%2,0)	
	3a	15 (%11,1)	20 (%39,2)	
	3b	5 (%3,7)	5 (%9,8)	
Patolojik M Stage	1	0--	1 (%2,0)	0,274 ^a
	x	135 (%100,0)	50 (%98,0)	

a:Chi-Square Test (n / %), *: Karşılaştırmada satır birleştirmesi yapılmıştır (rakamlara göre)

Tablo 14: Nüks'e Göre Karşılaştırmalar (Devam)

		Nüks		P
		Yok (n=135)	Var (n=51)	
Pozitif Lenf Nodu		2,0 (0,0 – 5,0)	7,0 (2,0 – 12,0)	0,000^a
Değerlendirilen Lenf Nodu		28,0 (19,0 – 36,0)	21,0 (15,0 – 34,0)	0,063 ^a
Çıkarılan Özofageal Segment		8,0 (8,0 – 9,5)	8,0 (7,0 – 10,0)	0,249 ^a
PCS		2,5 (2,0 – 3,0)	2,2 (2,0 – 3,0)	0,081 ^a
DCS		9,0 (8,0 – 12,0)	10,0 (7,0 – 12,0)	0,581 ^a
Splenektomi	Yok	123 (%91,1)	39 (%76,5)	0,016^b
	Var	12 (%8,9)	12 (%23,5)	
Mortalite	Yok	87 (%64,4)	11 (%21,6)	0,000^b
	Var	48 (%35,6)	40 (%78,4)	

a: Mann-Whitney U Test (Median / IQR),

b: Chi-Square Test (n / %)

Nüks üzerine etkisi olan değerler araştırılırken ortalama mikroskopik proksimal cerrahi sınırın (ort.:2.5 cm) nüks üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi olmadığı görülmüştür.

Mortaliteye göre karşılaştırmalarda; Lenfadenektomi, Tümör En Geniş Çap, Tümör Hacim, Tümör Lokalizasyonu, Lenfovasküler İnvazyon, Nöral İnvazyon, Patolojik T Stage, Patolojik N Stage, Pozitif Lenf Nodu, Değerlendirilen Lenf Nodu, Çıkarılan Özofageal Segment, Nüks ve takip süresi değerleri yönünden Mortalite durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ($p<0,05$) bulunmuştur.

Lenfadenektomi de, sağ olanlarda D2 disseksiyon oranının daha yüksek olduğu bulunurken, exitus olanlarda D1 disseksiyon ve palyatif oranlarının daha yüksek olduğu, tümör en geniş çap ve hacim değerlerinde exitus olanlarının değerinin daha yüksek olduğu, Lenfovasküler ve Nöral İnvazyon da exitus olanlarda invazyon oranlarının daha yüksek olduğu, Patolojik T ve N Stage de exitus olanlarda skor değerlerinin daha yüksek olduğu, Pozitif Lenf Nodunda exitus olanların değerlerinin daha yüksek olduğu, Değerlendirilen Lenf Nodun da sağ olanların değerlerinin daha yüksek olduğu, Çıkarılan Özofageal Segment de sağ olanların değerlerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Diğer değişkenler yönünden mortalite durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p>0,05$) bulunmuştur.

Tablo: 15 Mortaliteye Göre Karşılaştırmalar

		Mortalite		P
		Yok (n=98)	Var (n=88)	
Cinsiyet	Erkek	57 (%58,2)	57 (%64,8)	0,356 ^a
	Kadın	41 (%41,8)	31 (%35,2)	
Yaş (yıl)		61,5 ± 10,4	60,4 ± 10,6	0,463 ^b
Gastrektomi Tipi	Extended Gastrektomi (ETG)	86 (%87,8)	65 (%73,9)	0,143 ^a
	Total Gastrektomi	1 (%1,0)	2 (%2,3)	
	ETG+Frenolaparotomi	3 (%3,1)	5 (%5,7)	
	ETG+Splenektomi	8 (%8,2)	14 (%15,9)	
	ETG+Splenektomi+Pankre atektomi	0--	2 (%2,3)	
Lenfadenektomi	D2	67 (%68,4)	43 (%48,9)	0,004 ^a
	D1	27 (%27,6)	30 (%34,1)	
	Palyatif	4 (%4,1)	15 (%17,0)	
Neo Durumu	Almış	34 (%34,7)	25 (%28,4)	0,557 ^a
	Almamış	62 (%63,3)	62 (%70,5)	
	Bilinmiyor	2 (%2,0)	1 (%1,1)	
Neo Yanıt Skoru	0	6(%6,0)	0--	0,216 ^a
	1	1 (%1,0)	0--	
	2	10 (%10,2)	2 (%2,3)	
	3	19 (%19,4)	16 (%18,2)	
Adjuvan Durumu	Almış	94 (%95,9)	84 (%95,5)	0,500 ^a
	Almamış	1 (%1,0)	3 (%3,4)	
	Bilinmiyor	2 (%2,0)	1 (%1,1)	
	Almakta Olan	1 (%1,0)	0--	
Tümör En Geniş Çap		4,0 (2,0 – 5,6)	5,0 (3,6 – 6,0)	0,001 ^c
Tümör Hacim		14,1 (4,0 – 29,4)	23,3 (8,1 – 49,5)	0,001 ^c
Tümör Lokalizasyonu	Siewert 2	51 (%52,0)	31 (%35,2)	0,021 ^a
	Siewert 3	47 (%48,0)	57 (%64,8)	

a:Chi-Square Test (n / %),

b: Independent Samples t Test (Mean ± SD),

c: Mann-Whitney U Test (Median / IQR)

Tablo: 15 Mortaliteye Göre Karşılaştırmalar (Devam)

		Mortalite		P
		Yok (n=98)	Var (n=88)	
Lauren Sınıflaması	İntestinal	84 (%85,7)	65 (%73,9)	0,066 ^a
	Diffüz	14 (%14,3)	23 (%26,1)	
Diferensiasyon	Az Diferansiye	15 (%15,3)	15 (%17,0)	0,577 ^a
	Orta Diferansiye	74 (%75,5)	69 (%78,4)	
	İyi Diferansiye	8 (%8,2)	4 (%4,5)	
	Kötü Diferansiye	1 (%1,0)	0--	
Lenfovasküler İnvazyon	Yok	45 (%45,9)	14 (%15,9)	0,000 ^a
	Var	53 (%54,1)	74 (%84,1)	
Nöral İnvazyon	Yok	42 (%42,9)	17 (%19,3)	0,001 ^a
	Var	56 (%57,1)	71 (%80,7)	
Patolojik T Stage	1	1 (%1,0)	0--	0,010 ^a
	1a	5 (%5,1)	0--	
	1b	8 (%8,2)	3 (%3,4)	
	2	9 (%9,2)	5 (%5,7)	
	3	57 (%58,2)	43 (%48,9)	
	3a	0--	1 (%1,1)	
	4	5 (%5,1)	4 (%4,5)	
	4a	12 (%12,2)	30 (%34,1)	
	4b	1 (%1,0)	2 (%2,3)	
Patolojik N Stage	0	43 (%43,9)	13 (%14,8)	0,000 ^a
	1	19 (%19,4)	22 (%25,0)	
	2	23 (%23,5)	17 (%19,3)	
	3	2 (%2,0)	2 (%2,3)	
	3a	6 (%6,1)	29 (%33,0)	
	3b	5 (%5,1)	5 (%5,7)	
Patolojik M Stage	1	1 (%1,0)	0--	1,000 ^a
	x	97 (%99,0)	88 (%100,0)	

a:Chi-Square Test (n / %)

Tablo: 15 Mortaliteye Göre Karşılaştırmalar (Devam)

		Mortalite		P
		Yok (n=98)	Var (n=88)	
Pozitif Lenf Nodu		1,0 (0,0 – 4,0)	5,5 (2,0 – 9,8)	0,000^a
Değerlendirilen Lenf Nodu		29,5 (20,5 – 36,0)	21,0 (15,3 – 34,0)	0,008^a
Çıkarılan Özofageal Segment		8,3 (8,0 – 10,0)	8,0 (7,0 – 9,0)	0,016^a
PCS		2,5 (2,0 – 3,0)	2,5 (2,0 – 3,0)	0,804 ^a
DCS		9,8 (8,0 – 12,0)	9,5 (7,1 – 12,0)	0,948 ^a
Splenektomi	Yok	90 (%91,8)	72 (%81,8)	0,069 ^b
	Var	8 (%8,2)	16 (%18,2)	
Nüks	Yok	87 (%88,8)	48 (%54,5)	0,000^b
	Var	11 (%11,2)	40 (%45,5)	
Nüks Alanı	Lokorejyonel	5 (%5,1)	16 (%18,2)	0,734 ^b
	Uzak Met.	3 (%3,1)	18 (%20,5)	
	Lokorejyonel + Uzak Met.	1 (%1,0)	4 (%4,5)	
Takip Süresi (Ay)		26,5 (12,0 – 50,3)	14,0 (9,0 – 22,0)	0,000^a

a: Mann-Whitney U Test (Median / IQR),

b: Chi-Square Test (n / %)

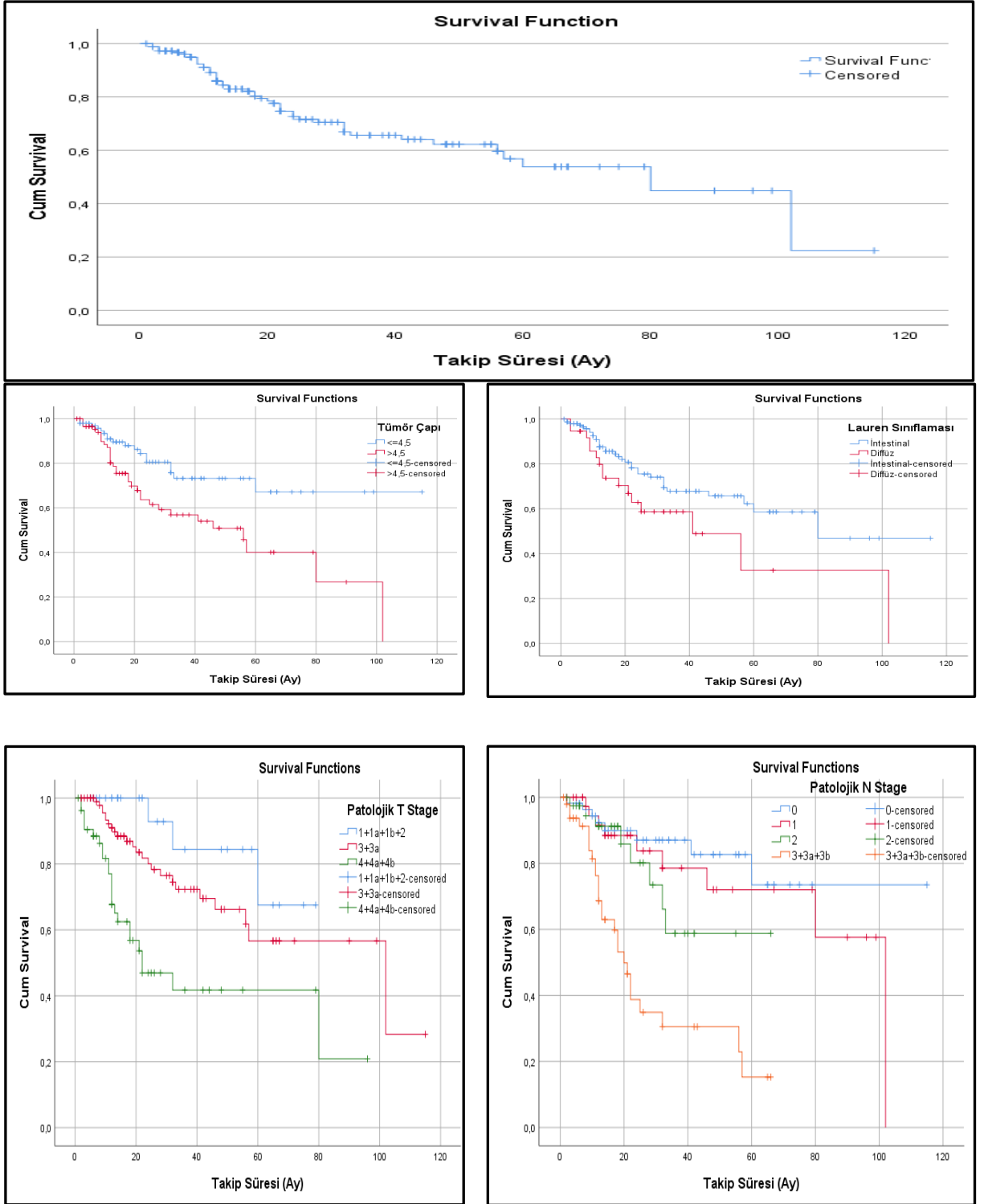
Tablo: 16 Nüksü Etkileyen Değişkenlerin Tek Değişkenli Analizi

		n	Nüks	Non-Nüks	%	P*	Ort. ± SH	%95 GA
Lenfadenektomi	D2	110	22	88	80,0		71,0 ± 6,2	58,8 - 83,1
	D1	57	20	37	64,9	0,045	69,3 ± 7,7	54,2 - 84,5
	Palyatif	19	9	10	52,6		45,2±10,3	25,0 - 65,4
Tümör Çapı	≤4,5	98	18	80	81,6	0,003	86,0 ± 6,2	73,9 - 98,2
	>4,5	88	33	55	62,5		53,4 ± 5,9	41,7 - 65,0
Lauren Sınıflaması	İntestinal	149	35	114	76,5	0,047	74,3 ± 6,1	62,4 - 86,3
	Diffüz	37	16	21	56,8		52,1 ± 9,7	33,0 - 71,1
Lenfovasküler İnvazyon	Yok	59	9	50	84,7	0,007	65,7 ± 4,0	57,9 - 73,5
	Var	127	42	85	66,9		60,4 ± 5,8	49,0 - 71,7
Patolojik T Stage	1+2	31	3	28	90,3		67,9 ± 5,6	57,0 - 78,8
	3	101	24	77	76,2	0,000	74,8 ± 6,4	62,1 - 87,4
	4	54	24	30	55,6		44,8 ± 6,7	31,7 - 57,9
Patolojik Stage	N 0	56	8	48	85,7		93,5 ± 7,2	79,3-107,7
	1	41	9	32	78,0	0,000	77,3 ± 7,8	62,1 - 92,6
	2	40	8	32	80,0		48,4 ± 5,0	38,5 - 58,3
	3	49	26	23	46,9		29,3 ± 4,0	21,6 - 37,1
Pozitif Nodu	Lenf ≤3	107	21	86	80,4	0,000	79,8 ± 6,4	67,2 - 92,3
	>3	79	30	49	62,0		47,8 ± 6,3	35,5 - 60,0
Splenektomi	Yok	162	39	123	75,9	0,000	73,2 ± 5,5	62,3 - 84,0
	Var	24	12	12	50,0		30,8 ± 5,8	19,5 - 42,1

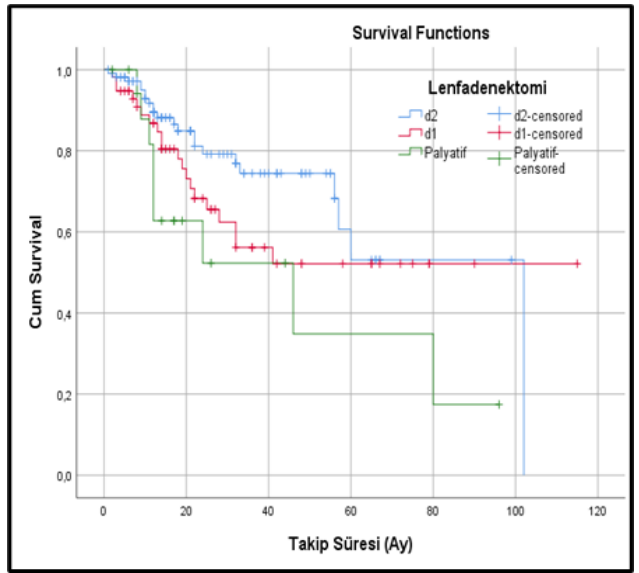
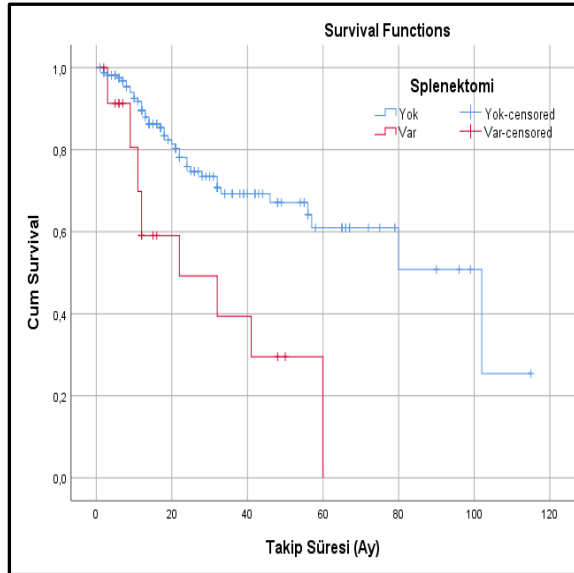
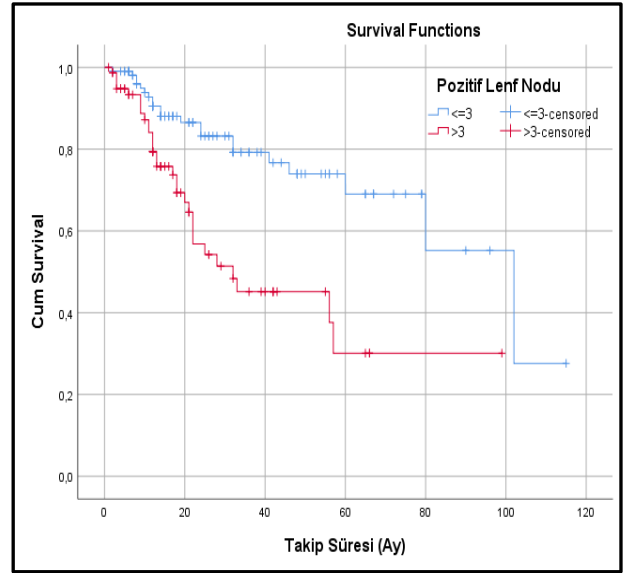
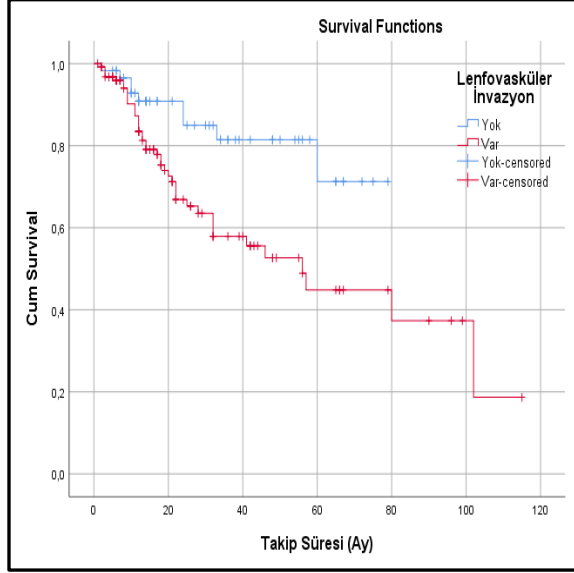
*: Log Rank Test

Nükse göre yapılan karşılaştırmalarda, nüks durumları arasında fark bulunan değişkenlerin tekli analizinde; tüm değişkenler yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ($p<0,05$) bulunmuştur.

Şekil: 6 Genel Sağkalımı Etkileyen Değişkenlerin Tek Değişkenli Analizi



Şekil: 7 Genel Sağkalımı Etkileyen Değişkenlerin Tek Değişkenli Analizi



Tablo: 17 Nüksü Etkileyen Prognostik Faktörlerin Çok Değişkenli Analizi

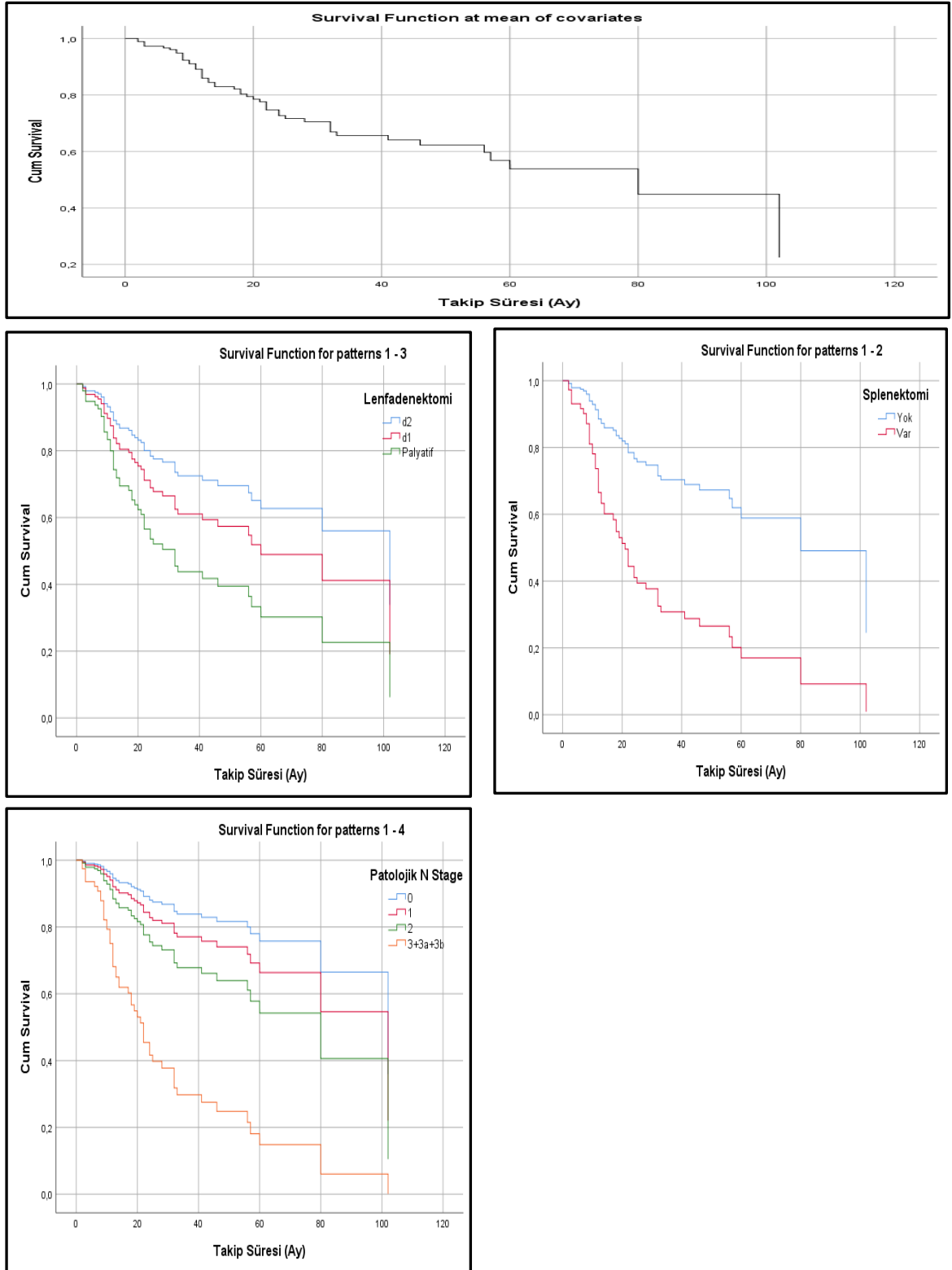
		HR	%95 GA	P*
Lenfadenektomi	D2			0,039
	D1	1,55	0,825 - 2,917	0,173
	Palyatif	2,99	1,244 - 7,202	0,014
Patolojik N Stage	0			0,000
	1	1,19	0,414 - 3,397	0,751
	2	2,18	0,754 - 6,323	0,150
	3	5,60	2,217 - 14,145	0,000
Splenektomi		2,74	1,324 - 5,688	0,007

*: Cox Regression (Omnibus Test $p < 0,001$)

Tek değişkenli analizler sonucunda nüks yönünden fark bulunan değişkenler (Lenfadenektomi, Tümör Çapı, Lauren Sınıflaması, Lenfovasküler İnvazyon, Patolojik T Stage, Patolojik N Stage, Pozitif Lenf Nodu, Splenektomi), geriye adım adım (Backward Stepwise) yöntemiyle Cox regresyon modeline dahil edilmiş, ilk dört adımda anlamsız bulunan değişkenler (Tümör Çapı, Lauren Sınıflaması, Lenfovasküler İnvazyon, Patolojik T Stage, Pozitif Lenf Nodu) model dışı bırakılmış ve 5. adımda yukarıdaki modele ulaşılmıştır.

Buna göre; Lenfadenektomi’de D2 ye göre palyatif 2,99 kat, Patolojik N Stage de N 0’a göre N3 5,60 kat, Splenektomi olması 2,74 kat nüksü artırmaktadır.

Şekil: 8 Nüksü Etkileyen Prognostik Faktörlerin Çok Değişkenli Analizi



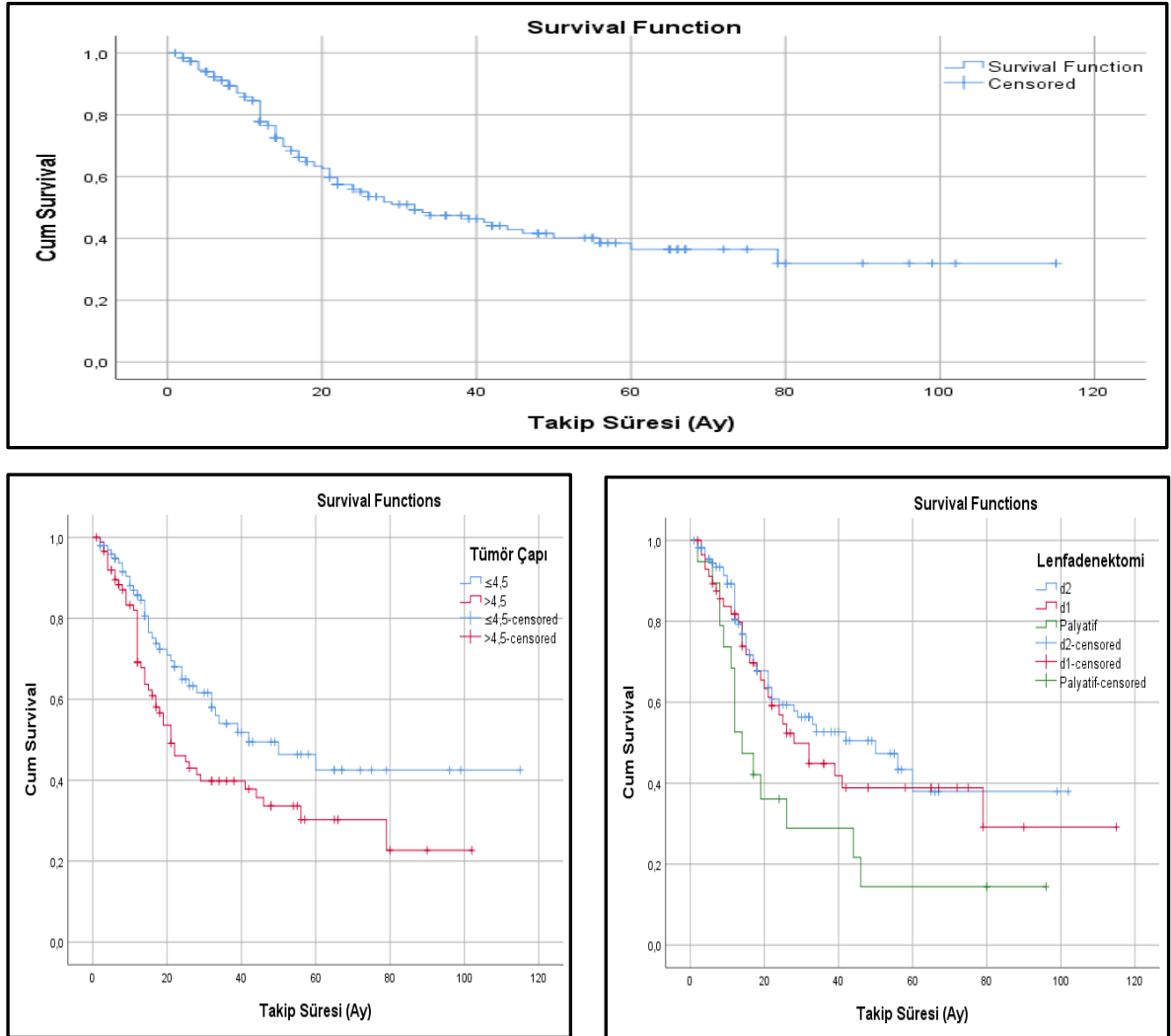
Tablo: 18 Genel Sağkalımı Etkileyen Değişkenlerin Tek Değişkenli Analizi

		n	Ex	Sağ	%	P*	Ort. ± SH	%95 GA
Lenfadenektomi	D2	110	43	67	60,9		54,3 ± 5,2	44,1 - 64,4
	D1	57	30	27	47,4	0,016	52,5 ± 7,1	38,6 - 66,5
	Palyatif	19	15	4	21,1		29,2 ± 7,4	14,8 - 43,7
Tümör Çapı	≤4,5	98	38	60	61,2	0,019	62,7 ± 6,1	50,8 - 74,6
	>4,5	88	50	38	43,2		42,1 ± 4,8	32,7 - 51,6
Tümör Lokalizasyonu	Siewert 2	82	31	51	62,2	0,096	64,2 ± 6,6	51,2 - 77,2
	Siewert 3	104	57	47	45,2		42,7 ± 4,1	34,7 - 50,8
Lenfovasküler İnvazyon	Yok	59	14	45	76,3	0,000	58,7 ± 4,4	50,0 - 67,4
	Var	127	74	53	41,7		44,0 ± 4,6	35,1 - 53,0
Nöral İnvazyonu	Yok	59	17	42	71,2	0,006	53,9 ± 4,7	44,7 - 63,1
	Var	127	71	56	44,1		48,0 ± 4,8	38,6 - 57,3
Patolojik T Stage	1+2	31	8	23	74,2		56,3 ± 6,2	44,0 - 68,5
	3	101	44	57	56,4	0,000	60,8 ± 5,6	49,8 - 71,9
	4	54	36	18	33,3		31,2 ± 5,2	21,1 - 41,3
Patolojik N Stage	0	56	13	43	76,8		80,7 ± 7,8	65,4 - 96,1
	1	41	22	19	46,3	0,000	51,9 ± 7,0	38,2 - 65,7
	2	40	17	23	57,5		35,2 ± 4,6	26,3 - 44,2
	3	49	36	13	26,5		22,6 ± 3,1	16,5 - 28,7
Pozitif Lenf Nodu	≤3	107	35	72	67,3	0,000	69,3 ± 5,9	57,7 - 81,0
	>3	79	53	26	32,9		32,5 ± 4,3	24,0 - 40,9
Çıkarılan Özofageal Segment	≤8	105	56	49	46,7	0,048	41,3 ± 3,9	33,6 - 49,1
	>8	81	32	49	60,5		62,2 ± 6,5	49,4 - 75,0
Nüks	Yok	135	48	87	64,4	0,000	66,3 ± 5,6	55,4 - 77,2
	Var	51	40	11	21,6		26,6 ± 4,0	18,7 - 34,5

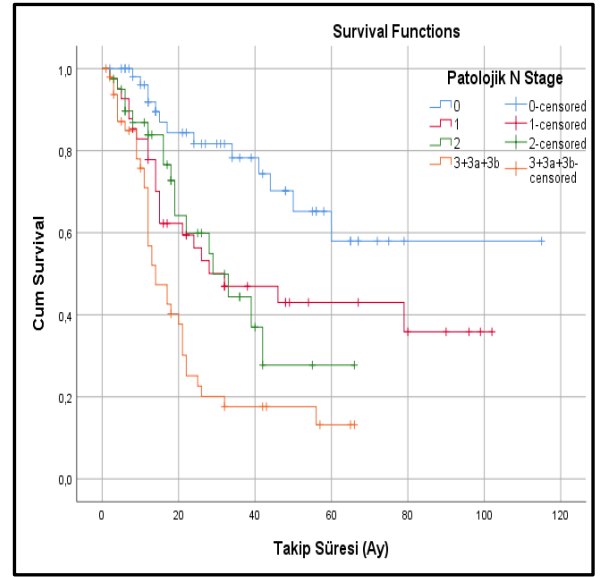
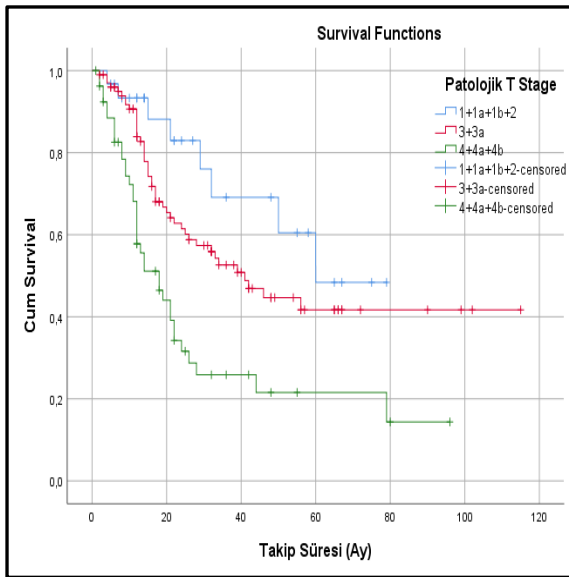
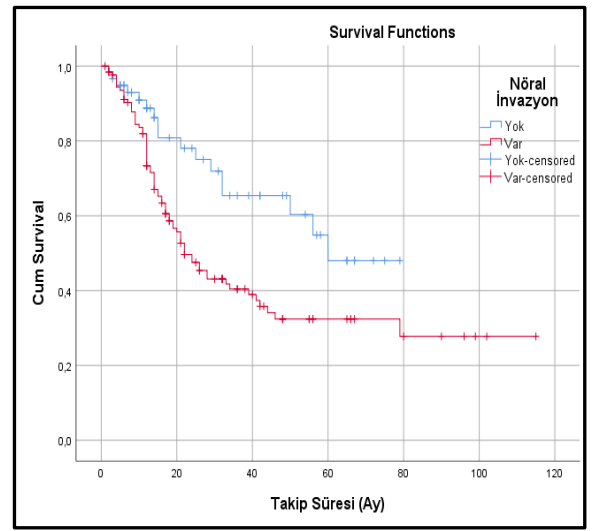
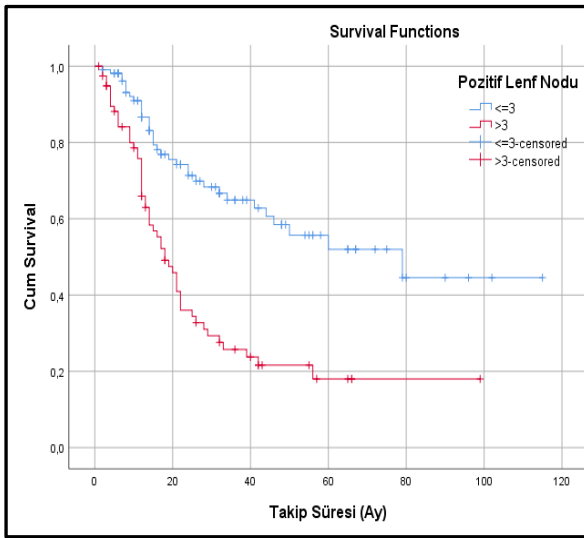
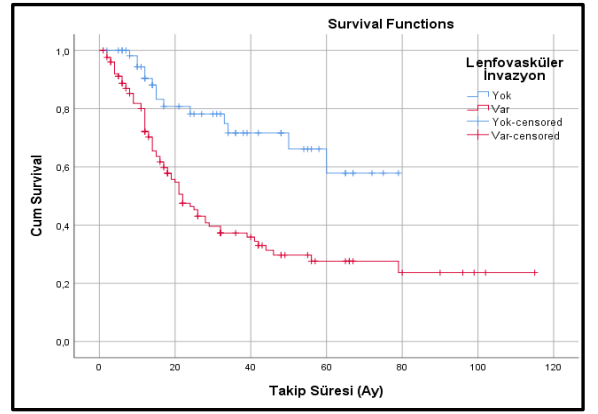
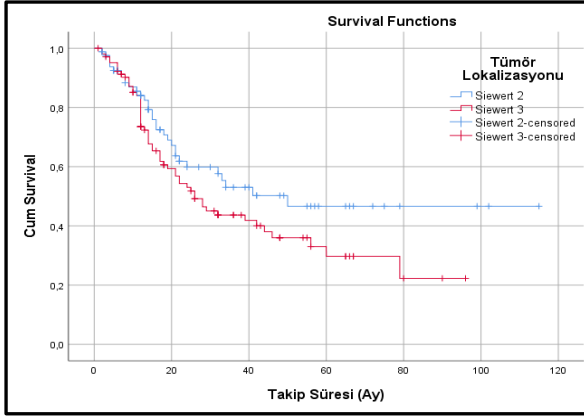
*: Log Rank Test

Mortaliteye göre yapılan karşılaştırmalarda gruplar arasında fark bulunan değişkenlerin tekli sağkalım analizinde; Tümör Lokalizasyonu alt grupları arasında sağkalım yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p>0,05$) bulunurken, diğer değişkenler yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ($p<0,05$) bulunmuştur.

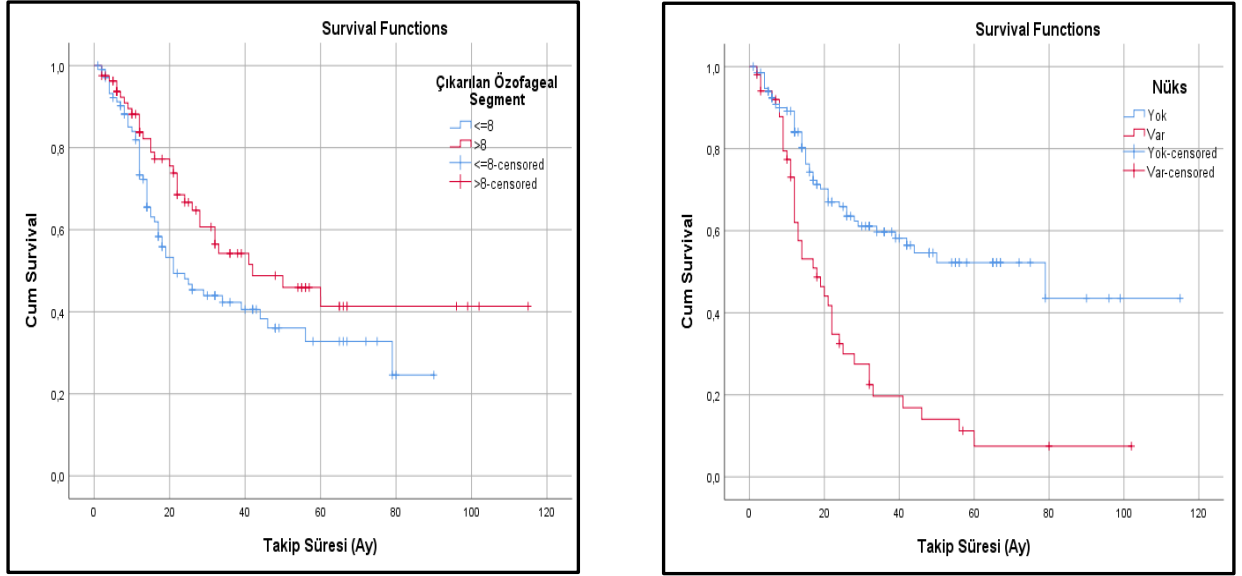
Şekil 9: Genel Sağkalımı Etkileyen Değişkenlerin Tek Değişkenli Analizi



Şekil 10: Genel Sağkalımı Etkileyen Değişkenlerin Tek Değişkenli Analizi



Şekil 11: Genel Sağkalımı Etkileyen Değişkenlerin Tek Değişkenli Analizi



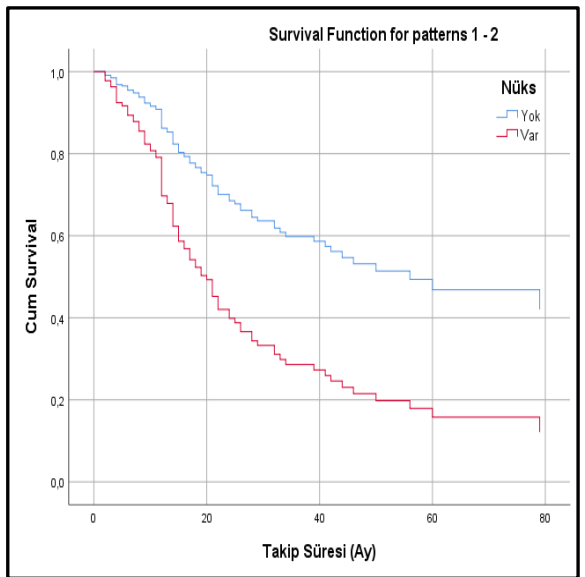
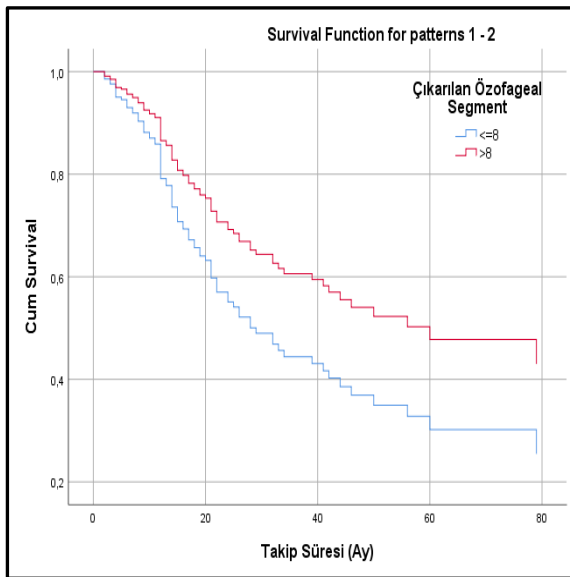
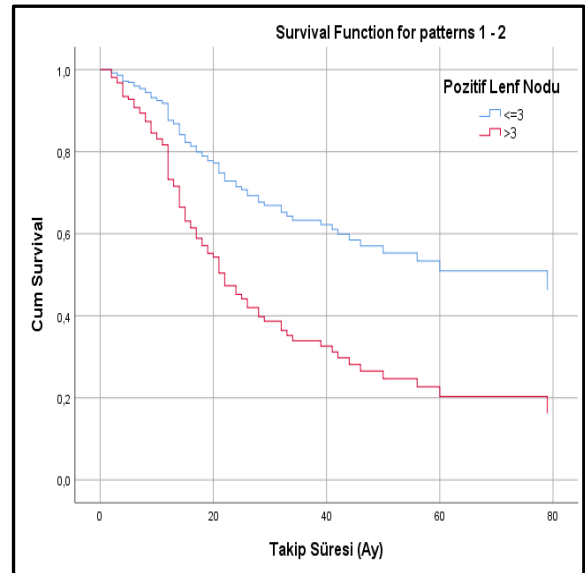
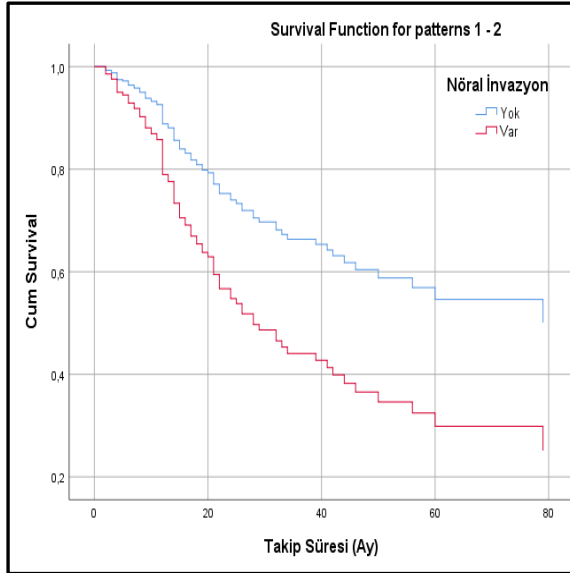
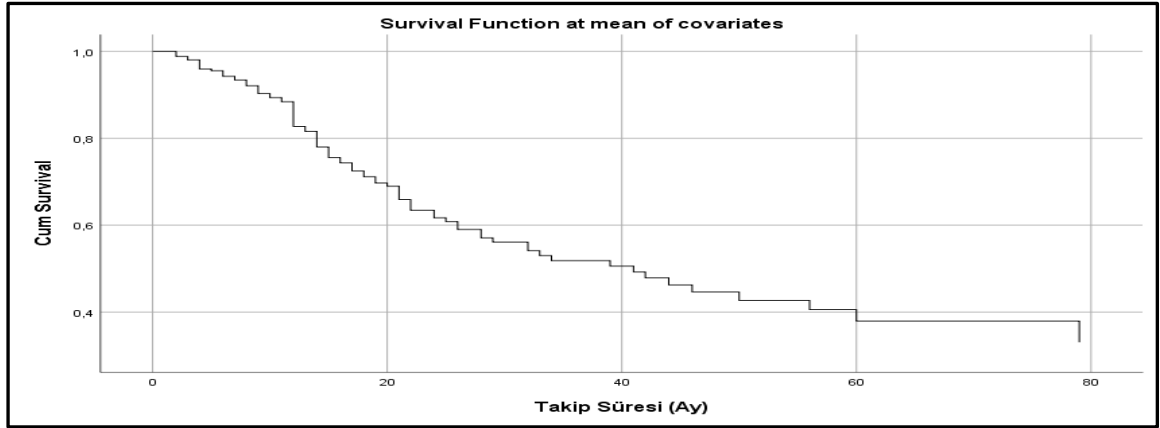
Tablo:19 Genel Sağkalımı Etkileyen Prognostik Faktörlerin Çok Değişkenli Analizi

	HR	%95 GA	P*
Nöral İnvazyon	2,00	1,169 - 3,412	0,011
Pozitif Lenf Nodu	2,36	1,521 - 3,670	0,000
Çıkarılan Özofageal Segment	0,62	0,397 - 0,959	0,032
Nüks	2,43	1,577 - 3,754	0,000

*: Cox Regression (Omnibus Test p<0,001)

Tek değişkenli analizler sonucunda sağkalım yönünden fark bulunan değişkenler (Lenfadenektomi, Tümör Çapı, Lenfovasküler İnvazyon, Nöral İnvazyon, Patolojik T Stage, Patolojik N Stage, Pozitif Lenf Nodu, Çıkarılan Özofageal Segment, Nüks), geriye adım adım (Backward Stepwise) yöntemiyle Cox regresyon modeline dahil edilmiş, ilk beş adımda anlamsız bulunan değişkenler (Lenfadenektomi, Tümör Çapı, Lenfovasküler İnvazyon, Patolojik T Stage, Patolojik N Stage) model dışı bırakılmış ve 6. adımda yukarıdaki modele ulaşılmıştır. Buna göre; Nöral İnvazyon olması 2 kat, Pozitif Lenf Nodu sayısının artması 2,36 kat, Çıkarılan Özofageal Segmentin artması 0,62 kat (koruyucu faktör), Nüks olması 2,43 kat mortaliteyi artırmaktadır.

Şekil 12: Genel Sağkalımı Etkileyen Prognostik Faktörlerin Çok Değişkenli Analizi



5. TARTIŞMA

Mide kanseri tüm dünyada görülen 5. en sık kanser olup kansere bağlı ölümlerde 3.sıradadır. Son 4 dekatta mide kanseri insidansında düşüş izlensede proksimal mide kanserleri ve gastroözofageal bileşke kanserleri insidansında artış görülmektedir. Bu artışın önümüzdeki on yıllarda devam etmesi beklenmektedir.

Mide kanseri belirtilerinin silik olması ve günlük yaşamda sık karşılaşılan semptomlar olması çoğu zaman başvuruda gecikmeye neden olmaktadır. Sonuç olarak tanı konduğunda çoğu vaka ileri evredir. Günümüzde üst gastrointestinal sistem endoskopisinin genel sağlık taramalarının bir parçası olarak uygulandığı ülkelerde, erken evre mide kanseri insidansının yüksek olduğu görülmüştür. Birçok kanser türünde olduğu gibi mide kanseri tedavisinde de nihai tedavi cerrahidir. Tümörün yerleşim yerine göre total gastrektomi, distal gastrektomi, proksimal gastrektomi gibi cerrahi yöntemler açık veya kapalı teknikler kullanılarak icra edilebilir. Hangi ameliyat tekniğinin hangi tümör lokalizasyonunda en ideal olduğunun belirlenmesi; cerrahi öncesi ve sonrası dönemde hastanın değerlendirilmesi, cerrahi komplikasyonlardan kaçınılacak en uygun cerrahi tekniğin kullanılması ve cerrahi sonrası yaşam süresi ve nüks oranlarının değerlendirilmesiyle bulunmalıdır.

Mide kanserlerinin %95'i adenokarsinomlar olup tipik olarak anatomik lokasyon (kardiya/ proksimal veya non-kardiya/ distal) ve histolojik tip olarak (diffüz veya intestinal) sınıflandırılır. Bunun yanında gastroözofagiya birleşke ve burdan kaynaklı tümörler anatomik ve cerrahi bir zorluk olarak karşımıza çıkmaktadır.

Gastroözofageal birleşkenin endoskopik, patolojik, fizyolojik ve histolojik kriterlerine göre ayrımı yapılmaktadır. En sık tanımlaması uygulamada en kolay olduğu için anatomik/endoskopik lokasyonudur ki bu tanımlamalar bile tartışmalıdır. Endoskopik olarak skuamokolumnar birleşke GÖB için bir mihenk noktası iken inflame dokuda net ayırt edilemeyebilir (75). Avrupa ve Amerika'da en yaygın anatomik tanımlama gastrik katlantıların en proksimalidir (76). Bu tanımlama da; mide katlantıları endoskopi esnasında hava ile şişirildiğinde yada proksimal midedeki bir kitle ile yada gastrik mukozal atrofide net belirlenemeyebilir. Japonyada GÖB alt özofageal lineer damarların bitimi olarak tanımlanmaktadır, endoskopik olarak tanımlananbildiği gibi patolojik olarak da uygun bir tanımlamadır ve tümörün ameliyat

öncesi sınıflamasına ve ameliyat sonrası lokalizasyonun net olarak tanımlanmasına ve GÖB ile ilişkisinin ortaya konmasına yardımcı olur.

Gastroözofageal birleşkenin tanımlanmasındaki tüm bu zorluklar klinisyenlerin bu bölge tümörlerini tanımlamasını da zorlaştırmıştır. Literatürde bu bölge tümörleri özofageal kanser, mide kanseri ve başlıca ayrı bir kanser türü olarak tanımlanmaktadır. 1980 den beri Siewert sınıflaması bu bölgenin tümörlerini sınıflamada bir standardizasyon olması amacıyla kullanılmaktadır (57). Bu sınıflandırmaya göre; Tip 1 : GÖB'nin 1-5 cm proksimali(distal özofagusun adenokarsinomları), Tip 2 : GÖB'nin 1 cm proksimali ve 2 cm distali(gerçek kardial tümörleri) , Tip 3: GÖB'nin 2-5 cm distali (subkardia mide adenokarsinomları) olarak tanımlanır. TNM sınıflamasının 7. Edisyonunda Siewert Tip 3 tümörler özofageal kanserler olarak sınıflanırken 8. Baskıda mide kanseri olarak tanımlanmıştır (56).

Siewert Tip 1 tümörlerin tedavisi tüm literatürde tartışmasız özofagus kanseri olarak tanımlandığından tedavisinde özofajektomi ve mediastinel lenf nodu disseksiyonu önerilmektedir. Uygulanabilecek cerrahi teknikleri kliniğine tecrübesine göre değişiklik göstermekle birlikte sıklıkla İvor-Lewis ve McKeown laparotomik ameliyatlari ve minimal invaziv teknikler kullanılmaktadır (77).

Siewert Tip 2 tümörler tanımlaması ve tedavisi en zor olan sınıftır. Cerrahi seçenekleri arasında; total gastrektomi ve distal özofajektomi, proksimal gastrektomi ve distal özofajektomi, transhiatal özofajektomi, veya transtorasik özofajektomi kullanılmaktadır. Cerrahi yaklaşım açısından gerçek bir konsensus mevcut değildir.

Rezeksiyonun uzunluğu ve proksimal cerrahi sınıra ulaşmak cerrahi stratejiyi belirler. Tümörün lokalizasyonundan ve tipinden bağımsız olarak R0 rezeksiyon beklenen yaşam süresini etkileyen asıl prognostik faktördür (78). İto ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptığı bir çalışmada proksimal rezeksiyon sınırı 6 cm.in üstündeki olgularda mikroskobik hastalığa rastlanmadığını söylemişlerdir (73), yine 2007 yılında yapılan bir çalışmada proksimal sınırı in-situ 5 cm olan hastaların daha kısa cerrahi sınırı olan hastalara göre daha uzun yaşadıklarını ortaya koymuştur (79).

Bununla birlikte genişletilmiş total gastrektomi (ETG) ve özofajektomi kıyaslandığında negatif proksimal cerrahi sınırdaki anlamlı fark bulunmadığını söyleyen

yayınlar da mevcuttur (80). Amerikan Mide Kanseri Birliğinin yaptığı bir yayında proksimal sınırın uzunluğu ile lokal rekürrens ve beklenen yaşam süresi arasında anlamlı istatistiksel bir bağlantı olmadığı gösterilmiştir (81). Tüm bu çalışmalar göstermektedir ki ETG ve özofajektomi benzer proksimal cerrahi sınırlar vermekte ve özofajektomi kararını verdirecek belirli bir proksimal sınır uzunluğu sunulamamaktadır.

En uygun lenf nodu disseksiyonu cerrahi rezeksiyonda ulaşılması gereken bir diğer önemli hedeftir. AJCC ve NCCN yönergeleri mide kanserlerinde evreleme için en az 16 lenf nodu çıkartılmasını önermektedir (56) (64). GÖB'nin lenf nodu drenajının hem mediastinel hem de abdominal sahaya olması ise bir diğer zorlayıcı durumdur. Leers ve ark.larının yaptığı bir çalışmada lenf nodu pozitif olan hastalarda mediastinal lenf nodu tutulumu %40 olarak bulunmuştur. Japonya'da yapılan ve 225 hastada Siewert Tip 2 tümörlerde lenf nodu disseksiyonunun genişliğini ve lenf nodu bölgelerine göre yaşam süresine yararına bakılan bir çalışmada, parakardial ve küçük kruvatür lenf nodları ve sol gastrik arter kökü lenf nodlarının disseksiyonunun hastanın yaşam süresine en yüksek yararı sağladığı görülmüştür, yine aynı çalışmada 7 hastada alt toraks paraözofageal lenf nodlarında, 3 hastada supradiafragmatik lenf nodlarına ve 1 hastada posterior mediastinal lenf nodlarına metastaz görülmüştür (82). Bu çalışmada torakotomi yapılarak genişletilmiş mediastinal lenf nodu disseksiyonunun, transhiatal periözofageal lenf nodu disseksiyonuna göre yaşam süresine etkisinin olmadığı belirtilmiştir (82).

Siewert Tip 3 tümörler GÖB birleşke tümörlerinin yaklaşık yarısını oluşturur ve daha kötü prognozludur (83), diğer Siewert tümörlerinde olduğu gibi Siewert Tip 3 tümörlerde de uygun lenf nodu disseksiyonu ile birlikte yapılan R0 rezeksiyon, cerrahinin nihai amacıdır. Siewert Tip 3 tümörler mide adenokarsinom olarak sınıflandırıldığından cerrahinin nihayi amacına ulaşmak için kullanılan yollar daha nettir. Cerrahi teknik olarak proksimal gastrektomi veya genişletilmiş total gastrektomi ve bunların minimal invaziv cerrahi modelleri uygulanabilir. Cerrahi rezeksiyon sınırı Siewert Tip 3 tümörlerde de Siewert Tip 2 tümörlerdeki gibi tartışmalıdır. Mine ve ark.ları gibi rezeksiyon marjininin 2 cm üzerinde olmasının yaşam süresini uzattığını söyleyen yayınlar olduğu gibi Barbour ve ark.larının yaptığı ve proksimal rezeksiyon sınırının 5 cm üzerinde olması gerektiğini söyleyen yayınlarda mevcuttur (79) (84).

Lenf nodu disseksiyonu Tip 2 de önerilen lenf nodu disseksiyonuna benzer olmakla birlikte Siewert Tip 2 de paraözofageal lenf nodları önem ihtiva ederken, Siewert Tip 3 tümörlerde splenik arter ve splenik hilus lenf nodları daha fazla önem ihtiva etmektedir. Bununla birlikte proksimal mide adenokanserli hastalarda suprapiloric ve infrapiloric lenf nodlarına metastaz ileri T evreli olgularda yaklaşık %10 dolaylarındadır ve proksimal gastrektomi yapıldığında bu lenf nodlarının bırakılması inkomplete rezeksiyona sebep olur (85).

Biz kendi kliniğimizde Siewert Tip 2 ve 3 tümörlere genişletilmiş total gastrektomi ile birlikte D2 lenf nodu disseksiyonu uygulamaktayız. 2010-2020 yılları arasında proksimal mide adenokanseri sebebiyle ameliyat edilen ve verilerine ulaşılabilen 186 hasta incelendiğinde çıkartılan makroskopik özofageal segmentin medyan değeri 8 cm olarak bulundu. Patoloji raporları incelendiğinde proksimal cerrahi sınırın median değeri 2.5 cm olarak bulundu. Olguların 104 (%55.9) tanesinde Siewert Tip 3 tümör varken, 82 (%44.1) tanesinde Siewert Tip 2 tümör vardı. Lenf nodu disseksiyonundan bağımsız olarak ETG yapılan grupta nüks oranı %23.8 olarak bulundu. 110 hastaya genişletilmiş total gastrektomi ve D2 lenf nodu disseksiyon yapıldığı görüldü(%59.1). ETG + D2 disseksiyon yapılan grupta ise nüks oran %20 olarak bulundu. Nüksü etkileyen değişkenlerin analizine bakıldığında minimum 2.5 cm lik ortalama proksimal cerrahi sınırın nüks oranlarını arttırmadığı görülmüştür(p:0.081).

Bizim çalışmamızda 6 hastada proksimal cerrahi sınır pozitif gelmiştir ki bu ortalama makroskopik olarak 8 cm lik çıkartılan özofageal segmentin Siewert Tip 2/3 tümörlerde yeterli olacağı şeklinde yorumlanabilir. Mine ve ark.larının çalışmasında pozitif proksimal cerrahi sınır %1.4 olarak belirtilmiştir (84). Barbour ve ark.larının yayınında proksimal sınırın 5 cm olması gerektiğinden bahsedilse de aynı yayında hastaların %84'üne torakotomi yapılmış olup %70'ine de özofajektomi yapılmıştır ve özofajektomi grubu ile gastrektomi grubunun proksimal cerrahi sınır uzunlukları arasında ciddi farklar vardır (özofajektomi grubunda 5 cm ve gastrektomi grubunda 2 cm) (79). Bu yayınlar ışığında intraoperatif frozen kesit patolojik inceleme pozitif proksimal cerrahi sınır oranlarını daha da azaltacaktır.

6. SONUÇ

Proksimal mide kanserlerinin önemli bir kısmını oluşturan gastroözofageal birleşke kanserlerinin sınıflaması ve tedavisi zorlayıcıdır AJCC 8. Yönergesindeki son değişikliklerle birlikte Siewert Tip 3 tümörlerin sınıflaması mide adenokanseri olarak değiştirilmiş olsa bile siewert tip 2 tümörlerin tedavi modaliteleri hala belirsizdir. Siewert sistemi en çok kullanılan sistem olmasına rağmen yine de preoperatif olarak hastaların %30'unu yanlış karakterize etmektedir (86). Siewert Tip 2 veya Tip 3 tümörlerde en uygun cerrahi stratejiyi belirlerken tanımlanan literatürün sınırlamalarına uymak önemlidir. Her ne kadar literatürde farklı sonuçlar olsada genel bir şablon çıkartmak mümkündür.

Sonuç olarak; İntraoperatif netleştirilmiş 2.5 cm lik proksimal cerrahi sınır proksimal mide adenokanserleri sebebiyle ameliyat edilen hastalarda tatmin edici sonuçlar vermektedir.

KAYNAKÇA

1. Ferlay J, et all. Globocan 2018.
2. Kara F., Kesinkılıç B. ,Türkiye Kanseri İstatistikleri 2016 . Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Türkiye Sağlık Bakanlığı Ankara 2019.
3. Hasegawa S, Yoshikawa T, Cho H, et al. Is adenocarcinoma of the esophagogastric junction different between Japan and western countries? the incidence and clinicopathological features at a 4258 S. Hasegawa et al. Japanese high-volume cancer center. World J.
4. Ashraf N, Hoffe S, Kim R. Locally Advanced Gastroesophageal Junction Tumor: A Treatment Dilemma. TheOncologist 2015;20:134-142.
5. Moore KL, Persaud TVN. Embriyoloji ve Doğum Defektlerinin Temelleri. 7.baskı, Müftüoğlu S, Kaymaz F, Atilla P (Çeviri editörleri) Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2009: 139–143. .
6. Brauer bleyl, Francis West Larsen's Human Embriyology 4. Baskı 2009: 28-29.
7. Sadler TW. Medikal Embriyoloji. Başaklar AC (Çeviri Editörü). 7. Baskı, Ankara, Palme Yayıncılık, 1996: 231–237.) .
8. Dunn, D. and M. Eisemberg, Applied Anatomy and anomalies of the stomach. Bockus Gastroenterology Vol, 1985. 4: p. 851-873. .
9. (Chang E.B., Leung P.S. (2014) Gastric Physiology. In: Leung P. (eds) The Gastrointestinal System. Springer, Dordrecht. https://doi.org/10.1007/978-94-017-8771-0_3).
10. Sano, T., & Kodera, Y. (2011). Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. Gastric Cancer, 14(2), 101-112.
11. (Townsend, C. M., Beauchamp, R. D., Evers, B. M., & Mattox, K. L. (2016). Sabiston textbook of surgery E-book. Elsevier Health Sciences.).
12. Skandalakis, L. J., Donahue, P. E., & Skandalakis, J. E. (1993). The Vagus Nerve and its Vagaries. Surgical Clinics of North America, 73(4), 769–784.
13. Mihmanlı, M., Mide Kanseri Tarihçe, in Mide Kanseri ve Cerrahi Tedavisi. 2004, Avrupa Tıp Kitapçılık: İstanbul p. 1-4.
14. Stock M, Otto F. Gene deregulation in gastric cancer. Gene. 2005;360(1):1–19). .
15. Crew, K.D. and A.I. Neugut, Epidemiology of gastric cancer. World journal of gastroenterology: WJG, 2006. 12(3): p. 354.
16. Yalcin, S., Gastric cancer in Turkey—a bridge between West and East. Gastrointestinal cancer research: GCR, 2009. 3(1): p. 29.

17. Haenszel W, Kurihara M, Mitsuo S et al. Stomach cancer among Japanese in Hawaii, *J. Nat Cancer Inst* 1972,49-16.
18. Kinet J. The role of migrant population in studies of selected cancer sites. *J.Chronic Dis.* , 1970,23: 305.
19. Rosenwaike T. Cancer mortality among. Puerto Rican-born residents in New York City. *Am. J. Epidemiol.* 1984,119:177.
20. GÖRAL, V. Mide Kanserinde Etyopatogenez.
21. Buckland G, Travier N, Huerta JM, et al. Healthy lifestyle index and risk of gastric adenocarcinoma in the EPIC cohort study. *Int J Cancer.* 2015;137(3):598–606.
22. Nomura AM, Hankin JH, Kolonel LN, Wilkens LR, Goodman MT, Stemmermann GN. Case-control study of diet and other risk factors for gastric cancer in Hawaii (United States) *Cancer Causes Control.* 2003;14(6):547–558.
23. Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control.* 2008;19(7):689–701.
24. Nishino Y, Inoue M, Tsuji I, et al. Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan Tobacco smoking and gastric cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese.
25. Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet.* 1983;1(8336):1273–1275.
26. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Lyon, 7–14 June 1994. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 1994;61:1–241.
27. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med.* 1991;325(16):1127–1131.
28. González CA, Megraud F, Buissonniere A, et al. *Helicobacter pylori* infection assessed by ELISA and by immunoblot and noncardia gastric cancer risk in a prospective study: the Eurgast-EPIC project. *Ann Oncol.* 2012;23(5):1320–1324.
29. Shimizu, T., et al., Molecular pathogenesis of *Helicobacter pylori*-related gastric cancer. *Gastroenterology Clinics*, 2015. 44(3): p. 625-638.
30. Takada K. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma. *Mol Pathol.* 2000;53(5):255–261.
31. Iizasa, H., et al., Epstein-Barr Virus (EBV)-associated gastric carcinoma. *Viruses*, 2012. 4(12): p. 3420-3439.
32. Czopek JP, Stojak M, Sińczak A, et al. EBV-positive gastric carcinomas in Poland. *Pol J Pathol.* 2003;54(2):123–128.

33. Joo, M.K., J.-J. Park, and H.J. Chun, Proton pump inhibitor: The dual role in gastric cancer. *World journal of gastroenterology*, 2019. 25(17): p. 2058.
34. Wang WH, Huang JQ, Zheng GF, Lam SK, Karlberg J, Wong BC. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and the risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(23):1784–1791.
35. Boland CR, Yurgelun MB. Historical perspective on familial gastric cancer. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2017;3:192–200.
36. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR) Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity and Stomach Cancer 2016. Revised 2018. London: World Cancer Research Fund International; 2008.
37. Balakrishnan M, George R, Sharma A, Graham DY. Changing trends in stomach cancer throughout the world. *Curr Gastroenterol Rep*. 2017;19:36.
38. Borrmann R: *Geschwulste des Magens und Duodenums*; in Henke F, Lubarsch O (eds): *Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie*. Berlin, Springer, 1926, pp 864-871.
39. *General Rules for Gastric Cancer Surgery and Pathology* ed. by Japanese Research.
40. Lauren, P. (1965). The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma: an attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica*, 64(1), 31-49.
41. Qiu MZ, Cai MY, Zhang DS, et al. Clinicopathological characteristics and prognostic analysis of Lauren classification in gastric adenocarcinoma in China. *J Transl Med*. 2013;11:58.
42. Amorosi A, Bianchi S, Buiatti E, Cipriani F, Palli D, Zampi G. Gastric cancer in a high-risk area in Italy. Histopathologic patterns according to Lauren's classification. *Cancer*. 1988;62(10):2191–2196.
43. Ahn HS, Lee HJ, Hahn S, et al. Evaluation of the seventh American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer Classification of gastric adenocarcinoma in comparison with the sixth classification. *Cancer*.
44. Hatakeyama, M. Oncogenic mechanisms of the *Helicobacter pylori* CagA protein. *Nat Rev Cancer* 4, 688–694 (2004). <https://doi.org/10.1038/nrc1433>.
45. Clements WM, Wang J, Sarnaik A, Kim OJ, MacDonald J, Fenoglio-Preiser C, Groden J, Lowy AM. beta-Catenin mutation is a frequent cause of Wnt pathway activation in gastric cancer. *Cancer Res*. 2002 Jun 15;62(12):3503-6. PMID: 12067995.
46. Graziano F, Humar B, Guilford P. The role of the E-cadherin gene (CDH1) in diffuse gastric cancer susceptibility: from the laboratory to clinical practice. *Ann Oncol*. 2003 Dec;14(12):1705-13. doi: 10.1093/annonc/mdg486. PMID: 14630673.
47. Ramos-de la Medina A, More H, Medina-Franco H, Humar B, Gamboa A, Ortiz LJ, Donohue JH, Guilford P. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) at CDH1 promoter

region in familial gastric cancer. *Rev Esp Enferm Dig.* 2006 Jan;98(1):36-41. English, Spanish. doi:.

48. Feig, B. W., Berger, D. H., & Fuhrman, G. M. (Eds.). (2006). *The MD Anderson surgical oncology handbook*. Lippincott Williams & Wilkins.

49. Kim, S.J., et al., *Peritoneal metastasis: detection with 16–or 64–detector row CT in.*

50. Lowy, A.M., et al., *Laparoscopic staging for gastric cancer. Surgery*, 1996. 119(6): p.

51. Feussner, H., et al., *Pretherapeutic laparoscopic staging in advanced gastric.*

52. Graham, D. Y., Schwartz, J. T., Cain, G. D., & Gyorkey, F. (1982). *Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. Gastroenterology*, 82(2), 228-231.

53. Cardoso R, Coburn N, Seevaratnam R, et al. A systematic review and meta-analysis of the utility of EUS for preoperative staging for gastric cancer. *Gastric Cancer* 2012; 15 (suppl 1):S19–S26.

54. Yamamoto S, Nishida T, Kato M, et al. Evaluation of endoscopic ultrasound image quality is necessary in endosonographic assessment of early gastric cancer invasion depth. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 2012:194530.

55. Spolverato G, Ejaz A, Kim Y, Squires MH, Poultides GA, Fields RC, Schmidt C, Weber SM, Votanopoulos K, Maithel SK, Pawlik TM. Use of endoscopic ultrasound in the preoperative staging of gastric cancer: a multi-institutional study of the US gastric cancer.

56. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th. ed. New York; Springer ;2017. .

57. Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg.* 1998;85:1457–1459.

58. Dupont, J.B., et al., *Adenocarcinoma of the stomach: review of 1,497 cases.*

59. Fornaro, L.; Vasile, E.; Aprile, G.; Oliver Goetze, T.; Vivaldi, C.; Falcone, A.; Al-Batran, S.-E. Locally advanced gastro-oesophageal cancer: Recent therapeutic advances and research directions. *Cancer Treat. Rev.* 2018, 69, 90–100.

60. Russo, A.; Li, P.; Strong, V.E. Differences in the multimodal treatment of gastric cancer: East versus west. *J. Surg. Oncol.* 2017, 9999, 1–12.

61. Smyth, E.C.; Verheij, M.; Allum, W.; Cunningham, D.; Cervantes, A.; Arnold, D. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2016, 27, v38–v49.

62. Wu, C.-W.; Hsiung, C.A.; Lo, S.-S.; Hsieh, M.-C.; Chen, J.-H.; Li, A.F.-Y.; Lui, W.-Y.; Whang-Peng, J. Nodal dissection for patients with gastric cancer: A randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2006, 7, 309–315.

63. Rausei, S., & Lianos, G. D. (2020). *Treatment of Gastric Cancer*.

64. National Comprehensive Cancer Network. *Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Gastric Cancer. Version 3.2020. Available online.*
65. Japanese Gastric Cancer Association. *Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). Gastric Cancer 2020, 1–21.*
66. Cunningham, D., Allum, W. H., Stenning, S. P., Thompson, J. N., Van de Velde, C. J., Nicolson, M., ... & Smith, D. B. (2006). *Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. New England Journal of Medicine, 355(1), .*
67. Ychou, M., Boige, V., Pignon, J. P., Conroy, T., Bouché, O., Lebreton, G., ... & Genève, J. (2011). *Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. Jour.*
68. Yahagi, N., Fujishiro, M., Kakushima, N., Kobayashi, K., Hashimoto, T., Oka, M., ... & Omata, M. (2004). *Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer using the tip of an electrosurgical snare (thin type). Digestive Endoscopy, 16(1), 34-38.*
69. Ahn, J. Y., Jung, H. Y., Choi, K. D., Choi, J. Y., Kim, M. Y., Lee, J. H., ... & Kim, J. H. (2011). *Endoscopic and oncologic outcomes after endoscopic resection for early gastric cancer: 1370 cases of absolute and extended indications. Gastrointestinal en.*
70. Ajani JA, Mayer RJ, Ota DM, Steele GD, Evans D, Roh M, Sugarbaker DJ, Dumas P, Gray C, Vena DA, et al. *Preoperative and postoperative combination chemotherapy for potentially resectable gastric carcinoma. J Natl Cancer Inst. 1993 Nov 17;85(22):1839-44. do.*
71. Leichman L, Silberman H, Leichman CG, Spears CP, Ray M, Muggia FM, Kiyabu M, Radin R, Laine L, Stain S, et al. *Preoperative systemic chemotherapy followed by adjuvant postoperative intraperitoneal therapy for gastric cancer: a University of Southern Calif.*
72. Hermanek P, Wittekind C. *Residual tumor (R) classification and prognosis. Semin Surg Oncol. 1994 Jan-Feb;10(1):12-20. doi: 10.1002/ssu.2980100105. PMID: 8115781.*
73. Ito H, Clancy TE, Osteen RT, Swanson RS, Bueno R, Sugarbaker DJ, Ashley SW, Zinner MJ, Whang EE. *Adenocarcinoma of the gastric cardia: what is the optimal surgical approach? J Am Coll Surg. 2004 Dec;199(6):880-6. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2004.08.015. PM.*
74. Yu W, Choi GS, Chung HY. *Randomized clinical trial of splenectomy versus splenic preservation in patients with proximal gastric cancer. Br J Surg. 2006 May;93(5):559-63. doi: 10.1002/bjs.5353. PMID: 16607678.*
75. Ichihara, S., Uedo, N., & Gotoda, T. (2017). *Considering the esophagogastric junction as a 'zone'. Digestive Endoscopy, 29, 3-10.*

76. Chandrasoma, P. T., Der, R., Dalton, P., & Taira, M. (2000). Histology of the gastroesophageal junction: an autopsy study. *The American journal of surgical pathology*, 24(3), 402-409.
77. Hasegawa, S., Yoshikawa, T., Rino, Y. et al. Priority of Lymph Node Dissection for Siewert Type II/III Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction. *Ann Surg Oncol* 20, 4252–4259 (2013).
78. von Rahden, B. H., Stein, H. J., & Siewert, J. R. (2006). Surgical management of esophagogastric junction tumors. *World journal of gastroenterology: WJG*, 12(41), 6608.
79. Barbour, A. P., Rizk, N. P., Gonen, M., Tang, L., Bains, M. S., Rusch, V. W., ... & Brennan, M. F. (2007). Lymphadenectomy for adenocarcinoma of the gastroesophageal junction (GEJ): impact of adequate staging on outcome. *Annals of surgical oncology*, 14(2).
80. Kauppila, J. H., Wahlin, K., & Lagergren, J. (2017). Gastrectomy compared to oesophagectomy for Siewert II and III gastro-oesophageal junctional cancer in relation to resection margins, lymphadenectomy and survival. *Scientific reports*, 7(1), 1-6.
81. Postlewait, L. M., Squires III, M. H., Kooby, D. A., Poultides, G. A., Weber, S. M., Bloomston, M., ... & Ejaz, A. (2015). The importance of the proximal resection margin distance for proximal gastric adenocarcinoma: A multi-institutional study of the US.
82. Yamashita, H., Katai, H., Morita, S., Saka, M., Taniguchi, H., & Fukagawa, T. (2011). Optimal extent of lymph node dissection for Siewert type II esophagogastric junction carcinoma. *Annals of surgery*, 254(2), 274-280.
83. Di Leo, A., Zanoni, A. Siewert III adenocarcinoma: treatment update. *Updates Surg* 69, 319–325 (2017).
84. Mine S, Sano T, Hiki N, Yamada K, Kosuga T, Nunobe S, Yamaguchi T. Proximal margin length with transhiatal gastrectomy for Siewert type II and III adenocarcinomas of the oesophagogastric junction. *Br J Surg*. 2013 Jul;100(8):1050-4. doi: 10.1002/bjs.9170. .
85. Song W, Liu Y, Ye J, Peng J, He W, Chen J, Chen C, He Y. Proximal gastric cancer: lymph node metastatic patterns according to different T stages dictate surgical approach. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127(23):4049-54. PMID: 25430447.
86. Mazer LM, Poultides GA. What Is the Best Operation for Proximal Gastric Cancer and Distal Esophageal Cancer? *Surg Clin North Am*. 2019 Jun;99(3):457-469. doi: 10.1016/j.suc.2019.02.003. Epub 2019 Mar 28. PMID: 31047035.
87. (England MA. *Life before birth*. 2. Baskı Graphos SA. Arte Sabre Papel 1996: 126).