

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**NEOADJUVAN TEDAVİ ALAN MİDE KANSERİ
HASTALARINDA TEDAVİYE YANITI VE HASTALIKSIZ
SAĞKALIMI ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. TOLGA GÖZMEN

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2022

T.C. DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**NEOADJUVAN TEDAVİ ALAN MİDE KANSERİ
HASTALARINDA TEDAVİYE YANITI VE HASTALIKSIZ
SAĞKALIMI ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. TOLGA GÖZMEN

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. TUĞBA YAVUZŞEN

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sürecinde katkıları olan İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Mehmet Ali Özcan başta olmak üzere bilgi ve tecrübelerini aktaran tüm İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Öğretim üyesi hocalarıma,

Tez çalışmamın her aşamasında destek ve yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve tecrübesiyle katkısını gösteren tez danışmanım Prof. Dr. Tuğba Yavuzşen hocama,

Çalışmamıza desteğini esirgemeyen, katkı sunan Doç Dr Burçin Pehlivanoglu hocama,

Tez sürecinin en başından sonuna kadar hem bilgi ve önerileriyle hem de yardımseverliğiyle desteğini esirgemeyen Uzm. Dr. Merve Keskinkılıç'a

Beraber çalıştığımız tüm Dokuz Eylül Üniversitesi İç Hastalıkları asistan doktor arkadaşlarıma,

Bu süreçte sabırla destekleyen her zaman yanımda olan aileme ve sevgili eşim Hazal'a

teşekkürlerimi sunarım.

Dr Tolga GÖZMEN

İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ.....	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iv
GRAFİKLER DİZİNİ.....	v
KISALTMALAR.....	vi
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Mide kanseri.....	2
2.1.1. Epidemiyoloji	2
2.1.2. Risk Faktörleri	5
2.1.3. Karsinogenezis ve Prekanseroz lezyonlar	10
2.1.4. Anatomik, Histolojik ve Moleküler Sınıflandırma.....	11
2.1.5. Tanı.....	20
2.1.6. Evreleme.....	27
2.1.7. Tedavi	29
2.1.8. İmmünite, İnflamasyon ve Kanser	36
2.1.9. Tümör Metabolizması ve ‘Wargburg Effect’	37
2.1.10. Mide Kanserinde Patolojik Yanıt.....	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
4. BULGULAR	42
5. TARTIŞMA.....	64
6. SONUÇ	70
7. KAYNAKLAR.....	71
8. ETİK KURUL KARARI	91

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1 Bazı Kansere Türlerinin Yıllık Yeni Vaka ve Ölüm Sayıları	2
Tablo 2 İntrinsik Alt Tiplerin Özellikleri	16
Tablo 3 Alarm Semptomları	21
Tablo 4 T Evrelemesi.....	27
Tablo 5 N Evrelemesi	28
Tablo 6 M Evrelemesi.....	28
Tablo 7 cTNM Evrelemesi.....	28
Tablo 8 Hastaların Demografik Verileri	42
Tablo 9 Hastaların Aldığı Kemoterapi Rejimleri	43
Tablo 10 Tümörlerin Lokalizasyonu	43
Tablo 11 Tümörlerin Diferansiyasyon Derecesi.....	44
Tablo 12 Hastaların pTNM Evrelemesi.....	44
Tablo 13 Hastaların Patolojik Verileri.....	45
Tablo 14 Süreler, Relaps ve Mortalite oranları.....	45
Tablo 15 Tedavi Öncesi ve Sonrası Hematolojik Parametreler.....	46
Tablo 16 Tedavi Öncesi Sonrası Biyokimyasal Değerler, Tümör Belirteçleri ve GPS.....	47
Tablo 17 Oranlar, SII, PNI Değerleri.....	48
Tablo 18 LDH/Albumin Oranlarının Patolojik Yanıtı Öngörme Gücü.....	49
Tablo 19 SII Değerlerinin Patolojik Yanıtı Öngörme Gücü.....	51
Tablo 20 Tümör Belirteçlerinin Tedavi Öncesi, Sonrası ve Delta Değerlerinin Patolojik Yanıtı Öngörme Gücü	52
Tablo 21 PNI Değerinin Patolojik Yanıtı Öngörme Gücü.....	52

Tablo 22 Tedavi Öncesi, Tedavi Sonrası ve Delta NLO ve PLO Değerlerinin Patolojik Yanıtı Öngörme Gücü	53
Tablo 23 CCI VE GPS Değerlerinin Patolojik Yanıtı Öngörme Gücü	53
Tablo 24 Patolojik Yanıt Elde Edilen ve Edilemeyen Hastaların Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	54
Tablo 25 Ortalama Değerlere Göre Patolojik Yanıt Değerlendirmesi.....	55
Tablo 26 Patolojik Yanıt İçin Öngörü Değerlendirmesi (Regresyon Analizi)	56
Tablo 27 Ortalama Değerlere Göre Mortalite Değerlendirmesi	57
Tablo 28 Genel Sağkalım Analizi (Kaplan-Meier Analiz)	58
Tablo 29 Mortalite İçin Risk Öngörü Değerlendirmesi (Cox Regresyon Analizi).....	59
Tablo 30 Nüks Saptanan ve Saptanmayan Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	60
Tablo 31 Ortalama Değerlere Göre Nüks Değerlendirmesi	61
Tablo 32 Hastalıksız Sağkalım Analizi (DFS) (Kaplan -Meier Analiz).....	62
Tablo 33 Nüks İçin Risk Öngörü Değerlendirmesi (Cox Regresyon Analizi	63

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 Global Ölçekte Farklı Kanser Türlerinin İnsidansa Göre Yüzdesel Dağılımı	3
Şekil 2 Global Ölçekte Farklı Kanser Türlerinin Mortaliteye Göre Yüzdesel Dağılımı.....	3
Şekil 3 Siewert- Stein Sınıflandırması	12
Şekil 4 MESDA-G	23
Şekil 5 Total Gastrektomi ve Lenf Nodu Diseksiyonu	31
Şekil 6 Tedavi Öncesi LDH/Albumin Oranının Patolojik Yanıtı Öngörme Gücü	48
Şekil 7 Tedavi Sonrası LDH/Albumin Oranının Patolojik Yanıtı Öngörme Gücü.....	49
Şekil 8 Tedavi Öncesi ve Sonrası LDH/Albumin Oranındaki Değişimin Patolojik Yanıtı Öngörme Gücü	49
Şekil 9 Tedavi Öncesi SII Değerinin Patolojik Yanıtı Öngörme Gücü	50
Şekil 10 Tedavi Sonrası SII Değerinin Patolojik Yanıtı Öngörme Gücü.....	50
Şekil 11 Tedavi Öncesi ve Sonrası SII Değerindeki Değişimin Patolojik Yanıtı Öngörme Gücü	51
Şekil 12 PNI Değerinin Patolojik Yanıtı Öngörme Gücü	52

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1 Mide Kanserinin Bölgesel İnsidansının Cinsiyete Göre Karşılaştırılması 4



KISALTMALAR

BMI: Vücut Kitle İndeksi

Cag A: Sitotoksin İlişkili Gen A

DFS: Hastalıksız Sağkalım

DM: Diabetes Mellitus

EBV: Ebstein Barr Virus

ESGE: European Society of Gastrointestinal Endoscopy

ESMO: European Society for Medical Oncology

FDA: U.S. Food and Drug Administration

FLOT: Folinik asit, Fluorasil (5-FU), Oksaliplatin, Dosetaksel

FLP: 5-FU, Lökoverin, Sisplatin

FOLFIRI: 5-FU, Lökoverin, İrinotekan

FOLFOX: 5-FU, Lökoverin, Oksaliplatin

GEJ: Gastroözefageal Junction

GO: Gene Ontology

GPS: Glasgow Prognostik Skoru

HIPEC: Hyperthermic İntraperitoneal Chemotherapy

H. Pylori: Helicobacter Pylori

HT: Hipertansiyon

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes

LAO: Laktat Dehidrogenaz Albumin Oranı

LVİ: Lenfovasküler İnvazyon

MSI-H: High Microsatellite Instability

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı

NSAIDs: Non- steroid Antiinflamatuvar İlaçlar

OMPs: Dış Membran Proteinleri

OS: Genel Sağkalım

PD-1: Programmed Death 1

PLO: Platelet Lenfosit Oranı

PNI: Prognostik Nutrisyonel İndeks

SII: Sistemik İmmun İnflamasyon İndeksi

TCGA: The Cancer Genome Atlas

TMB-H: Tumor Mutational Burden-High

Vac A: Vakuolize Edici Sitotoksin A

VEGF: Vasküler Endotelyal Growth Faktör

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

NEOADJUVAN TEDAVİ ALAN MİDE KANSERİ HASTALARINDA TEDAVİYE YANITI VE HASTALIKSIZ SAĞ KALIMI ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Tolga Gözmen

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Amaç: Lokal ileri mide kanseri tanısı olan neoadjuvan tedavi alan hastalarda patolojik yanıt, genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalımı öngördüren parametrelerin incelenmesi hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: 2010-2021 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda tedavileri düzenlenen ve takibe alınan mide kanseri tanılı hastalar retrospektif olarak tarandı. Lokal ileri evre kabul edilerek neoadjuvan tedavi alan 18 yaş üstü sekonder malignitesi olmayan 85 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Bulgular: Hastaların demografik verileri, patolojik evreleri, tümör belirteçleri, sistemik inflamasyon belirteçlerinin patolojik yanıt, genel sağ kalıma ve hastalıksız sağ kalıma olan etkisi incelendi. Tedavi öncesi bakılan parametrelerden patolojik yanıtı öngörmede istatistiksel olarak anlamlı bulgu saptanmazken, tedavi sonrası PLO değeri düşük grupta patolojik yanıtın eldesi istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,05$). Ortalama değerler üzerinden yapılan analizde genel sağ kalım açısından tedavi sonrası SII değeri yüksek grupta prognozun daha kötü olduğu (24,6 vs 40,7 ay, $p=0,015$), tedavi öncesi ve sonrası PLO değerleri yüksek grupta genel sağkalımın daha kısa olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Hastalıksız sağ kalım açısından GPS ve tedavi sonrası PLO değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Tedavi sonrası PLO değeri yüksek grupta hastalıksız sağ kalım süresinin daha kısa (10,1 vs 22,2 ay, $p=0,04$) olduğu görüldü.

Sonuç: Bulgular birlikte değerlendirildiğinde neoadjuvan tedavi alan mide kanseri hastalarında sistemik inflamasyon parametrelerinin prognozu predikte edici değerinin olduğu görülmüştür. Neoadjuvan tedavi öncesinde patolojik yanıtı öngördüren tedavi öncesi hasta seçimini etkileyebilecek parametre saptanmamıştır.

Anahtar Sözcükler: Mide kanseri, Patolojik yanıt, Sistemik inflamasyon

ABSTRACT

EVALUATION OF FACTORS AFFECTING TREATMENT RESPONSE AND DISEASE-FREE SURVIVAL IN GASTRIC CANCER PATIENTS RECEIVING NEOADJUVANT TREATMENT

Tolga Gözmen, MD

Dokuz Eylül University Faculty of Medicine Department of Internal Medicine

Objectives: It was aimed to examine the parameters that predict pathological response, overall survival and disease-free survival in patients with locally advanced gastric cancer who received neoadjuvant therapy.

Materials and Methods: Patients with gastric cancer, who were treated and followed up at Dokuz Eylül University Medical Oncology Department between 2010 and 2021, were retrospectively searched. Eighty-five patients over the age of 18 who were accepted as locally advanced stage and received neoadjuvant therapy without secondary malignancy were included in the study.

Results: The effects of patients' demographic data, pathological stages, tumor markers, systemic inflammation markers on pathological response, overall survival and disease-free survival were analyzed. While there was no statistically significant finding in predicting the pathological response from the parameters checked before treatment, the pathological response was found to be statistically significant in the group with a low PLR value after treatment ($p<0,05$). In the analysis made over the mean values, it was found statistically significant that the prognosis was worse in the group with high SII after treatment (24,6 vs 40,7 months, $p=0,015$), and the overall survival was shorter in the group with high PLR values before and after treatment. GPS and post-treatment PLR values were statistically significant in terms of disease-free survival. It was observed that the disease-free survival time was shorter in the group with higher PLR values after treatment (10,1 vs 22,2 months, $p=0,04$).

Conclusion: When the findings were assessed together, it was seen that systemic inflammation parameters had a predictive value for the prognosis in gastric cancer patients receiving neoadjuvant therapy. No parameter was found that predicts pathological response before neoadjuvant therapy, which may affect patient selection before treatment.

Key Words: Gastric cancer, Pathological response, Systemic inflammation

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mide kanseri Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre insidansa göre en sık görülen 5. kanser türü olup, mortalite açısından en yüksek 3. kanser türüdür. Erkeklerdeki insidansı kadınların yaklaşık 2 katı olup, 2020 istatistiklerinde vakaların yaklaşık %75'ini Asya popülasyonu oluşturmaktadır (1). Geçen yüzyılda mide kanseri insidansında ve mortalitesinde azalma görülmesine rağmen yaşanan popülasyon nedeniyle gelecekte klinisyenlerin daha fazla mide kanseri vakası ile karşılaşması beklenebilir (2). Mide kanseri risk faktörleri arasında Helicobacter Pylori enfeksiyonu, Epstein Barr Virüs enfeksiyonu, beslenme alışkanlıkları, aile öyküsü, sigara ve alkol kullanımı gibi faktörler bulunmaktadır (3). Mide kanseri için en büyük risk faktörü H. Pylori enfeksiyonu olarak bilinmekte olup eradikasyonu ile mide kanseri gelişme riskinin anlamlı olarak azaldığı ortaya konulmuştur (4). Tuzlanmış gıdaların tüketiminin azaltılması, özellikle C vitamini içeren meyve tüketiminin artırılması, sigara kullanımının bırakılmasının mide kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir (5). Mide kanseri vakalarının çoğunluğu sporadik olmasına rağmen, vakaların yaklaşık %10'unda ailesel kümelenme görülmekte, vakaların %1-3'ünde genetik defekti belirlenen herediter mide kanseri görülmektedir (6).

Mide kanseri tedavisinde cerrahi küratif tek seçenek olmakla birlikte, tam rezeksiyona rağmen rekürrens ile önemli oranda karşılaşılmaktadır. Genomik temellerinin daha iyi anlaşılması, ileri minimal invaziv cerrahi tekniklerinin geliştirilmesi, peritoneal yayılımın sitoredüktif cerrahi ve HIPEC gibi tekniklerle ele alınması, sistemik kemoterapi rejimlerinin geliştirilmesi, hedefe yönelik tedavi ve immunoterapideki gelişmelerle birlikte tedavide ilerlemeler sağlanmaktadır (7). Bununla birlikte batı topluluklarında mide kanseri %70 oranında lokal ileri evrede tespit edilmektedir. Bu hastalarda cerrahi öncesi kemoterapinin tümör yükünü azaltarak tam rezeksiyon oranlarını artırdığı ortaya konulduğundan neoadjuvan kemoterapi özellikle Avrupa kıtasında lokal ileri mide kanseri tedavisinde kullanılmaktadır (8).

Farklı çalışmalarda sistemik inflamatuvar indeks (SII), prognostik nutrisyonel indeks (PNI), LDH/albumin oranı (LAO), Glasgow Prognostik Skoru (GPS) gibi belirteçlerin mide kanserinde prognostik değeri araştırılmıştır (9,10,11,12,13).

Bu çalışmada neoadjuvan tedavi alan mide kanseri hastalarında PNI, SII, LAR, GPS gibi belirteçlerin, hemogram ve biyokimyasal değerlerin patolojik yanıt, hastalısız sağkalım (DFS) ve genel sağkalım (OS) üzerine olan etkileri incelenerek literatüre katkı hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

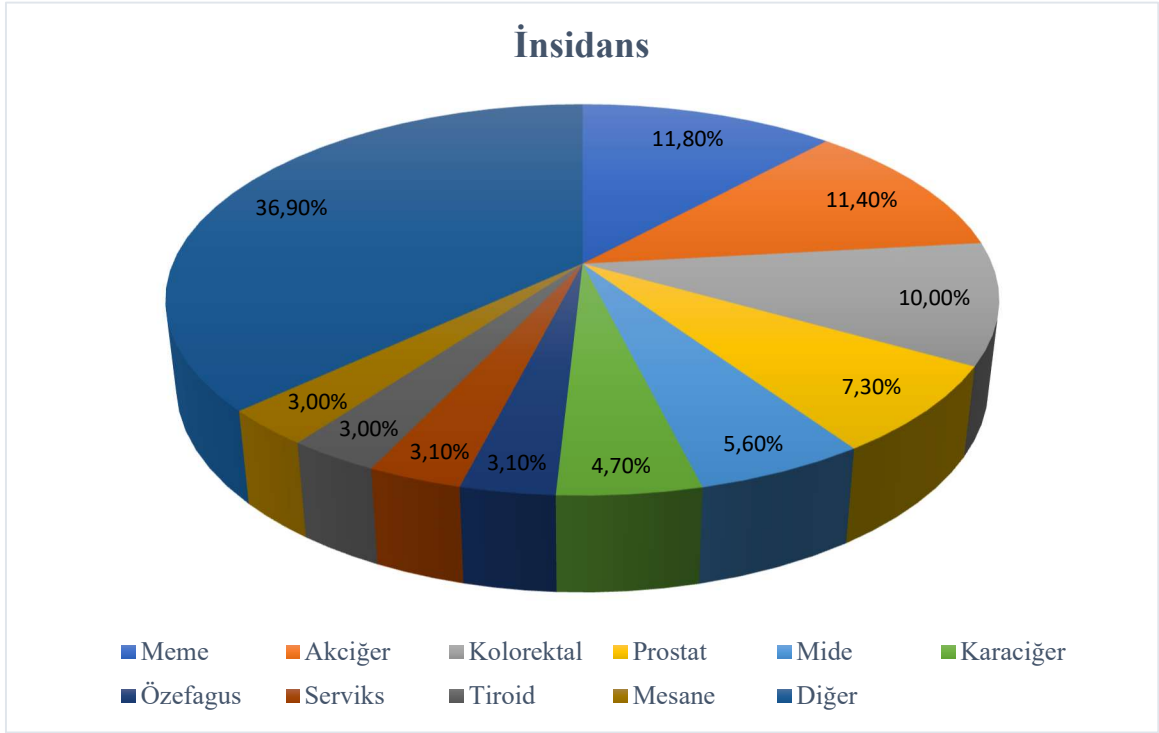
2.1 Mide Kanseri

2.1.1. Epidemiyoloji

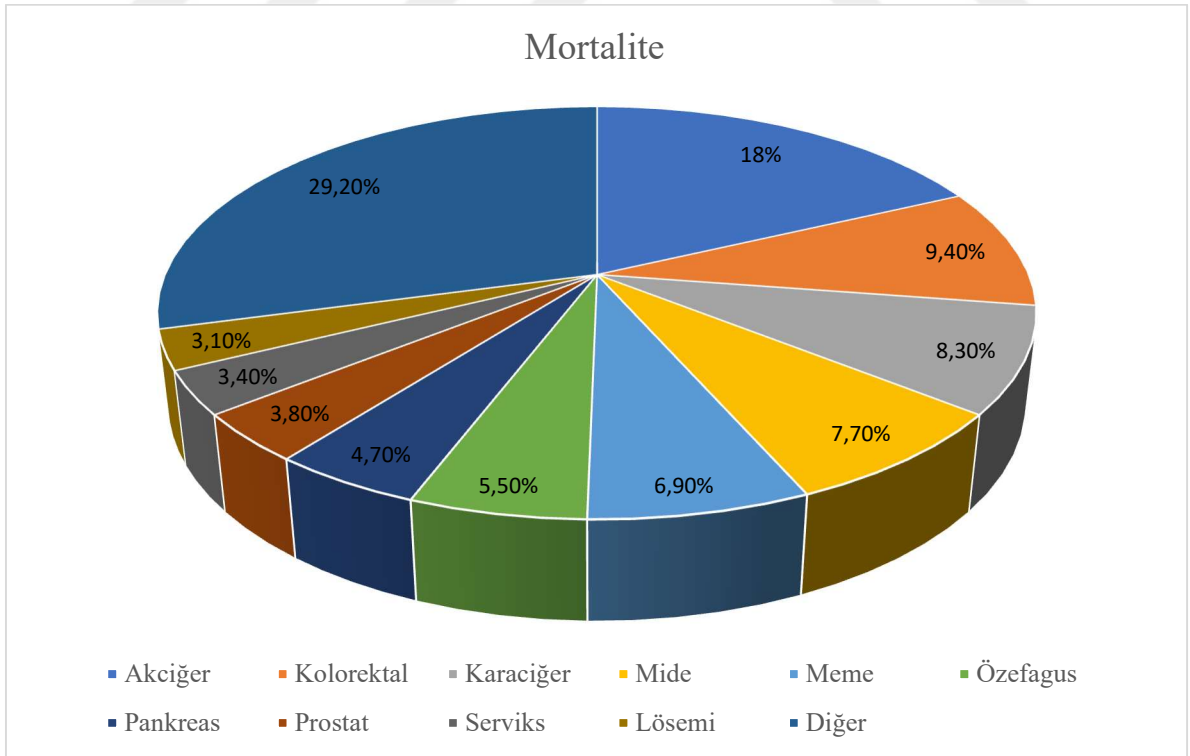
1930’lu yıllarda mide kanseri ABD ve Avrupa’da kanser ilişkili ölümlerin en yaygın sebebi olmakla beraber günümüzde de global sağlık yükü ve kanser ilişkili mortalitenin en yaygın sebeplerinden biri olmayı sürdürmektedir (14). WHO 2020 istatistiklerine göre mide kanseri dünyada insidansı en yüksek 5. Kanser türü olmasının yanı sıra mortalitesi en yüksek olan 4. Kanser türüdür. 2020 yılında toplam 1.089.103 yeni mide kanseri tanısı konulmuş olup toplam ölüm sayısı yaklaşık 769.000 olarak saptanmıştır. Ölüm sayısına global olarak baktığımızda kanser ile ilişkili her 13 ölümden 1 inin mide kanseri ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Erkeklerdeki yıllık vaka sayısı 719.000 ile kadınların yaklaşık 2 katı olup, erkeklerde insidansın 0-74 arası kümülatif riski %1,87 olarak hesaplanmıştır. Kadınlarda 2020 yılı verilerine göre yıllık vaka sayısı 369.000 saptanmış, insidansın 0-74 yaş arası kümülatif riski %0,79 olarak hesaplanmıştır (1).

Tablo 1: Bazı Kanser Türlerinin Yıllık Yeni Vaka ve Ölüm Sayıları (1)

Kanser Türü	Yeni Vaka	Yeni Ölüm
Kadın Meme Kanseri	2.261.419	684.996
Akciğer Kanseri	2.206.771	1.796.144
Prostat	1.414.259	375304
Melanom Dışı Cilt kanseri	1.198.073	63.731
Kolon	1.148.515	576.858
Mide	1.089.103	768.793
Karaciğer	905.677	830.180
Rektum	732.210	339.022
Serviks Uteri	604.127	341.831
Özefagus	604.100	544.076
Tiroid	586.202	43.646
Mesane	573.278	212.536
Pankreas	495.773	466.003
Böbrek	431.288	179.368
Korpus Uteri	417.367	97.370
Dudak, Oral kavite	377.713	177.757
Melanom	324.635	57.043
Over	313.959	207.252

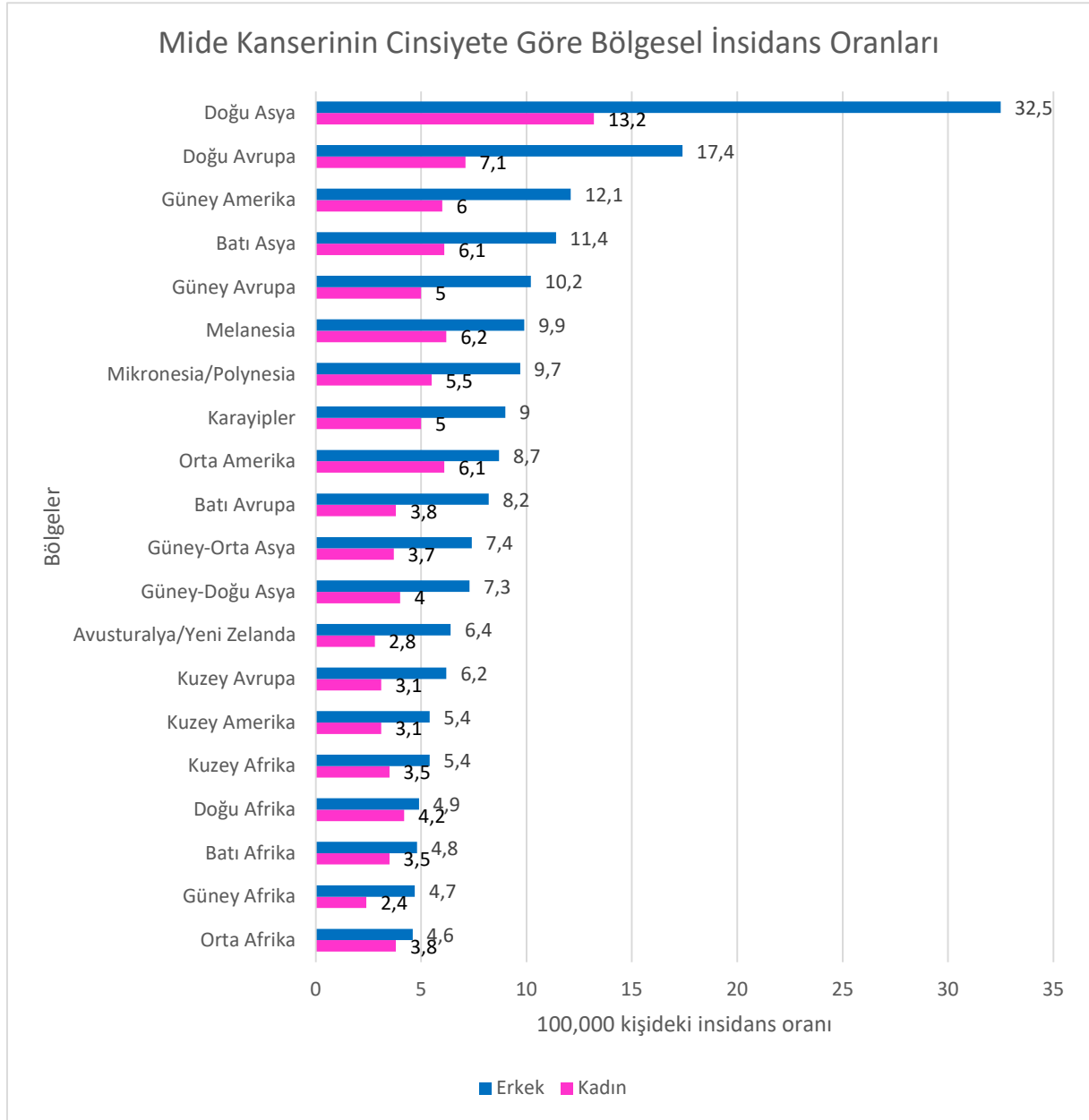


Şekil 1: Global Ölçekte Farklı Kanser Türlerinin İnsidansa Göre Yüzdesel Dağılımı (1)



Şekil 2: Global Ölçekte Farklı Kanser Türlerinin Mortaliteye Göre Yüzdesel Dağılımı (1)

Mide kanserinin insidansı coğrafi farklılıklar göstermektedir. Orta ve Güney Amerika, Doğu Avrupa ve Doğu Asya mide kanseri gelişim olasılığının yüksek olduğu bölgelerdir. Buna karşılık Avusturalya ve Yeni Zelanda, Güney Asya, Kuzey ve Doğu Afrika ve Kuzey Amerika da düşük risk bölgelerini oluşturmaktadır. Yeni vakaların %50'den fazlasının gelişmekte olan ülkelerde ortaya çıktığı dikkati çekmektedir (3).



Grafik 1: Mide Kanserinin Bölgesel İnsidansının Cinsiyete Göre Karşılaştırılması (1)

Mide kanserinin insidansındaki değişimlere yönelik yapılan bir çalışmada 43 ülkede 1988-2012 arası insidansın ülkelerin büyük çoğunluğunda insidansta azalma olduğu saptanmıştır. İnsidans sıralamasında Japonya ve Kore en yüksek insidansa sahip 2 ülke olarak dikkati çekmektedir. Türkiye ile ilgili veriye baktığımızda 1988 yılında 100.000 kişide insidansın 7.8 olduğu 2012 yılında ise bu sayının 9.7 olduğu görülmektedir. Aynı çalışmada 2030 yılına yapılan projeksiyonlarda Ekvador ve Litvanya gibi ülkelerde insidansın artacağını öngörülse de mide kanseri insidansının dünya çapında düşeceği tahmin edilmektedir (15). 34 ülkenin verilerinin değerlendirildiği başka bir çalışmada ise 2035 yılına yapılan projeksiyonlarda dünyada insidans oranının düşeceği hatta 16 ülkede nadir hastalık eşiği olan 100.000 de 6 oranının altına düşeceği tahmin edilmekle beraber artan popülasyon ve yaşlanma nedeniyle yeni vaka sayısının önemli sayıda olmaya devam edeceği öngörülmüştür (16).

2.1.2 Risk Faktörleri

Mide kanserinde risk faktörleri H. Pylori, genetik faktörler, gastrik ülser, gastroözefageal reflü hastalığı, sigara kullanımı, alkol tüketimi, kimyasal maruziyeti, diyet, obezite, pernisiyöz anemi, geçirilmiş mide cerrahisi, radyasyon, EBV enfeksiyonu, sosyoekonomik durum olarak belirlenmiştir (17).

2.1.2.1 Helicobacter Pylori

Helicobacter pylori dünyada çapında en sık görülen bakteriyel enfeksiyondur (4). 62 ülkenin verilerinin değerlendirildiği bir çalışmada bölgelere göre değişmekle birlikte total prevalans %48,5 olarak hesaplanmıştır. Prevalansın yüksek olduğu bölgelerin Afrika kıtası (%79,1), Latin Amerika ve Karayipler (%63,4) ve Asya kıtası (%54,7) olduğu gösterilmiştir. Prevalansın en düşük olduğu yerler ise Kuzey Amerika (%37,1), Okyanusya (%24,4) olarak belirtilmiştir (18).

Mide kanserinin bilinen en güçlü risk faktörü H. Pylori enfeksiyonudur. H. Pylori enfeksiyonu diffüz tip ve intestinal tip mide kanserinin her ikisinin de gelişme riskini artırmasına rağmen, diffüz tip kanserin gelişimi için kronik inflamasyon gerekmez, bu da H. Pylori'de maligniteye neden olan mekanizmaların mide kanserinin alt tipleri için farklı olduğunu düşündürür. Bununla birlikte bakteri ile kolonize olan popülasyonun sadece küçük bir kısmında neoplazi gelişir ve malignite riski patojen ve konak arasındaki etkileşimleri içerir, bunlar da suşa özgü bakteriyel faktörler ve/veya konakçı genotipik karakterlere bağlıdır (4).

Helicobacter Pylori enfeksiyonunun gastrik adenokarsinoma ilerlemesindeki ilk basamak normal mukozadan kronik superfisiyal gastrit aşamasına geçiştir; sonrasında sırayla atrofik gastrit, intestinal metaplazi, displazi aşamaları sonrasında adenokarsinom meydana gelir. Bir diğer dikkat çeken nokta ise gastritin lokalizasyonu ve sonuçlar arasındaki ilişkidir. Korpus ağırlıklı tutulum muhtemelen asit sekresyonunu azaltarak mide kanseri oluşumuna yol açarken, antrum ağırlıklı tutulumda ise mide sekresyonunu artırarak duodenal ülsera yatkınlık oluşturmakla beraber aslında mide kanseri riskini azaltır (19).

Mide kanseri gelişiminde suçlanan *H. Pylori* virulans faktörleri sitotoksin ilişkili gen A (CagA), vakuolize edici sitotoksin A (VacA) ve dış membran proteinleri (OMPs) olarak belirlenmiştir. CagA bakteri tarafından üretildikten sonra mide epiteline transloke olur ve sonrasında konak tirozin kinazları tarafından fosforillenir. Sonrasında Ras-ERK yolağı aktive olur böylece c-Fos ve C-Jun gibi genlerin transkripsiyonu sonucu hücre proliferasyonu için gen ekspresyonunu indüklenir. Artmış siklin D- CDK4/6 aktivitesi sonucu retinoblastom (RB) fosforillenerek E2F den ayrılır, böylece serbest kalan E2F de siklin E ekspresyonunu artırarak hücre döngüsünde S fazına girişi indükler. Ayrıca hücreye girişinden sonra fosforillenmemiş CagA E-cadherin'e bağılı β -catenin'in ayrılmasına neden olur ve nükleusta β -catenin birikiminin sonucunda hücrede RAS/MEK/ERK yolağını aktive ederek proliferasyona neden olur (20).

Vakuolize edici sitotoksin A *H. Pylori* tarafından sekrete edilir ve kültürde yer alan epitelyal hücrelerde vakuolizasyona neden olduğundan bu ismi almıştır. VacA sekrete edildikten sonra proteolize uğrar; p33 ve p55 olmak üzere iki parçaya ayrılır. P33 por formasyonu oluştururken p55 hücreye bağlanmayı sağlar. VacA sadece vakuolizasyona neden olmaz aynı zamanda mitokondriden sitokrom c5 salınımına ve sonrasında kaspaz 3 aktivasyonuna neden olarak apoptozu indükler (4). VacA Akt aktivasyonuna neden olarak GSK-3 β fosforilasyonuna neden olur. GSK-3 β normal şartlarda hücre proliferasyonunu düzenler ve Akt tarafından inhibe edilir. VacA varlığında GSK-3 β inhibe olur ve hücrede β -catenin yıkılımı engellenir. β -catenin de siklin D1 gibi genlerin over ekspresyonunu sağlayarak anormal hücre proliferasyonuna neden olur (20).

OMPs ler de JAK/STAT yolağı aktivasyonu ile inflamatuvar genlerin ekspresyonuna neden olması ve CagA protein transferinin sağlanması gibi fonksiyonlarla karsinogeneizde rol oynar (20).

Helicobacter Pylori eradikasyonunun hem sağlıklı kişilerde hem de endoskopik mukozal rezeksiyon yapılan gastrik neoplazili hastalarda mide kanseri insidansını azalttığı 2020 yapılan bir meta analizde gösterilmiştir (21). Yapılan başka bir çalışmada 1. Derece akrabalarında mide kanseri saptanan *H. Pylori* enfeksiyonu saptanan kişilerde eradikasyon tedavisi alan grupta placebo ile karşılaştırıldığında mide kanseri gelişme riski %55 daha az bulunmuştur. Yine aynı çalışmadaki veriler incelendiğinde eradikasyonun elde edildiğı grupta persistan enfeksiyonu olanlarla karşılaştırıldığında mide kanseri riskinin %73 azaldığı ortaya konulmuştur (22). Başka bir çalışma ise erken mide kanseri olarak tanımlanan endoskopik rezeksiyon uygulanan hastalarda *H. Pylori* eradikasyon tedavisinin metakron mide kanseri gelişme riskini azalttığını ortaya koymuştur (23).

Helicobacter Pylori bilinen en önemli risk faktörü olsa da *H. Pylori* ile enfekte olanların sadece % 3'ünde mide kanseri gelişmesi başka risk faktörlerinin de karsinogenezde önemli rolü olduğunu ortaya koymaktadır (24). Son dönemde yapılan bazı çalışmalarda gastrik mikrobiyatanın mide kanseri gelişiminde etkisi belirlenmeye çalışılmaktadır (24,25).

2.1.2.2. Genetik Faktörler

Mide kanseri açısından yüksek riskli bireyleri belirlemek korunma ve sürveyans açısından önemlidir. Mekanizması tam olarak ortaya konulamasa da mide kanseri tanısı almış birinci derece akrabaya sahip olmak mide kanseri için önemli bir risk faktörüdür (26). 15 vaka kontrol çalışmasının yer aldığı bir derlemede aile öyküsünün risk faktörü olduğu ortaya konulmuştur ve bu çalışmada yer alan çalışmaların çoğunluğunda risk oranı 1,5 ile 3,5 arasında bulunmakla beraber Türkiye, Kore ve Hindistan gibi bazı ülkelerde oranın daha yüksek olduğu bildirilmektedir (27).

CDH1 ve GSTM1 gibi bazı genlerdeki mutasyonların mide kanserini riskini artırdığı bilinmektedir. CDH1 geninin bir kopyasında kayıp sonucu meydana gelen mutasyonlar otozomal dominant olarak kalıtılır ve herediter diffüz mide kanseri (HDGC) oluşumu ile sonuçlanır. HDGC ve CDH1 kaybı ayrıca lobüler mide kanseri prostat kanseri ve kolorektal kanser ile de ilişkilidir (17).

2.1.2.3. Sigara ve Alkol Tüketimi

Sigara kullanımı pek çok kanser türü ile ilişkili bulunmuş olup yapılan bazı çalışmalar ile risk hesaplaması yapılmıştır. Bir çalışmada aktif sigara kullanımı olanların ve ex-smoker olan

hastaların mide kanserine yakalanma riski kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 2 katından fazla bulunmuştur (28).

42 çalışmayı içeren bir meta-analizde hiç sigara tüketimi olmayanlarla karşılaştırıldığında erkeklerde sigara kullanımının riski %60 kadınlarda %20 artırdığı saptanmış olup ex-smokerlar olanlarda bu ilişki daha zayıf bulunmuştur. Bu meta-analizdeki sonuçlar da tümörün anatomik lokasyonundan bağımsız olarak sigara kullanımının mide kanserinde bir risk faktörü olduğunu desteklemektedir (29).

Alkolün reaktif metaboliti olan asetaldehitin karsinojenik olduğu bilinmektedir. Alkol birkaç mekanizma üzerinden mide kanseri oluşumuna katkıda bulunur. Metabolizması sırasında oluşan reaktif oksijen türlerinin oluşumu ve sonucunda meydana gelen lipid peroksidasyonu veya retinoid metabolizmasını bozarak hücre büyümesi, diferansiyasyonu ve apoptoz mekanizmalarını negatif yönde etkilemesi olası mekanizmalardandır. Solvent olarak etki göstererek karsinojenlerin hücre içine penetrasyonunu artırması da başka bir mekanizmasıdır (30).

Alkol tüketimi ile mide kanseri ilişkisini gösteren çalışmalarda bazı farklılıklar mevcuttur. Bazı çalışmalarda orta düzey alkol tüketiminin mide kanseri riskini artırmadığı sadece ağır alkol tüketiminin riski artırdığı bildirilmiştir (31). Buna karşılık yapılan başka bir çalışmada düşük düzey alkol tüketiminde dahi riskin arttığı ortaya konulmuştur (32).

2.1.2.4 İlaç Kullanımı ve Kimyasal Maruziyeti

Son dönemlerde özellikle gastrik homeostazisi etkileyen ilaçların mide kanseri üzerine olan etkileri ilgi çekmektedir. En çok araştırılanlar proton pompa inhibitörleri, statinler, metformin ve non-steroid antiinflatuvar ilaçlardır (33).

Omeprazol kullanımıyla ratlarda enterokromaffin hücre kaynaklı karsinoid tümör gelişiminin ortaya konulması sonrası proton pompa inhibitörlerinin kanser gelişimine olası etkileri araştırılmaktadır. Yapılan çalışmalarda proton pompa inhibitörü kullanımı ile mide kanseri arasında kesin bir ilişki bulunamamıştır. Genel itibariyle proton pompa inhibitörlerinin özellikle kısa süreli ve düşük dozda kullanımının mide kanseri açısından güvenli olduğu ortaya konulmuşsa da doğru endikasyonda kullanımına dikkat edilmelidir (33).

NSAİDs ise klinik pratikte analjezik etki için sık kullanılan ilaçlardır. 33 çalışmanın derlendiği yaklaşık 1,9 milyon kişinin verisinin incelendiği meta analiz çalışmasında bazı

gruplarda aspirin kullanımının gastrik kanser insidansını azalttığı ortaya konulmuştur. Çalışmada Asya ve Kuzey Amerika popülasyonlarında aspirin kullanımının mide kanseri insidansını ve ölüm riskini azalttığı görülmekle birlikte Avrupa popülasyonunda fark görülmemiştir. Bu durum H. Pylori insidansının yüksek olduğu popülasyonlarda aspirinin H. Pylori aracılıklı inflamasyonu azaltması olası mekanizma olarak gösterilmiştir (34).

Statin ve metformin kullanımı ile mide kanseri riskinin azaldığını destekleyen çalışmalar olmakla birlikte bugün için kesin kanıtlar mevcut değildir (33).

Asbestoz, talc maruziyeti, kristalin silika maruziyetinin mide kanseri ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur. Bunun dışında kauçuk imalatında çalışanların, Chromium VI maruziyetinin de mide kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir (17).

2.1.2.5. Diyet

Diyet ile ilişkili faktörlerin mide kanseri gelişimiyle olan ilişkisi bilinmektedir. Özellikle tuzlanmış gıdalar, işlenmiş et ürünlerinin tüketimi, meyve tüketimi gibi faktörler ile mide kanseri arasındaki ilişki incelenmiştir. Yapılan çalışmalarda narenciye tüketiminin kardiya yerleşimli mide kanserini azalttığı ortaya konulmuştur. Narenciyenin C vitamini, beta karoten ve antioksidan açısından zengin olmasının DNA'yı mutajenik etkilerden koruması olası mekanizma olarak gösterilmiştir (35).

Yüksek tuz içerikli gıdaların tüketimi inflamasyonu artırır, mukozal bariyer hasarı ve hücre proliferasyonunu artırma gibi mekanizmalarla midede hasara neden olur. Farelerde yapılan çalışmalarda yüksek tuz içerikli gıda tüketimi ile H. Pylori enfeksiyonu sinerjistik etkili bulunmuştur (36). Tuzlanarak saklanan gıdalar özellikle mide kanserinin daha sık görüldüğü Asya kıtasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu gıdaların yüksek N- nitrosamin içermesinin de karsinogenezde rol oynadığı belirtilmiştir (35).

Obezite ve mide kanseri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda BMI ile kardiya yerleşimli mide kanseri arasında ilişki saptanmıştır. Bununla birlikte non-kardiya yerleşimli mide kanseri arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır. Obez bireylerde IL-6, TNF- alfa gibi sitokinlerin üretimi ile bu bireylerin kronik inflamatuvar durumda bulunmaları kanser gelişiminde olası mekanizma olarak belirtilmiştir (35).

2.1.3. Karsinogenezis ve Prekanseröz Lezyonlar

Gastrik karsinogenezis çok basamaklı bir süreci içermektedir. Correa kaskadı olarak bilinen bu yapıda normal mukozadan superfisial gastrit, atrofik gastrit, intestinal metaplazi, displazi ve son olarak karsinomu içeren bir yapı olarak ortaya konulmuştur (37). Bu modellemede kronik inflamasyon mide kanseri gelişiminde primer patojenik faktördür (38).

2.1.3.1 Otoimmün Gastrit ve Atrofik Gastrit

Otoimmün gastrit kronik gastritin önde gelen sebeplerinden biri olup, parietal hücrelere ve intrinsik faktöre karşı adaptif immün yanıtın aktivasyonu sonucu oluşur. Diğer kronik inflamasyon nedenleri gibi otoimmün gastrit de intestinal metaplazi yoluyla mide kanserine progrese olabilir (39).

Atrofik gastrit; gastrik mukozal glandların kaybı ve atrofi olarak tanımlanmakta olup kronik gastrit nedeniyle oluşur. Bu özelleşmiş hücrelerin kaybı hipoklorhidri gibi bazı gastrik fonksiyon kayıplarına neden olmaktadır. Mide asidi üretiminin azalması ve pH artışı sonucu demir gibi bazı besinlerin emiliminde bozulmalar meydana gelebildiği gibi gastrik mikrobiyatada değişiklikler de oluşur (39).

2.1.3.2. İntestinal Metaplazi

İntestinal metaplazi genellikle endoskopi sırasında rastlantısal olarak saptanır ve asemptomatiktir. İntestinal metaplazi gastrik mukozanın ve glandların intestinal diferansiyasyonu olarak tanımlanır ve komplet ve inkomplet olmak üzere 2 alt tipi mevcuttur. Komplet intestinal metaplazide ince barsak epiteline benzer şekilde Goblet hücreleri, Paneth hücreleri, eosinofilik enterositler ve fırçamsı kenarları bulunmaktadır. Ayrıca gastrik musin belirteçlerinde ekspresyon kaybı (MUC1, MUC5AC, MUC6) ve intestinal sialik musin marker (MUC2) ekspresyonu ile ilişkilidir. İnkomplet intestinal metaplazide ise absorptif hücre yokluğu ile daha çok kalın barsak epiteline benzer bir yapı mevcuttur; ancak gastrik foveolar epitele benzer kolumnar hücreler vardır. İnkomplet metaplazide fırçamsı kenar yoktur ve gastrik musin belirteçleri (MUC1, MUC5AC, MUC6) ile birlikte MUC2 ekspresyonu mevcuttur (39).

Yapılan çalışmalarda ileri düzeyde atrofi ve metaplazinin saptanan hastaların mide kanseri açısından riskli olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle yüksek riskli popülasyonun tanımlanması izlem, erken müdahale ve prognoz açısından önemlidir (40).

2.1.3.4. Displazi

Displazi gastrik karsinogeneziste son basamağı oluşturmakta ve doku invazyonu oluşturmada meydana gelen neoplastik değişiklikleri tanımlar (41). Displazi en sık antrumdan köken alır, genellikle asemptomatik olmakla birlikte kanama, anemi, dispepsi geniş ya da ülser lezyonlardan kaynaklanabilir. Endoskopik olarak düz, deprese ya da eleve (polipoid) ile presente olur ve erozyon, ülser eşlik edebilir (42).

Displazi derecelendirmesinde birtakım sınıflandırma sistemleri kullanılmaktadır (45). Padova ve Viyana sınıflandırma sistemlerinde LGD (low grade displazi) ve HGD (high grade displazi) şeklinde 2 katmanlı bir sistem kullanılmaktadır. Nükleer atipi, mitotik aktivasyon, sitoplazmik diferansiyasyon ve yapısal distorsiyon LGD/HGD derecelendirmesinde kullanılmaktadır (42).

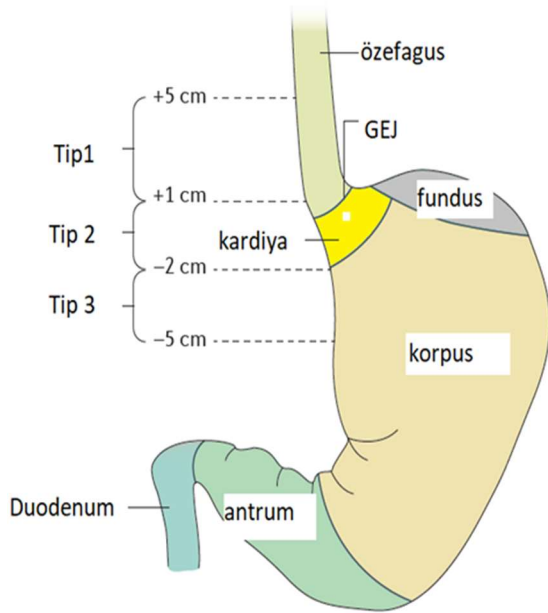
Displazi değerlendirmesinde tam bir konsensus sağlanamamıştır. Japon patoloğlar adenokarsinom tanısını koyarken sitolojik ve yapısal atipik değişiklikleri değerlendirirken, Kuzey Amerika Avrupa ve Kore de aynı tanı için lamina propria invazyonu tanı için en önemli parametredir. Japonyada yüksek dereceli sellüler ve/veya yapısal atipi içeren non-invaziv neoplastik lezyonlar non-invaziv karsinom olarak sınıflandırılırken diğer ülkelerde aynı lezyonlar HGD olarak tanımlanır (42).

2.1.4. Anatomik, Histolojik ve Moleküler Sınıflandırma

2.1.4.1 Anatomik Sınıflandırma

Mide kanserinin kardiya (gastroözefageal junction) ve non- kardiya olarak anatomik klasifikasyonu hastalığın seyri ve tedavi farklılıkları nedeniyle önem arz etmektedir (43). Siewert Stein klasifikasyonu gastroözefageal junction tümörlerini sınıflandırmak için ortaya konulmuştur (44). Bu sınıflandırmaya göre Tip 1 gastrik adenokarsinom Z çizgisinin 1-5 cm üzerini kapsamaktadır. Tip 2 tümör (kardiya-gerçek junction tümörü) ise Z çizgisinin 1 cm üstü ile 2 cm altına kadar olan alanı kapsamaktadır. Tip 3 tümörler ise Z çizgisinin 2-5 cm altındaki

alandan kaynaklanan tümörlerdir (45). Klinik yaklaşımda Tip 1 tümörler özefagus tümörü gibi değerlendirilirken, Tip 2 ve Tip 3 tümörler mide kanseri olarak tedavi edilirler.



Şekil 3: Siewert- Stein sınıflandırması (45)

Batıda her 3 tip neredeyse eşit oranda görülmesine rağmen, Asya’da Tip 2 ve Tip 3 Tip 1’e oranla daha sık görülmektedir. Daha büyük daha derin yerleşimli ve lenf nodu metastazı Tip 3’e oranla Tip 2 de daha sık görülmektedir. 5 yıllık sağ kalıma baktığımızda 3 Tip arasında anlamlı fark olmadığı ortaya konulmuştur (46). 125 hastanın yer aldığı bir çalışmada R0 rezeksiyon eldesi Tip 2 tümörlere oranla Tip 3 tümörlerde daha sık olarak saptanmıştır. Yine aynı çalışmada R0 rezeksiyon sonrası metastaz lokalizasyonu karşılaştırılmış, Tip 2 tümörler en sık karaciğer lokalizasyonu ile presente olurken, Tip 3 tümörlerde periton metastazı daha sık görülür (47).

2.1.4.2 Histolojik Sınıflandırma

Mide kanserinin histolojik sınıflamaları için farklı sistemler ortaya konulmuştur. Bunlar arasında en bilinenleri Lauren sınıflaması ve WHO sınıflamasıdır.

2.1.4.2.1 Lauren Sınıflaması

Lauren sınıflamasında mide kanseri intestinal ve diffüz olmak üzere 2 ana alt tipe ayırmıştır. Yapılan çalışmaların çoğunluğunda intestinal tip daha sık görülmektedir; Lauren çalışmasındaki hastaların %53'ünü intestinal, %33'ünü diffüz tip olarak tanımlamış, kalan %14'ünü ise her iki tipten farklı histolojik tip olarak değerlendirmiştir (48). 54,099 hastanın yer aldığı bir çalışmada ise intestinal tip %74, diffüz tip %14 kalan %10 ise diğer epiteliyal karsinomalar olarak tanımlanmıştır (49). Özellikle Uzak Doğu kaynaklı yapılan bazı çalışmalarda ise intestinal tip karsinomlar ile diffüz tip arasındaki fark daha az bulunmuştur. 3071 hastanın yer aldığı bir çalışmada hastaların %46,3'ü intestinal tip karsinom iken %32,6'ının diffüz tipte karsinom olduğu, %21,1'inin ise miks tipte olduğu ortaya konulmuştur (50). Yine uzak doğu kaynaklı 805 hastanın yer aldığı bir başka çalışmada hastaların %49,2'sinin intestinal tip, %43,7'sinin diffüz tipte karsinom olduğu belirlenmiştir (51).

Patohistolojik olarak intestinal tip adenokarsinom gland benzeri koheziv hücrelerden oluşmaktayken, diffüz tip hücre- hücre etkileşimlerinden yoksun, tek tek ya da küçük gruplar halinde stroma invazyonuna neden olan, koheziv olmayan stromada dağılmış tümör hücreleri ile karakterizedir (51).

İntestinal ve diffüz tip mide adenokarsinomlarının epidemiyolojisine baktığımızda; intestinal tip daha çok ileri yaş erkeklerde görülürken, diffüz tip genç hastalarda ve intestinal tipe oranla kadınlarda daha sık görülmektedir (51). Bununla birlikte yapılan başka bir çalışmada diffüz tip erkeklerde daha sık görülmesine rağmen oransal olarak bakıldığında erkek/kadın oranının intestinal tipe göre belirgin azaldığı görülmüştür (52). Diffüz tip mide karsinomunda intestinal tipe oranla distal yerleşim daha sıktır ve daha ileri TNM evresinde görülmektedir (51). Ayrıca diffüz tip olarak tanımlanan hastalarda muskularis propria invazyonu, lenfatik invazyon ve lenf nodu metastazı daha sıktır (52).

İntestinal tip karsinom genellikle atrofik gastrit ya da intestinal metaplaziden köken alırken, diffüz tip midedeki kök hücrelerden kaynaklanmaktadır ve prekanseröz bir evre ile ilişkili değildir. Daha genç yaşta ve kadınlarda görülebilmesi göz önüne alındığında diffüz tipte mide karsinomu gelişiminin çevresel faktörlerden daha çok genetik faktörlerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (52).

Diffüz tip mide karsinomunda erken dönemde muskularis propria invazyonu ve lenfatik yayılım daha sık olması nedeniyle lenf nodu invazyonu ve peritoneal yayılım daha sıktır (52). İntestinal tipte ise daha sık olarak karaciğer metastazı görülür (53).

İntestinal tip ve diffüz tip arasında genetik özellikleri arasında yapılan karşılaştırmalarda FHIT, PTEN ve mutant p53 ekspresyonunun intestinal tipte diffüz tipe oranla daha sık görüldüğü ortaya konulmuştur. FHIT, PTEN ve p53 tümör supresör genler olarak proliferasyon ve apoptoz arasında dengeyi sağlarlar. Ayrıca intestinal tipte EMMPRIN (extracellular matrix metalloproteinase inducer) ekspresyonunun daha fazla olduğu da ortaya konulmuştur. Bu ekspresyonun matriks metalloproteinaz (MMP-2) ve VEGF ekspresyonunu arttırdığı saptanmış ve bu durumun intestinal tipte karaciğer metastazının daha sık olmasını açıklayabileceği hipotezi ortaya atılmıştır (52).

Rekürrensleri açısından bakacak olursak yapılan bir çalışmada diffüz tipte intestinal tipe göre rekürrens oranı daha yüksektir (%65 vs %41). Diffüz tipte en sık peritoneal metastaz görülürken, intestinal tipte lokorejyonel ve hematojen rekürrens daha sıktır. Peritoneal rekürrens diffüz tipte daha sık olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı fark ortaya konulmuşken, hematojen ve lokorejyonel rekürrenste her iki tip arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır. Hematojen rekürrenslerin tiplere göre sınıflandırıldığında ise intestinal tipte en sık karaciğer (%88), akciğer (%10), kemik (%2) iken; diffüz tipte en sık karaciğer (%50), kemik (%18), akciğer (%14) ve cilt tutulumu (%14), ve beyin (%5) lokalizasyonu olarak saptanmıştır (54).

Prognoz açısından bakıldığında intestinal tip karsinomun prognozu diffüz tipe kıyasla daha iyi olduğu görülmüştür (51,52). Sağkalım analizlerine bakıldığında 3000 hastanın yer aldığı bir çalışmada 5 yıllık total sağkalım intestinal tipte, diffüz tipte ve miks tipte sırasıyla %57,7, %45,6, %43,4 olarak hesaplanmıştır. Yine aynı çalışmadaki 5 yıllık hastalıksız sağ kalım analizinde intestinal tipte, diffüz tipte ve miks tipte sırasıyla %55,8, %41,5, %42,0 olarak belirlenmiştir (50).

2.1.4.2.2. WHO Sınıflaması

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamasına göre mide adenokarsinomu 5 ana alt tipe ayrılır: tübüler, papiller, zayıf koheziv (taşlı yüzük hücreli ve diğer alttipler), müsinöz ve mikst tip (42).

Tübüler tip adenokarsinom en sık görülen alttıptir bunu sırasıyla papiller ve müsinöz tip adenokarsinom takip eder. Taşlı yüzük hücreli adenokarsinom mide kanserlerinin yaklaşık %10'unu oluşturur ve tümör dokusunun %50'sinden fazlasında taşlı yüzük hücrelerinin görülmesi ile tanımlanır (55). Yapılan çalışmaların önemli bir kısmında taşlı yüzük hücreli adenokarsinomun kötü prognoz göstergesi olduğu ortaya konulmuştur (56,57). Papiller adenokarsinom ise sıklıkla ileri yaş, proksimal yerleşimli, serozal invazyon açısından negatif ve sık karaciğer metastazı özellikleri göstermekle birlikte papiller olmayan tiplerle karşılaştırıldığında 5 yıllık total sağ kalımı daha kötüdür, bununla birlikte aynı evre hastalıkta papiller ve papiller olmayan arasında 5 yıllık sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (58). Müsinöz adenokarsinomunun özellikleri ise daha genç popülasyonda görülmesi, distal yerleşimli olması, muskularis propria invazyonu, lenf nodu tutulumu ve peritoneal yayılım ile ilişkili olmasıdır (59).

WHO sınıflaması içerisinde adenokarsinom dışında daha nadir görülen başka alttıpler de mevcuttur. Adenoskuamöz karsinom mide kanserlerinin %1'inden daha azını oluşturmaktadır. Histolojik olarak adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom özelliklerini birlikte taşır ve skuamöz hücreli karsinom tümör kitlesinin en az %25'ini oluşturmalıdır (60). Adenokarsinom ile karşılaştırıldığında prognozunun daha kötü olduğu ortaya konulmuştur (60,61). Yine nadir görülen alt tiplerden skuamöz hücreli alt tip de mide kanserlerinin %0,2'sini oluşturmakta ve adenokanser ile karşılaştırıldığında prognozunun daha kötü olduğu gösterilmiştir (61).

2.1.4.3. Moleküler Sınıflandırma

Geleneksel histolojik sınıflamaların mide kanserinin moleküler heterojenitesi nedeniyle klinik değerlendirmeye yardımcı olması açısından sınırlı faydası olmaktadır. Ayrıca geleneksel morfoloji tabanlı sınıflandırmalar ileri evre mide kanserinde prognozu belirlemede ve tedavi yanıtını öngörmede rehberlik edemezler. Moleküler testlerle yapılan alt tiplendirme, sınıflamanın karmaşıklığını artırsa bile, genetik ve moleküler tabanlı sınıflama hedefe yönelik tedaviler için önemlidir (62).

2.1.4.3.1. İntrinsik Alt Tipler

2011 yılında Tan ve arkadaşları ilk kez mide kanserinin moleküler alt tiplerini tanımlamışlardır. Moleküler olarak mide kanserini genomik intestinal (G-INT) ve genomik diffüz (G-DIF) olmak üzere iki alttıpe ayırmışlardır. Bu isimlendirme alt tiplerin Lauren

sınıflandırması ile olan konkordansı nedeniyle yapılmıştır. Lauren sınıflandırması ile arasındaki ilişki nedeniyle isimlendirme yapılmış olsa da aralarındaki toplam konkordans oranı %64'tür (63).

Genetik incelemede G-INT alt tipinde karbonhidrat ve protein metabolizması ile ilişkili FUT2 (fukoziltransferaz 2) ve hücre adezyonu ile ilişkili LGALS4 (Lektin), CDH17 (kadherin) gibi genlerin upregüle olduğu saptanmıştır. Buna karşılık G-DIF alt tipinde hücre proliferasyonu ile ilişkili AURKB (Aurora kinase B) ve yağ asidi metabolizması ile ilişkili ELOVL5 (ELOVL family member 5) genlerinin upregülasyonu mevcuttur (63).

Tablo 2: İntrinsik Alt Tiplerin Özellikleri (62)

	G-INT	G-DIF
Histoloji	İntestinal histoloji (91/133)	Diffüz histoloji (64/107)
Moleküler değişiklikler	Karbonhidrat ve protein metabolizması (FUT 2) Hücre adezyon (LGALS4, CDH17)	Hücre proliferasyonu (AURKB) Yağ asidi metabolizması (ELOVL5)
Tedaviye yanıt	İn vitro, 5-FU ve oksaliptatin sensitif	İn vitro, sisplatin sensitif
Prognoz	Daha iyi sağ kalım	Kötü

(G-DIF: Genomik diffüz, G-INT: Genomik intestinal)

Moleküler sınıflamanın prognoza etkisi incelendiğinde G-DIF alt tipinin G-INT alt tipine göre daha kötü sağkalıma sahip olduğu belirlenmiştir. Yapılan analizlerle Lauren sınıflamasının aksine intrinsik alt tiplerin prognostik değerinin olduğu ortaya konulmuştur. İn-vitro KT yanıtları incelendiğinde G-INT alt tipinin 5-FU ve oksaliptatine daha sensitif olduğu, buna karşılık G-DIF alt tipinin sisplatine daha sensitif olduğu sonucuna varılmıştır (63).

2.1.4.3.2. Singapur- Duke Sınıflaması

Lei ve arkadaşları 2013 yılında 248 mide tümörünün verilerini inceledikleri bir çalışmada mide kanserini proliferatif, metabolik ve mezenkimal olmak üzere 3 alt tipe ayırmışlardır (42). Bu isimlendirme KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) biyolojik yolları ve GO (Gene Ontology) koleksiyonundaki gen setlerinin tümörlerdeki varlığının değerlendirilmesi ile yapılmıştır. KEGG fokal adezyon, KEGG ekstraselüler matriks reseptör

etkileşim ve GO hücre adezyon genlerinin sık represantasyonunun görüldüğü alt tip mezenkimal alt tip olarak isimlendirilmiştir. KEGG hücre döngüsü, KEGG DNA replikasyonu ve 13 GO hücre döngüsü gen setlerinin varlığı ile karakterize olan alt tip proliferatif olarak; KEGG metabolik yollar ve GO sindirim gen setlerinin varlığı ile karakterize olan alt tip ise metabolik olarak isimlendirilmiştir (64).

Proliferatif olarak tanımlanan alt tipin Lauren sınıflamasındaki intestinal tip ile ilişkili olduğu, artmış TP53 mutasyonu ile karakterize olduğu, birçok onkojenik yolda yüksek aktivite ile presente olduğu ortaya konulmuştur (64,65).

Mezenkimal alt tipin ise özellikle epitelial-mezenkimal geçiş yollarında yüksek aktivite ile karakterize olduğu ayrıca hücrelerin kanser kök hücre (CSC) benzeri özellikler gösterdiği belirlenmiştir (64,65). Ayrıca mezenkimal alt tipte fosfatidylinositol 3-kinase-AKT-mTOR (PI3K/Akt/mTOR) yolağının daha yüksek aktivitede saptandığı ve bu yolağı hedef alan tedavilere daha duyarlı olduğu ortaya konulmuştur (62,64).

Metabolik alt tipin ise gastrik adenokarsinom gelişiminde bir ara basamak olarak öne sürülen spasmolitik polipeptid eksprese eden metaplazi (SPEM) olarak adlandırılan bir tür gastrik metaplazi ile ilişkili yolda yüksek aktivite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu metaplazinin progresyonunun metabolik alt tipin ayırıcı bir özelliği olabileceği öne sürülmüştür (64). Ayrıca metabolik alt tipin 5-FU'ya sensitivitesinin diğer tiplere kıyasla daha fazla olduğu da belirlenmiştir (64,65).

2.1.4.3.3. TCGA Sınıflaması

TCGA (The Cancer Genom Atlas) Network tarafından 295 gastrik adenokarsinom incelenerek yapılan çalışmada mide kanseri moleküler olarak EBV pozitif tümörler, mikrosatellit instabil tümörler, genomik stabil tümörler, kromozomal instabil tümörleri içeren alt tip olarak 4 alt tipe ayrılmıştır. Hastaların 26'sı (%8,8) EBV pozitif alt tipinde, 64'ü (%21,7) mikrosatellit instabil, 58'i (%19,7) genomik stabil, 147'si (%49,8) kromozomal instabil alt tipinde sınıflandırılmıştır (66).

2.1.4.3.3.1 EBV Pozitif Tümör Alt Tipi

EBV pozitif tümörler alt tipi sıklıkla erkeklerde (%81), mide fundus ve korpus yerleşimli (%62) olarak görülmüştür. EBV pozitif tümörlerde DNA hipermetilasyonu sık görülmekte ve TCGA tarafından raporlanan tüm kanser türleri içerisinde promoter DNA hipermetilasyonunun

en sık görüldüğü tür olarak belirlenmiştir. CpG adalarının metilasyonu da EBV ilişkili alt tipte sık görülür. Tüm EBV pozitif tümörlerde CDKN2A (p16^{INK4A}) promoter hipermetilasyonu görülmesine karşın, mikrosatellit instabil tümörlerin özelliği olan MLH1 hipermetilasyonu gözlenmemiştir. EBV pozitif mide kanserinde PIK3CA (phosphatidylinositol 3-kinase) rekürren mutasyonları %80 oranında görülmektedir. Bunun dışında %55 oranında ARID1A (AT-rich interactive domain-containing protein 1A) ve %23 oranında BCOR (BCL6 corepressor) mutasyonları görülürken nadiren TP53 mutasyonu görülür. BCOR anti apoptotik bir proteini kodlamakta olup lösemi ve medulloblastom gibi malignitelerde de mutasyonu saptanmıştır (66). ARID1A da bir tümör supressor gen olup endometrium ve over malignitelerinde de mutasyonu belirlenmiştir (67).

Yapılan çalışmada 9p24.1 lokusunda rekürren amplifikasyon saptanmış olup bölge JAK2, CD274, PDCD1LG2'yi içermektedir. JAK-2 reseptör tirozin kinaz kodlamakta olup potansiyel terapötik bir hedeftir. CD274 ve PDCD1LG2 sırasıyla PD-L1 ve PD-L2'yi kodlamakta bu immunsupresan proteinler günümüzde anti tümör yanıt için hedeflenmektedir. Bu 9p amplifikasyonu EBV pozitif tümörlerde yaklaşık %15 oranında görülmektedir (66).

2.1.4.3.3.2 Mikrosatellit İnstabil Alt Tip

MSI alt tipi göreceli olarak ileri yaşta (medyan 72 yaş) ve daha sık olarak kadınlarda (%56) görülmektedir. MLH1 bir DNA mismatch repair gen olup mutasyonu sonucu kolorektal ve endometrial kanserler görülebilmektedir (68). MSI alt tip MLH1 promoter metilasyonu ile genin susturulması ile ilişkilidir. Ayrıca MSI alt tipte PIK3CA, ERBB3, ERBB2 ve EGFR mutasyonları görülmektedir (66). Ayrıca MSI alt tipte yüksek oranda PD-L1 ekspresyonu da görülür. MSI alt tip kanserler daha çok antrum yerleşimli, H. Pylori ve intestinal metaplazi ile ilişkilidir. EBV pozitif alt tipte olduğu gibi MSI alt tip de CpG metilatör fenotip (CIMP) göstermektedir (62).

2.1.4.3.3.4 Genomik Stabil Alt Tip

Genomik stabil alt tipte tümörler genel olarak Lauren sınıflamasındaki diffüz tip kanserleri içerir ve oransal olarak %73'ü diffüz tiptedir. MSI alt tipin aksine daha genç yaşta (medyan yaş 59) görülürler. Genomik stabil alt tip düşük düzeyde somatik kopya sayı değişiklikleri (SCNA) göstermesi ile kromozomal instabil alt tipten ayırt edilir (66).

Hereditör mide kanserlerinde görülen germline CDH1 mutasyonu genomik instabil tümörlerde somatik olarak görülür ve vakaların yaklaşık %37'sinde saptanmıştır (66).

RHOA(Ras homolog family member A), ROCK1, mDIA ve Protein kinaz N yoluyla aktin- miyozin bağımlı hücre kontraktilesini ve hücre motiliteyi kontrol eder, ayrıca STAT3 yoluyla karsinogenezi destekler. RHOA mutasyonu genomik stabil tümörlerin yaklaşık %15'inde saptanmıştır. RHOA'nın hücre motilitesindeki rolü göz önüne alındığında, RHOA'nın modülasyonu, diffüz tümörlerin ayırt edici özellikleri olan farklı büyüme modellerine ve hücresel kohezyon kaybına etki edebilir (66).

Bunların dışında CLDN18-ARHGAP gen reorganizasyonları ve ARID1A mutasyonları da genomik stabil tümörlerde görülmektedir. CLDN18- ARHGAP veya RHOA mutasyonu genomik stabil tümörlerin %30'unda görülmekte olup, bu genomik değişimler diffüz tip mide kanserinin invaziv fenotipine katkıda bulunduğunu düşündürmektedir (66).

2.1.4.3.3. Kromozomal İstabil Alt Tip

Kromozomal instabil (CIN) alt tip tümörler genellikle gastroözofageal junction/kardiya yerleşimli (%65) olup, intestinal tip mide kanseri ile ilişkili bulunmuştur (62,66). Bu alt tipde yer alan tümörlerde %71 oranında TP53 mutasyonu saptanmış olup, anöploidide belirgindir (66).

RTK/Ras aktivasyonunun yanı sıra ERBB2 (24%), KRAS/NRAS (18%), EGFR (10%), ERBB3 (8%), FGFR2 (8%), and MET (8%) genlerinin amplifikasyonu da görülür ve tedavide hedef alınabilmeleri klinik olarak da önemlerini göstermektedir (62).

2.1.4.3.4. ACRG Sınıflaması

2015 yılında ACRG (Asia Cancer Research Group) tarafından 300 mide tümörünün gen profilinin incelenmesi ile mide kanseri mikrosatellit instabil (MSI), mikrosatellit stabil/epitelyal mezenkimal geçiş alt tipi (MSS/EMT), mikrosatellit stabil/ TP53 aktif (MSS/TP53+), mikrosatellit stabil TP53 inaktif (MSS/TP53-) olmak üzere 4 alt tipe ayrılmıştır. Bu hastaların %35,7'si MSS/TP53- alt tipinde, %26,3'ü MSS/TP53+, %22,7'si MSI, %15,3'ü MSS/EMT alt tipinde gruplanmıştır (69).

2.1.4.3.4.1. MSI Alt Tip

MSI alt tipde yer alan tümörler genelde antrum yerleşimli (%75), çoğunluğu intestinal alt tipde (%61.8) ve yarısından fazlası erken evre (I/II) tümörlerdir. Ayrıca MSI alt tipin en iyi

prognoza sahip olduğu da belirlenmiştir. MSI alt tipin diğer alt tiplerle kıyaslandığında karaciğere sınırlı metastaz oranının daha yüksek olduğu (%23) bulunmuştur. MSI alt tipte *KRAS* (23,3%), PI3K-PTEN-mTOR yolağı mutasyonları (42%), *ALK* (16,3%) ve *ARID1A* (44,2%) gen mutasyonları görülmektedir (69).

2.1.4.3.4.2. MSS/EMT Alt Tip

MSS/EMT alt tipinde sınıflandırılan hastaların diğer gruplarla kıyaslandığında daha genç hasta grubu olduğu, hastaların büyük çoğunluğunun (%80,4) Lauren sınıflamasında diffüz alt tip olarak sınıflandığı ve tanı anında daha ileri evre (III/IV) oldukları belirlenmiştir. MSS/EMT alt tipin diğer alt tiplerle kıyaslandığında en kötü prognoza sahip olduğu, en yüksek rekürrens oranına sahip olduğu (%63), alt tipler arasında peritoneal yayılımın en sık (%64) görüldüğü alt tip olduğu ortaya konulmuştur. Ayrıca MSS/EMT diğer tiplerle kıyaslandığında en az mutasyonun görüldüğü alt tip olmuştur. MSS/EMT tümörlerde *CDH1* ekspresyon kaybı görülmektedir (69).

2.1.4.3.4.3. MSS/TP53+ Alt Tip

MSS/TP53+ alt tipindeki tümörler MSI alt tipinden sonra en iyi ikinci iyi prognoza sahip alt tip olup, EBV pozitifliğinin en sık görüldüğü alt tiptir. *APC*, *ARID1A*, *KRAS*, *PIK3CA* ve *SMAD4* mutasyonları MSS/TP53- alt tipe kıyasla MSS/TP53+ alt tipte daha sık görülür (69).

2.1.4.3.4.4. MSS/TP53- Alt Tip

MSS/TP53- alt tip *TP53* mutasyonunun en sık (%60) diğer mutasyonların daha az görüldüğü alt tiptir (84,91). *ERBB2*, *EGFR*, *CCNE1*, *CCND1*, *MDM2*, *ROBO2*, *GATA6* ve *MYC* genlerine ait rekürren fokal mutasyonlar bu alt tipte yaygın olarak görülmektedir (62,69).

TGCA ve ACRG sınıflamaları kıyaslandığında MSI alt tiplerinde benzerlikler görülmekte, bununla birlikte alt tipler arasında farklılıklar olsa da EBV alt tipi MSS/TP53+ alt tipine, GS alt tipi MSS/EMT alt tipine, CIN alt tipi MSS/TP53- alt tipine karşılık gelmektedir (62,69).

2.1.5 Tanı

Mide kanserinde semptomlar sıklıkla belirsiz ve spesifik olmadığından tanı koymak zordur. Karın ağrısı, kilo kaybı, disfaji, kusma gibi semptomlar görülebilir (70). Bu semptomların yanı sıra dispepsi toplumda sık görülen gastrointestinal yakınmalardan biridir ve

toplumun %20-40'ını etkiler. Dispepsi epigastrik rahatsızlık, şişkinlik, anoreksi, erken doyma, regürjitasyon, mide bulantısı gibi semptomları kapsamaktadır (71). Gastrointestinal hastalıklar konsepti organik bozukluklar, motilite bozuklukları ve fonksiyonel bozukluklar olmak üzere gastroenterolojide 3 klinik alanı tanımlamaktadır (72). Dispepsi de fonksiyonel ve organik dispepsi olmak üzere 2 gruba ayrılmaktadır (73). Fonksiyonel gastrointestinal hastalıkları tanımlamak için Roma IV kriterleri belirlenmiştir ve buna göre fonksiyonel dispepsi için postprandiyal dolgunluk, erken doyma, epigastrik ağrı ve epigastrik yanma semptomlarının en az birinin günlük işleri etkileyecek kadar ciddi olması, semptomların haftada en az 3 gün olması ve son 3 aydır tanı kriterlerinin var olmasının yanı sıra semptomların en az 6 aydır başlamış olması, endoskopi dahil semptomları açıklayacak organik bir hastalık olmaması olarak belirlenmiştir (74,75).

Dispepsi semptomları malign hastalıklar ve diğer üst gastrointestinal sistem hastalıklarını güvenilir bir şekilde tanımlayamadığından hastaları kategorize etmek amacıyla alarm semptomlarının varlığı klinik yaklaşımda kullanılmaktadır. 45- 55 yaş (ortalama yaş 50) yeni başlangıçlı dispepsi yakınmalarına alarm semptom veya bulguları eşlik eden hastalara endoskopik inceleme yapılmalıdır (71).

Tablo 3: Alarm Semptomları (71)

Alarm Semptom ve Bulguları
Yaş $\geq$ 50
Birinci derece akrabalarında üst gastrointestinal sistem malignite öyküsü
İstemsiz kilo kaybı
Gastrointestinal kanama ya da demir eksikliği anemisi
Disfaji
Odinofaji
Dirençli kusma
Organik patoloji gösteren abdomen görüntüleme

Bununla birlikte alarm semptom ve bulgularının fonksiyonel dispepsi ve organik dispepsiyi ayırt etmede sınırlı katkısının olduğu ortaya konulmuştur (73). 57,000 hastanın yer aldığı bir meta-analizde alarm semptomlarının ortalama sensitivitesi %67 (%54-83), ortalama spesifitesi %66 (%55-79) olarak belirlenmiştir (76). Yapılan diğer çalışmalarda ve meta analizlerde de alarm semptomlarının pozitif prediktif değerinin düşük olduğu saptanmıştır (77,78). Ayrıca mide kanseri tanısı alan ve dispeptik yakınmaları olan her 4 hastadan birinin

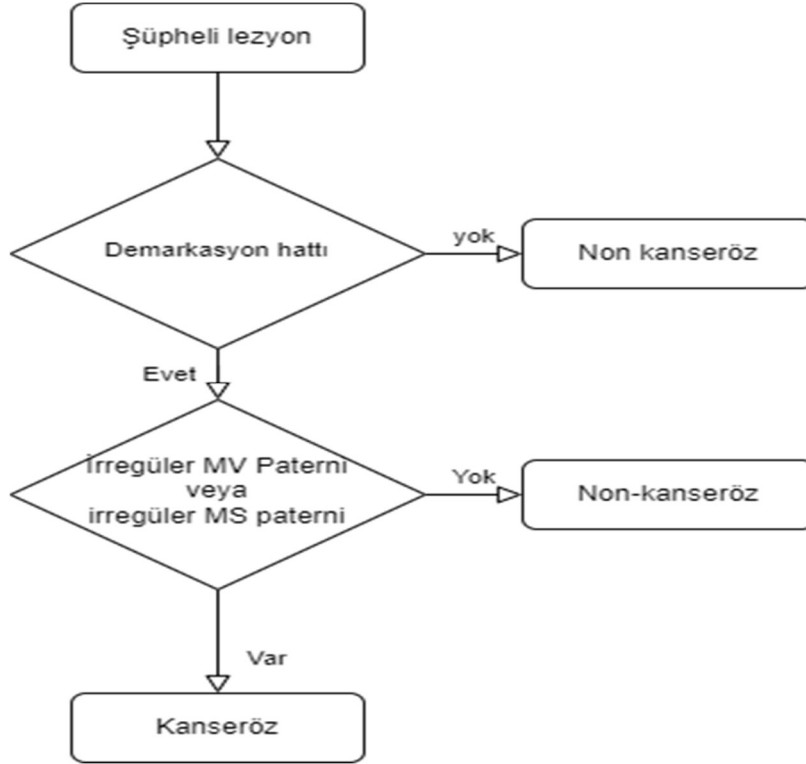
alarm semptomlarının olmadığını da göz önünde bulundurmak gerekir (78). 55 yaş üzeri yeni başlangıçlı dispeptik yakınmaları olan hastalara endoskopik değerlendirme yapılmalıdır (70).

2.1.5.1. Endoskopi

Mide kanseri endoskopi sırasında kitlesel lezyon olarak görülebilmesinin yanı sıra, iyileşmeyen ülserler veya linitis plastica olarak bilinen diffüz infiltratif formda çıkabilir (79).

Endoskopide neoplastik lezyonların doğru tanısı lezyonun saptanması ve karakterizasyonundan oluşan 2 basamaklı bir süreci gerektirmektedir. Lezyonda tümörün neden olduğu vaskülarizasyon nedeniyle kırmızımsı bir görüntü veya artmış glandüler dansite ile neoplastik infiltrasyon ile ilişkili soluk renk görülebilir. Işık refleksiyonu veya spontan kanama da diğer önemli göstergelerdir (80).

Tanımlanan lezyonun endoskopik özelliklerinin değerlendirilerek kanseröz lezyonun ayrımı yapılabilmesi için MESDA-G (Magnifying endoscopy simple diagnostic algorithm for gastric cancer) olarak isimlendirilen tanısal algoritma ortaya konulmuştur. Buna göre lezyon büyütme özellikli endoskopi VS (vessels plus surface) sınıflandırma sistemine göre değerlendirilmesi önerilmiştir. Bu sistemde ilk değerlendirilecek olan demarkasyon hattıdır; demarkasyon hattı yoksa lezyon non-kanseröz olarak değerlendirilir. Demarkasyon hattı saptanması durumunda VS sistemine göre değerlendirme yapılmalıdır; irregüler MV (microvascular) patern ve/veya irregüler MS (microsurface) patern görülürse lezyon kanseröz olarak tanımlanır. Her iki paternin de görülmemesi durumunda lezyon non-kanseröz olarak tanımlanır (81).



Şekil 4: MESDA-G (81)

ESGE (European Society Of Gastrointestinal Endoscopy) rehberinde endoskopik tedaviye uygun görülen erken evre lezyonlarda geniş biyopsilemenin skar dokusu oluşumu ve submukozal fibrozisi artırarak endoskopik rezeksiyonu tehlikeye atma ihtimali nedeniyle bu lezyonlarda 2 adet biyopsi alınmasını önermişlerdir. Endoskopik tedaviye uygun olmayan daha ileri evredeki lezyonlar için en az 6 biyopsi örneği alınması önerilmiştir. Görüntüleme veya endoskopik incelemede linitis plastica şüphesi olan vakalarda ise ‘bite-on bite’ adı verilen aynı noktadan birden fazla biyopsi alınmasını öngören teknikle en az 10 adet biyopsi alınması önerilmiştir (82).

Endoskopide atlanan lezyonlarla ilgili yapılan bir meta-analiz çalışmasında ortalama %9,4 vakanın endoskopi sırasında saptanamadığı, saptanamayan lezyonların genelde korpus yerleşimli olduğu, genç yaş, kadın cinsiyet, belirgin atrofi, uygunsuz sayıda alınan biyopsi fragmanlarının tanı hataları açısından prediktif faktörler olduğu ortaya konulmuştur (83).

2.1.5.2. Endoskopik Ultrasonografi (EUS)

Mide kanserinde evreleme amaçlı EUS kullanımı tartışmalıdır ve klinik rehberlerde rutin kullanımı önerilmemiştir (84). EUS incelemesinin lokorejyonel evrelemedeki tanıl

doğruluğunu değerlendiren bir meta analiz çalışmasında EUS' un yüzeysel (T1-T2) lezyonlarla ileri (T3-T4) ayırt etmedeki sensitivitesi %86 spesifitesi %90 olarak bulunmuştur. Yine aynı çalışmada T1 ve T2 lezyonları ayırmadaki sensitivitesi %85 spesifitesi %90 olarak belirlenmiştir. T1a (mukozal) ve T1b (submukozal) lezyonları ayırt etmedeki sensitivitesi %87 spesifitesi %75 iken lenf nodu metastazını (N evrelemesi) belirlemedeki sensitivitesi %83 spesifitesi %67 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlarla özellikle yüzeysel tümörlerde (T1a vs T1b) ve lenf nodu tutulumunun değerlendirilmesinde EUS'un performansı düşük olarak değerlendirilmiştir (85).

EUS un midenin üst 1/3 üne lokalize tümörlerde, >1,0 cm olan tümörlerde, histolojik olarak andiferansiye tümörlerde, ülserasyon varlığında, submukozal invazyon varlığında ve radyal EUS kullanımında doğruluk oranının düşme eğiliminde olduğu ortaya konulmuştur (86). Ancak literatürde EUS kullanımı ile ilgili farklı sonuçlar mevcuttur. Erken evre mide kanserinde endoskopik submukozal diseksiyon (ESD) öncesi EUS ile tümör invazyon derinliğinin değerlendirilmesinde EUS'un doğruluk oranlarının incelendiği başka bir çalışmada EUS'un submukozal kanserlerde doğruluk oranının %95, sensitivitesinin %98, spesifitesinin %69 olduğunu göstermiş ve ESD öncesi EUS kullanımının invazyon derinliğini belirlemede faydalı bir modalite olduğu belirlenmiştir (87).

Sonuç olarak mide kanserinde EUS ile değerlendirme rutin olarak önerilmese de özellikle endoskopik tedavi uygulanacak hasta grubunda çalışmalarda doğruluk oranları arasında farklı sonuçlar olmasına rağmen EUS ile değerlendirmenin faydalı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.

2.1.5.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRI)

Mide kanserinin evrelemesinde görüntüleme yöntemleri cerrahi uygulanacak hastaların seçiminde, kemoterapi uygulanacak hastaların belirlenmesinde, neoadjuvan tedavi veya palyatif tedavi uygulanacak hastaların belirlenmesinde yardımcı olmaktadır. Bunun yanı sıra yeniden evreleme veya tedavi yanıtını değerlendirmede de kullanılmaktadır. Görüntülemede özellikle lenf nodu tutulumu, uzak metastaz ve peritoneal tutulum değerlendirilmelidir (80).

BT nin T evrelemesi için tanısal doğruluk oranı yapılan bir derlemede %77,1-88,9 arasında bulunmuş olup, serozal tutulum için sensitivitesi %82,8-100, spesifitesi %80-96,8 olarak saptanmıştır (88).

MRI da ise üstün yumuşak doku görüntüleme avantajı ve iyonize radyasyon kullanılmadan multiple sekans görüntüleme yapılabilmesi gibi avantajlara sahiptir. Güncel görüntülemelerde dinamik kontrastlı MR görüntülemesi (DCE-MRI), diffüzyon ağırlıklı MR (DWI) gibi fonksiyonel MRI incelemeleri bulunmaktadır (89). Yapılan bir meta-analiz çalışmasında MR görüntülemenin T evrelemesinde (T3-4 vs T1-2) ortalama sensitivitesi %93 spesifitesi %91 olarak bulunmuştur. Yine aynı çalışmada N evrelemesinde (N0 vs N+) ortalama sensitivitesi %86 spesifitesi %67 olarak bulunmuştur (90). DWI ile MDCT' nin kıyaslandığı bir çalışmada ise lenf nodu metastazını belirlemede DWI'nın MDCT' den daha iyi performans gösterdiği ortaya konulmuştur (91).

2.1.5.4. PET-CT

PET/CT ile evreleme müsinöz ve taşlı yüzük hücreli karsinomda düşük uptake nedeniyle ESMO tarafından evrelemede rutin kullanımı önerilmezken (92), NCCN rehberinde M1 hastalık kanıtı yoksa ve klinik olarak endike ise kullanılabileceği belirtilmiştir (93).

Histolojik alt tipler arasında FDG tutulumu açısından farklar belirlenmiş olup, intestinal tip ve ileri evre tümörlerin daha fazla FDG uptake düzeyine sahip oldukları buna karşılık erken evre tümörlerde (T1-T2) ve diffüz tipte uptake düzeyinin daha düşük olduğu ortaya konulmuştur. 105 hastanın yer aldığı bir çalışmada PET-CT ile incelenen tümörlerin %86'sının metabolik olarak aktif olduğu (normal mide dokusundan daha fazla uptake düzeyine sahip), intestinal tipteki tümörlerin %93'ünün metabolik olarak aktif olduğu, buna karşılık non-intestinal (diffüz ve miks tip) tipteki tümörlerde metabolik aktivite oranının %78 olduğu belirlenmiştir. Yine aynı çalışmada PET/CT ile yapılan değerlendirme sonucu, 105 hastanın 20 sinin (%19) N ve M evresinin PET/CT den elde edilen verilerle daha ileri evre olarak değiştiği saptanmıştır. Bu değişiklik M evrelemesinde daha belirgin (16/20) olduğu ortaya konulmuştur. Sonuç olarak yapılan bu çalışmada PET/CT'nin hastaların belirli bir kısmında klinik olarak faydalı olduğu, tedavi stratejisini değiştirebileceği özellikle diğer görüntüleme yöntemleri ile saptanamayan metastazların PET/CT ile belirlenerek daha doğru bir evreleme yapılabileceği ortaya konulmuştur (94).

Lokal ileri mide kanseri ile ilgili yapılan bir çalışmada ise PET/CT nin evrelemede kullanışlılığı olmasına rağmen PET/CT ve kontrastlı BT'nin peritoneal tutulumu ekarte etmede laparoskopinin yerine kullanılamayacağı belirlenmiştir. Ayrıca lokal ileri mide kanserinde

SUV_{max} değeri ile genel sağ kalım arasında anlamlı ilişki saptanmış ve PET/CT'nin prognozu değerlendirmede kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (95).

NCCN rehberinde de FDG-PET incelemesinin BT'ye göre lenf nodu tutulumunu belirlemede spesifitesi daha yüksek olmasına rağmen sensitivitesinin düşük olması ve bazı histolojik alt tiplerde tutulumun düşük olması gibi kısıtlılıkları vurgulanmıştır. Evreleme laparoskopisinin yerini alamayacağı burada da vurgulanmıştır (93). ESMO rehberinde ise okült metastazları gösterebileceği belirtilmiş, ancak rutin kullanımı önerilmemiştir (92).

Sonuç olarak özellikle lokal ileri ve ileri evre mide kanserlerinde PET/CT nin evrelemenin daha doğru yapılmasına katkıda bulunacağı, hastaya uygulanacak tedavi modalitesinin seçiminde faydalı olabileceği görülmektedir.

2.1.5.5. Laparoskopi

Laparoskopik evreleme görüntüleme yöntemleri ile metastaz saptanamayan, M1 evresindeki hastaların saptanması ve böylece gereksiz laparotomileri engellemek için uygulanır. Bu bağlamda laparoskopik evreleme endoskopik ve radyolojik olarak lokal ileri tümörlerde ($\geq T2$), radyolojik olarak M0 olarak değerlendirilen, gastrektomi için uygun hasta grubu için önerilmektedir (96).

Laparoskopi sırasında tüm peritoneal kavitenin eksplorasyonu tercih edilmektedir ve peritoneal lavaj ile sitolojik inceleme yapılabilmektedir. Peritoneal hastalık saptanma oranı Japon merkezlerde %43-52 iken diğer merkezlerde %7,8-40 olarak görülmüştür. Bunun nedeni olarak da Japonyada evreleme laparoskopisinin belli endikasyonlarda ve daha ileri evre tümörler için uygulanması gösterilmiştir. Yalancı negatiflik oranları ise P0 (makroskopik nodül saptanamayan) için farklı çalışmalarda %0-17,2 olarak belirlenmişken, CY0 (sitolojik olarak negatif) %10-13,3 olarak ortaya konulmuştur. İşlemin güvenliği açısından bakılacak olursa barsak yaralanması, karaciğer laserasyonu bildirilmiş vakalar olsa da işlemdeki komplikasyon oranı %0,4 olarak belirlenmiştir (97).

Sonuç olarak evreleme laparotomisi lokal ileri mide kanserinde, özellikle neoadjuvan kemoterapi düşünülen hasta grubunda etkili ve güvenli bir yöntem olarak günümüzde uygulanmaktadır (97,98).

2.1.6 Evreleme

Mide kanseri tanısı alan hastalarda uygun tedavi yönteminin belirlenebilmesi için öncelikle evreleme yapılmalıdır. Bu konuda AJCC tarafından kullanılan tüm dünyada kabul görmüş tümör (T), lenf nodu (N) ve metastaz (M) evreleme sistemi kullanılmaktadır (93). Bu evreleme sisteminde klinik evreleme (cTNM), patolojik evreleme (pTNM) ve neoadjuvan tedavi sonrası evreleme (ypTNM) olmak üzere başlıca 3 evreleme sistemi mevcuttur (99).

AJCC yeni yayınladığı (8th edition) rehberde EGJ (özofagogastrik junction) tümörleri lokalizasyonuna göre bir modifikasyona gitmiştir. EGJ tutan tümörlerde, tümör merkezinin EGJ' ye uzaklığı $\leq 2\text{cm}$ olan tümörleri özofagus tümörü olarak, merkezinin EGJ'ye uzaklığı $>2\text{cm}$ olan tümörleri ise mide kanseri olarak sınıflamışlardır. EGJ'yi invaze etmeyen kardiya lokalizasyonlu kanserler de mide kanseri olarak değerlendirilmiştir (99).

Cerrahi sırasında en az 16 lenf nodunun çıkarılması önerilmekle birlikte daha fazla lenf nodunun çıkarılması tercih edilen yöntemdir (99).

Tablo 4: T Evrelemesi (99)

T evresi	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Tümör kanıtı yok
Tis	Karsinoma in situ; Lamina propria invazyonu olmadan intraepitelyal tümör
T1	Lamina propria, muskularis mukoza veya submukoza invazyonu olan tümör
T1a	Lamina propria veya muskularis mukozayı invaze eden tümör
T1b	Submukoza invazyonu oluşturan tümör
T2	Muskularis propria invazyonu oluşturan tümör
T3	Visseral periton veya komşu organ invazyonu olmadan subserosal bağ doku penetrasyonu oluşturan tümör
T4	Serosa veya komşu yapılara invazyon oluşturan tümör
T4a	Serosa invazyonu oluşturan tümör
T4b	Komşu yapıların/organların invazyonu (dalak, transvers kolon, karaciğer, diyafram, pankreas, adrenal bez, ince barsak, retroperiton)

Tablo 5: N Evrelemesi (99)

N evresi	
Nx	Lenf nodu değerlendirmesi yapılamıyor
N0	Rejyonel lenf nodu metastazı yok
N1	1 ya da 2 rejyonel lenf nodu metastazı mevcut
N2	3-6 rejyonel lenf nodu metastazı mevcut
N3	7 ve daha fazla rejyonel lenf nodu metastazı
N3a	7-15 rejyonel lenf nodu metastazı mevcut
N3b	16 ve daha fazla rejyonel lenf nodu metastazı mevcut

Tablo 6: M Evrelemesi (129)

M evresi	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz mevcut

Tablo 7: cTNM Evrelemesi (99)

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

Yeni evrelemenin prognostik önemini inceleyen 4374 hastanın yer aldığı bir çalışmaya göre cTNM evrelemesinin prognozu göstermede iyi olduğu ve böylece tedavi yöntemleri için hasta seçiminde faydalı olduğu ortaya konulmuştur. Bu çalışmada 5 yıllık sağkalım evre I hastalarda %91,2, evre IIA hastalarda %75,1, evre IIB hastalarda %57,7, evre III %43,2, evre IVA hastalarda % 31,6, evre IVB hastalarda %7,7 olduğu belirlenmiştir (100).

2.1.7 Tedavi

Mide kanseri tanısı alan hastanın yönetiminde onkolojik cerrahi, medikal onkoloji, radyasyon onkolojisi, gastroenteroloji, radyoloji ve patoloji gibi uzmanlık dallarının multidisipliner çalışması gerekmektedir. Yanı sıra hemşireler, beslenme destek uzmanları, palyatif bakım uzmanları, sosyal hizmet uzmanlarının da hasta yönetimine katkıda bulunması tercih edilen yönetim şeklidir (93).

Tüm hastalarda nütrisyonel durum değerlendirilmesi yapılmalı ve bu konuda danışmanlık verilmeli, sigara kullanımının sonlandırılması için öneride bulunmalı ve danışmanlık için yönlendirilmeli, endikasyonu mevcutsa farmakoterapi bu hususta kullanılmalıdır (93).

Başlangıç değerlendirmesi yapılırken hastalar klinik olarak 3 gruba ayrılmalıdır; (1) lokalize (cTis veya T1a) (2) lokorejyonel (cT1b- cT4a; M0) (3) metastatik (cT4b; M1) (93).

2.1.6.1. Lokal ve Lokal İleri Mide Kanserinin Tedavisi

2.1.6.1.1. Rezeksiyon

Cerrahi rezeksiyon mide kanserinde küratif olmakla birlikte birçok hastada rezeksiyon sonrası relaps gelişmesi nedeniyle kombine tedavi yöntemleri evre $\geq$ IB hastalarda standart tedavi yaklaşımıdır (92). Endoskopik rezeksiyon ve cerrahi rezeksiyon seçenekleri mevcuttur.

2.1.6.1.1.1. Endoskopik Rezeksiyon

Erken evre mide kanserinde endoskopik tedaviler ESD'nin (endoskopik submukozal diseksiyon) keşfiyle dramatik olarak değişmiştir. Başlangıçta sadece belirli merkezlerde uygulanan bu yöntem sonrasında özellikle Uzak Doğu'da yaygın olarak uygulanmaya başlanmıştır. Endoskopik tedavilerin temel prensipleri; (1) teorik olarak lenf nodu metastaz olasılığının çok düşük olduğu kanser tiplerinde, (2) teknik olarak 'en bloc' rezeksiyonun mümkün olduğu kanser tiplerinde uygulanabilmesidir (101).

Başlangıçta endoskopik rezeksiyon için uygun olan tümör özellikleri;

1-İntestinal tip adenokarsinom

2-Endoskopik olarak tanı konulmuş intramukozal karsinom (cT1a)

3-Tümör boyutu $\leq$ 2 cm

4- Endoskopi olarak ülser görülmemesi olarak belirlenmiştir (102).

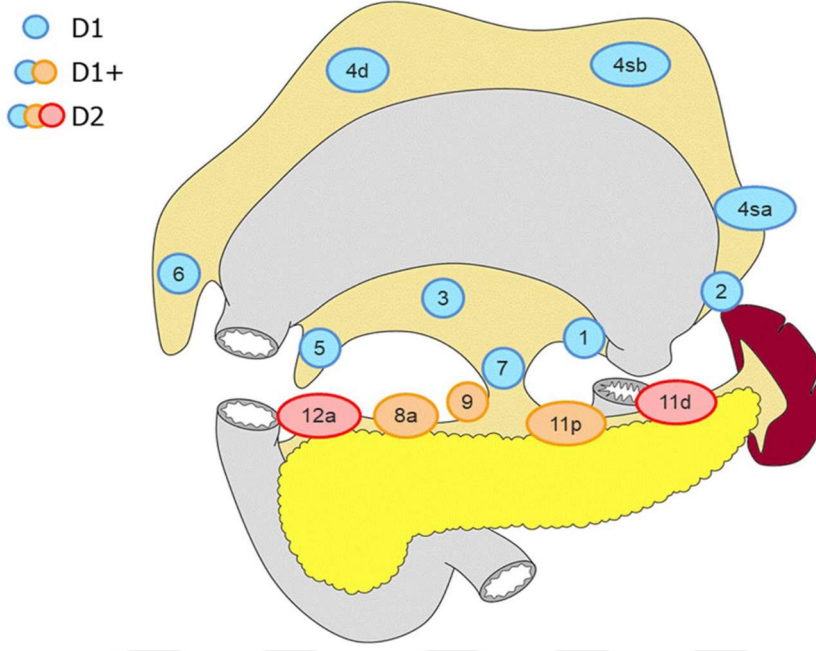
Özellikle ESD' nin gelişmesi ve endoskopistlere submukozal dokuları ulaşabilme ve mukozal kanserlerin rezeksiyonu imkânı vermiş, geleneksel endoskopik yöntemlerle ilişkili teknik sorunları ortadan kaldırmıştır. Yanı sıra cerrahi rezeksiyon sonrası elde edilen bazı verilerde cT1a tümörlerin bazı kriterleri sağlaması durumunda lenf nodu metastazı riskinin %1' den az olduğu verisine ulaşılmıştır. Bu kriterler; (1) İntestinal (diferansiye) tip adenokarsinom, ülser negatif olanlarda >2 cm, ülser pozitif olanlarda ≤3 cm veya (2) Diffüz (andiferansiye) tip adenokarsinom, ülser negatif ve ≤2 cm (132). Bu kriterler ESD için genişletilmiş kriterler olarak değerlendirilmiştir (102).

Genişletilmiş kriterler ile ilgili yapılan Japonya merkezli bir çalışmada ESD uygulanan hastalarda 5 yıllık genel sağkalım %97 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada ESD ile ilişkili derece 4 yan etki görülmemiş ve bu çalışmanın sonucunda ESD'nin genişletilmiş kriterleri sağlayan hastalarda standart tedavi yöntemi olabileceği belirtilmiştir (102). Almanya merkezli bir genişletilmiş kriterlerin etkinliği ve güvenliğini değerlendiren bir çalışmada ESD'nin kriterleri karşılayan vakalarda etkin ve güvenli bir teknik olduğu ortaya konulmuştur (103).

2.1.6.1.1.2. Cerrahi Rezeksiyon

Cerrahi rezeksiyon mide kanserinin küratif tedavisinde kullanılmaktadır. Kanser boyutu, lokalizasyonu, TNM evresi ve histolojik alt tipi cerrahinin kapsamını belirlemektedir (92).

Japon cerrahlar tarafından midenin lenf nodu drenajı anatomik olarak toplamda 16 istasyon olarak belirlenmiş olup; 1-6 arası perigastrik bölgede, kalan 10 istasyon ise komşu büyük damarların çevresinde, pankreasın arka tarafında, aorta boyunca yerleşmiştir (104). Bu istasyonlara göre lenf nodu diseksiyonu sınıflandırılmıştır. D1 lenfadenektomi perigastrik lenf nodu diseksiyonunu (istasyon 1-7) tanımlarken, D1+ ise D1 lenfadenektomiye ek olarak 8a,9 ve 11p istasyonlarının diseksiyonunu tanımlar. D2 lenfadenektomi ise hepatik, sol gastrik, çölyak ve splenik arter boyunca yer alan lenf nodu diseksiyonunu tanımlayan (istasyon 1-12a) genişletilmiş lenf nodu diseksiyonudur (105). Bunların dışında D3 lenfadenektomi olarak belirtilen D2 lenfadenektomiye ek olarak para-aortik lenf nodu diseksiyonunu da içeren bir diseksiyon türü bulunmaktadır (106).



Şekil 5: Total Gastrektomi ve Lenf Nodu Diseksiyonu (105)

Avrupa kaynaklı yayımlanan 15 yıllık hasta izlemi verilerine dayanan D1 ve D2 lenfadenektomiye karşılaştıran randomize bir çalışmada 15 yıllık genel sağ kalım olarak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmasa da (%21 vs %29), D2 lenfadenektominin D1'e göre daha düşük lokorejyonel rekürrens ve mide kanseri ilişkili ölüm oranı ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur. Aynı çalışmada D2 lenfadenektominin postoperatif morbidite, mortalite ve reoperasyon ile ilişkili olduğu saptanmasına rağmen, tecrübeli merkezlerde D2 lenf nodu diseksiyonunun rezektabl mide kanseri için uygun seçenek olduğu sonucuna varılmıştır (107). Yakın zamanlı 15 yıllık sonuçları açıklanarak güncelleme yapılan İtalyan mide kanser çalışma grubunun verilerine göre 15 yıllık genel sağ kalım açısından anlamlı fark olmamasına rağmen, D2 lenfadenektominin DSS ve mide kanseri ile ilişkili ölüm oranı açısından D1'e göre daha iyi sonuçları olduğu ortaya konulmuştur (108).

Sonuç olarak Asyada cerrahide D2 lenfadenektomi cT2-T4 ve cT1N+ kanserlerde önerilen cerrahi yöntemidir (105). Batı dünyasında da rezeke edilebilir mide kanserinin tecrübeli merkezlerde D2 lenf nodu diseksiyonu önerilen tedavi yöntemidir (92).

2.1.6.1.2. Kemoterapi

2.1.6.1.2.1. Neoadjuvan Kemoterapi

Lokorejyonel mide kanserinin ana tedavi yöntemi cerrahi olsa da tek başına cerrahi rezeksiyon hastalarda yeterli olmaması nedeniyle kombine tedavilerin kullanımı gerekmektedir (109). Adjuvan tedavinin yanı sıra, preoperatif tedaviler de mide kanserinin tedavisinde kullanılmaktadır.

Preoperatif kemoterapi kullanımı özellikle MAGIC çalışmasının yayınlanmasından sonra lokorejyonel rezeke edilebilir mide kanserinin tedavisinde önerilmektedir (109). MAGIC çalışmasında mide kanseri, EGJ ve distal özefagus kanseri tanısı olan rezeke edilebilir hastalığı olanlarda preoperatif 3 kür ve postoperatif 3 kür epirubisin, sisplatin ve fluorourasil 21 günde bir olmak üzere uygulanmış ve çalışmanın primer sonlanım noktası genel sağkalım olarak belirlenmiştir. Postoperatif komplikasyonlar açısından perioperatif tedavi alan grup ile sadece cerrahi uygulanan grup arasında anlamlı fark olmadığı, genel sağkalım ve progresyonsuz sağ kalım açısından perioperatif tedavi kolunda daha iyi sonuçlar elde edildiği görülmüştür (110).

Benzer şekilde tasarlanmış Fransız çalışmasında ise 2 ya da 3 kür preoperatif sisplatin ve fluorourasil 28 günde bir olmak üzere uygulanmış, postoperatif 3 ya da 4 kür aynı rejim uygulanmış olup 5 yıllık genel sağkalım (%38 vs %24) ve 5 yıllık hastalıksız sağkalım (%34 vs %19) açısından perioperatif tedavi lehine veriler ortaya konulmuştur (111).

Sonrasında Almanya merkezli bir çalışmada rezeke edilebilir mide ve EGJ tümörlerde preoperatif ve postoperatif 4 kür FLOT (Fluorourasil, lökoverin, oksaliplatin, dosetaksel) ile preoperatif ve postoperatif 3 kür olmak üzere ECF/ECX (epirubisin, cisplatin, fluorourasil veya kapesitabin) etkinliği karşılaştırılmıştır. Ciddi yan etki ve toksisite nedeniyle hastaneye yatışlar her iki grupta benzer bulunmuştur. Genel sağkalım avantajı FLOT kolunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup (medyan; 50 ay vs 35 ay) lokal ileri mide kanseri tedavisinde standart kemoterapi rejimi olarak önerilmiştir (112).

Preoperatif kemoterapinin etkileri genel olarak tümör evresinde küçülme sağlaması ve R0 rezeksiyon oranlarını artırmasının yanı sıra potansiyel mikrometastazları eredike etmesi olarak belirlenmiştir (109).

ESMO rehberlerinde evre $\geq$ IB kanserlerde perioperatif (preoperatif ve postoperatif) tedavi şekli önerilmekle birlikte tercih edilen rejim FLOT olarak belirtilmiştir (92).

2.1.6.1.2.2. Adjuvan Kemoterapi

Adjuvan kemoterapi evre $\geq$ IB kanserlerde perioperatif tedavi almayan hasta grubunda cerrahi sonrası kullanımı önerilmektedir. ESMO tarafından fluorourasile ek olarak oksaliplatin veya dosetaksel içeren 2'li rejimin 6 ay süreyle uygulanması önerilmiştir (92). Yayımlanan bir meta analiz çalışmasında 5-FU bazlı adjuvan kemoterapinin 5 yıllık genel sağkalım üzerine %5-6'lık mutlak faydasının olduğu ortaya konulmuştur. Aynı çalışmada adjuvan kemoterapinin sadece cerrahi uygulanan hasta grubuna kıyasta mide kanserinde ölüm riskini %18 azalttığı belirlenmiştir (113).

Adjuvan kemoterapi neoadjuvan kemoterapiye göre daha az tolere edilir ve neoadjuvan tedavi tümör dokusunda küçülmeyi sağlayarak rezeksiyon başarı oranını artırdığı göz önünde bulundurulursa perioperatif tedavi yaklaşımı tercih edilmesi gereken yöntemdir. Ancak perioperatif tedavi uygulanmayan hasta grubunda adjuvan kemoterapi uygulanmalıdır (92).

2.1.6.1.2.3. Adjuvan Kemoradyoterapi

Yapılan bir randomize kontrollü CRITICS çalışmasında D2 lenf nodu diseksiyonu uygulanan hastalarda kemoterapi ve kemoradyoterapi karşılaştırılmış ve ITT analizinde anlamlı fark olmamasına rağmen PP analizde kemoterapi kolunun genel sağ kalım açısından avantajlı olduğu belirlenmiştir (114). Kore merkezli ARTIST ve ARTIST 2 çalışma sonuçlarında da tedaviye radyoterapinin eklenmesinin sağ kalım avantajı sağlamadığı ortaya konulmuştur (115,116).

ESMO rehberinde adjuvan radyoterapinin preoperatif tedavi almayan ve uygun D2 lenf nodu diseksiyonu yapılamayan hastalarda kemoterapiye ek olarak düşünülebileceği önerilmiştir. Yanı sıra operasyon sonrası cerrahi sınır tutulumu olan (R1) ve genişletilmiş cerrahiye uygun olmayan hasta grubunda multidisipliner tümör konseyinde değerlendirilerek hasta bazında karar verilebileceği ortaya konulmuştur (92).

2.1.6.1. Unrezektabl Lokal İleri, Metastatik ve Rekürren Hastalığın Tedavisi

Rezeke edilemeyen veya metastatik hastalığın yönetimi, semptomların giderilmesini sağlamak ve ilerlemeyi geciktirmek amacıyla sistemik tedaviyi ve/veya kemoradyoterapiyi içerir ve semptomlara yönelik destek tedavi de verilmelidir. Eğer önceden bakılmadıysa HER2, PD-L1 ve MSI durumları değerlendirilmelidir. Sadece palyatif/destek tedavi verilecek hastalarla sistemik tedavi verilecek hastaların ayırımında karar vermek için ECOG perfomans

skalası (ECOG PS) ve Karnofsky performans skalası (KPS) hastaların performans durumunu değerlendirmek için kullanılmaktadır. $KPS < 60$ veya $ECOG PS \geq 3$ olan hastalarda tek başına palyatif/destek tedavi sunulmalıdır. Sistemik tedavi veya kemoradyoterapi $KPS \geq 60$ veya $ECOG PS \leq 2$ olan hastalarda destek tedaviye ek olarak sunulmalıdır (93).

2.1.6.1.1. İlk Sıra Tedavi

Sistemik tedavi semptom palyasyonu sağlar, sağkalımı iyileştirir ve yaşam kalitesinde iyileşmeyi sağlar (93).

Standart olarak ilk sıra tedavide platin-fluoroprimidin ikili kombinasyonu önerilmektedir. Fluoroprimidin grubundan 5-FU infüzyon olarak veya kapesitabin oral olarak kullanılabilir (92). Oksaliplatin daha düşük toksisitesi nedeniyle sisplatine göre tercih edilen ajandır. NCCN rehberinde üçlü tedavinin medikal olarak fit, PS iyi ve sık toksisite değerlendirmesine ulaşımı olabilecek hasta grubunda kullanılması gerektiği belirtilmiştir (93). İleri yaşta üçlü kombinasyon tedavisinin etki ve toksisitesinin değerlendirildiği bir çalışmada FLOT (5-FU, lökoverin, oksaliplatin, dosetaksel) ve FLO (5-FU, lökoverin, oksaliplatin) karşılaştırması yapılmış olup, FLOT kolunda lokal ileri ve 65-70 yaş aralığında yanıt oranları ve progresyonsuz sağkalım oranları daha iyi bulunmasına rağmen, toksisitesinin ikili kombinasyona göre belirgin arttığı gösterilmiştir (117).

HER2 pozitif kanserlerde ikili kombinasyon tedavisine ek olarak trastuzumab eklenmelidir (93). Trastuzumabın kemoterapiye eklenmesinin etkisinin araştırıldığı ToGA çalışmasında, trastuzumab kombinasyon kolunda medyan genel sağkalım 13,8 ay iken, sadece kemoterapi uygulanan grupta 11,1 ay olduğu belirlenmiştir. Ayrıca derece 3/4 toksisite ve kardiyak toksisite açısından her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (118). HER2 negatif kanserlerde ise fluoroprimidin grubu (fluorourasil veya kapesitabin) ile sisplatin veya oksaliplatin kombinasyonu önerilmektedir (93).

Almanya merkezli bir çalışmada ise metastatik gastroözefageal kanserlerde FOLFOX (5-FU, lökoverin, oksaliplatin) ile FLP (5-FU, lökoverin, sisplatin) karşılaştırması yapılmıştır. FOLFOX alan grupta periferik nöropati hariç toksisitenin FLP ye göre belirgin az olduğu saptanmıştır. Genel sağkalım açısından gruplar arasında anlamlı fark olmamasına rağmen (10,7 ay vs 8,8 ay) ortalama progresyonsuz sağkalımın FOLFOX alan grupta daha iyi olduğu (5,8 ay vs 3,9 ay) gösterilmiştir. 65 yaş üzeri grupta ise FOLFOX grubunda FLP ye kıyasla yanıt

oranlarının daha iyi olduğu (%41,3 vs %16,7), tedavi başarısızlığına kadar geçen süre (5,8 ay vs 2,3 ay) ve progresyonsuz sağkalım açısından (6 ay vs 3,1 ay) daha üstün olduğu ve daha iyi genel sağkalım verisi elde edildiği (13,29 ay vs 7,2 ay) görülmüştür. Sonuç olarak özellikle geriatric popülasyonda FOLFOX rejiminin etkinlik ve güvenlik açısından tercih edilebileceği ortaya konulmuştur (119).

FOLFIRI (fluorourasil, lökoverin, irinotekan) rejiminin mide kanserinde etkinliğini değerlendiren bir çalışmada ECX (epirubisin, Sisplatin, kapesitabin) ile karşılaştırılmış ve sonuç olarak her iki grupta medyan genel sağkalım, medyan progresyonsuz sağkalım ve yanıt oranında fark saptanmamıştır. Bununla birlikte tedavi yanıtınlığına kadar geçen süre açısından FOLFIRI kolunun avantajlı olduğu ortaya konulmuştur (120). Diğer çalışmaların (121, 122) olumlu sonuçlarıyla birlikte FOLFIRI rejiminin daha iyi tolere edilebildiği de göz önünde bulundurulduğunda tedavide alternatif bir rejim olarak kullanılabileceği görülmektedir.

2.1.6.1.2. İkinci Sıra Tedavi

Mide kanserinde ikinci ve sonraki sıra tedavilerde hastanın önceki aldığı tedaviler performans durumu göz önünde bulundurulur. Tek ajan dosetaksel, paklitaksel ve irinotekan standart tedavi yaklaşımı olarak değerlendirilmektedir (92,93). Her2 pozitif kanserlerde trastuzumab deruxtecının etkinliği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (123).

VEGFR-2 (Vascular endothelial growth factor receptor) hedefleyen IgG1 monoklonal antikor olan ramucirumab' ın etkinliği çalışmalarda gösterilmiştir (124).

2.1.6.1.3. Mide Kanserinde Hedefe Yönelik Tedavi

Mide kanserinin tedavisinde son dönemde immunoterapinin standart tedavi ile kombinasyonu konusunda çalışmalar devam etmektedir.

Nivolumab bir immunoterapi ajanıdır ve etkisini PD-1 inhibisyonu ile göstermekte olup, etkinliği Checkmate 649 çalışmasında incelenmiştir. Daha önce tedavi almamış, ileri evre mide kanseri hastalarında nivolumabın kemoterapi ile kombinasyonu sadece kemoterapi alan grupla karşılaştırılmış ve kombinasyon kolunda hem genel sağkalım hem de progresyonsuz sağkalım avantajı belirlenmiştir (125). FDA tarafından yakın dönemde ileri evre mide kanserinin ilk sıra tedavisinde nivolumabın kemoterapi ile kombinasyonu onay almıştır (93). Ayrıca nivolumabın önceden tedavi almış refrakter veya intoleran hasta grubunda da etkinliği ortaya konulmuştur (126).

Pembrolizumabın da metastatik veya rezeke edilen MSI-H, TMB-H mide kanserinin tedavisinde önceki tedavi sonrası progresyon durumunda kullanım için FDA onayı mevcuttur. Dostarlimab da bir anti PD-1 olup, dMMR solid kanserlerde önceki tedavilerden sonra rekürrens veya progresyon durumlarında alternatif olarak kullanımı endikasyonunda FDA onayı mevcuttur (93).

2.1.6.1.3. Palyatif/Destek Tedavi

Palyatif/ destek tedavilerinin en önemli amacı hastanın ve bakım verenlerinin yaşam kalitesini artırmaktır (93).

Kanama mide kanseri vakalarında tümör ilişkili veya tedavi ilişkili olarak sık görülmektedir. Tedavisinde endoskopik girişimler, anjiyografik embolizasyon uygulanabilmektedir (93). Bunun dışında radyoterapinin kanama kontrolünde etkin olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (127). Obstruksiyon durumunda ise cerrahi, radyoterapi, kemoterapi ve endoskopik stentleme gibi tedavi yaklaşımları izlenebilir (93). Hastanın ağrı durumunu değerlendirmek ve ağrı palyasyonu da palyatif/destek tedavide önemli yer tutmaktadır.

2.1.8 İmmünite, İnflamasyon ve Kanser İlişkisi

19. yüzyılda ilk kez Rudolf Virchow tarafından tümör dokusunda lökosit varlığının gösterilmesi inflamasyon ve kanser arasında ilişki olabileceğini akla getirmiştir. Bazı bakteriyel ve viral enfeksiyonların kanser gelişiminde önemli rol oynadıkları bilinmektedir. H. Pylori ile mide kanseri ve MALT lenfoma ilişkisi, HBV ve HCV ile hepatoselüler karsinom arasındaki ilişki bu durumun iyi bilinen örnekleridir. Sadece enfeksiyonların değil, kronik inflamatuvar durumların da kanserle ilişkisi bilinmektedir; bu duruma inflamatuvar barsak hastalıkları ve kolorektal kanser arasındaki ilişki örnek gösterilebilir (128).

Bazı kanser tiplerinde inflamatuvar durumdan malign süreçten önce mevcut iken, bazı kanser tiplerinde ise onkojenik değişiklikler inflamatuvar mikroçevreyi indükleyerek tümör gelişimini destekler. Tümör mikroçevresindeki inflamasyon malign hücrelerin proliferasyonunu ve hayatta kalmasını destekler, anjiyogeneze ve metastatik süreçlere yardım eder, adaptif immun yanıtın tümöre etkisini bozar, hormon ve kemoterapötik ajanlara yanıtı etkiler. Kanser inflamasyon ilişkisinde NF- κ B ve STAT3 gibi nükleer transkripsiyon faktörleri ve inflamatuvar sitokinler (IL-1 β , IL-6, IL-23 and TNF- α) rol oynar (129). Ayrıca tümör ilişkili

inflamasyon kanser tedavisi sonrası da ortaya çıkabilir. Radyoterapi veya kemoterapi sonrasında tümör dokusu ve çevre dokularda nekroz meydana gelir ve bu durum inflamatuvar yanıtı tetikleyebilir (128).

Sistemik inflamasyon biyokimyasal ve hematolojik parametreler ile değerlendirilebilir. Nötrofil lenfosit oranı (NLO), platelet lenfosit oranı (PLO), lenfosit monosit oranı (LMO) ve Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi (SII) bu durumu değerlendirmek için sık kullanılan parametrelerdir (130). Bu inflamatuvar parametrelerin çeşitli kanserlerde prediktif ve prognostik önemi olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (130-132).

2.1.9. Tümör Metabolizması ve 'Wargburg Effect'

Tümör dokusunda olduğu gibi hızlı çoğalan hücrelerde oksijen varlığında ve mitokondriyal fonksiyon intakt olsa bile glukoz tüketimi hızla artar ve bunun sonucu olarak laktat üretilir; bu süreç Warburg etkisi olarak bilinir (133). Önceleri bu glikolitik switch mekanizmasının mitokondriyal disfonksiyon nedeni ile olduğu düşünülürken, son dönemlerde bu durumun nedeni olarak tümör hücrelerinin büyümesi için gerekli olan yağ asidi ve nükleik asit üretimi için glukozu bağımlı oldukları belirlenmiştir (134).

Laktat dehidrogenaz (LDH) anaerobik glikolizde pirüvat laktat dönüşümünü sağlayan önemli bir enzimdir. LDH enziminin tümör dokusunda upregülasyonu ile tümör dokusunun oksijen bağımlılığı azalır. LDH enziminin birçok kanser türünde yüksek olduğu ve tümör büyümesi, devamlılığı ve invazyonuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (134-136).

Albumin düzeyi visseral protein fonksiyonunu ölçmenin basit bir yolu olup; albumin sentezi malnutrisyon ve inflamasyon durumlarında baskılanmaktadır. Kanser hastalarında tümör ilişkili inflamasyon ve malnutrisyon ile ilişkili olarak serum albumin düzeyinde düşüş görülebilmektedir (137). Malignite tanılı hastalarda tedavi öncesi albumin düzeyi ile prognoz arasındaki ilişki yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (137,138). Ayrıca LDH/albumin oranının yüksek olmasının kötü prognoz ile ilişkisi çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (139,140).

2.1.10. Mide Kanserinde Patolojik Yanıt

Mide kanserinde neoadjuvan tedavi alan hastalarda tedavinin etkisini incelemek için TRG (tumor regression grade) değerlendirme sistemleri oluşturulmuştur. Tedavi sonrası mide dokusu materyallerinde histolojik olarak sıklıkla fibrosis, rezidü tümör dokusu, inflamasyon,

yabancı cisim reaksiyonu görülmektedir. TRG sistemleri tümör dokusunda tedavi ilişkili fibrozisin miktarını değerlendirenler (Mandard, Dworak veya AJCC) veya tümör bölgesiyle ilişkili olarak tahmini rezidü tümör yüzdesine göre değerlendirenler (Becker, Rödel, or Rectal Cancer Regression Grading systems) olarak sınıflandırılmışlardır (141).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Etik Kurul Onayı

Tez çalışmamız Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 11.05.2022 tarihli 7189- GOA dosya numaralı kararı ile etik kurul onayı alınarak gerçekleştirilmiştir.

3.2 Araştırmanın Tipi

Çalışmamız retrospektif kohort tipi bir çalışmadır.

3.3. Hasta Seçimi

Etik Kurul onayı sonrası tek merkezli olan araştırmamız için bütçe talebinde bulunulmamıştır. Hastaların mide kanseri cerrahi materyali veya biyopsi patolojik materyallerinin, klinik bilgilerinin, neoadjuvan tedavi bilgilerinin ve laboratuvar verilerinin çalışmamızda kullanılmak üzere incelenmesi için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Başhekimliği ve arşiv ve hastane bilgi yönetim sisteminden yazılı olarak izinleri alınarak çalışmamız gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada Ocak 2010 ile Ocak 2021 tarihleri arasında, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Polikliniğine mide kanseri ve gastroözefageal junction tümörü tanısıyla başvuran 18 yaş üstü 587 hasta tarandı. Bu hastalardan tanı anında neoadjuvan tedavi kararı verilen, dışlama kriterlerine sahip olmayan ve verilerine tam olarak ulaşılabilen 85 hasta çalışmamıza dahil edilmiştir.

Dahil edilme kriterleri;

- Mide kanseri veya GEJ tümörü tanısı olması
- Neoadjuvan tedavi alması
- Takiplerinin hastanemizde yapılıyor olması
- Neoadjuvan tedavi öncesi ve sonrası hemogram ve biyokimyasal verilerinin yeterli olması

Hasta dışlama kriterleri;

- Sekonder solid ya da hematolojik malignite varlığı,
- Hastanın tedavi öncesinde, akut veya kronik inflamatuvar hastalığı veya otoimmün bir hastalığı olması olarak belirlenmiştir.

3.4. Verilerin Toplanması

Hastaların demografik verileri doğum tarihi ve cinsiyet olarak belirlendi. Hastaların tanı tarihleri patolojik olarak tanının kesinleştiği tarih olarak kaydedildi. Neoadjuvan kemoterapi aldığı başlangıç tarihi olarak kemoterapinin ilk kürünün verildiği tarih olarak kaydedilirken, kemoterapi bitiş tarihi olarak kemoterapinin son kürünün alındığı tarih olarak kaydedildi. Hastanın almış olduğu kemoterapi protokolleri de belirlenerek kaydedildi. Neoadjuvan kemoterapi yanıtı olarak kemoterapi son küründen sonra cerrahi öncesi yanıt değerlendirme amacıyla yapılan görüntüleme sonuçları tedavi öncesi görüntüleme sonuçları ile karşılaştırılarak progresyon, regresyon ve benzer görünüm olarak kaydedildi. Hastaların operasyon tarihi, patolojik olarak TNM evrelemesi, tümör histolojisi, lenfovasküler ve perinöral invazyon, Her-2 durumu ve neoadjuvan kemoterapiye yanıtı kaydedildi. Neoadjuvan kemoterapiye yanıt kaydedilirken TRG (Tumor Regression Grade) skoru kullanılmıştır. TRG0 neoadjuvan tedaviye tam yanıtı, TRG1 tama yakın yanıtı, TRG2 kısmi yanıtı, TRG3 ise minimal yanıtı veya yanıtsızlığı ifade etmektedir. Çalışmamızda TRG0-1-2 olan hastalar patolojik yanıtın elde edildiği grup olarak tanımlanırken, TRG3 yanıt elde edilemeyen grup olarak değerlendirilmiştir. Bunların dışında adjuvan kemoterapi başlangıç tarihi, gerçekleşmişse relaps tarihi ve son vizit tarihi de kaydedilmiştir. Hastaların komorbid hastalıkları kaydedilmiş, Charlson's komorbidite indeksi de hesaplanarak kaydedilmiştir.

Hastaların neoadjuvan kemoterapi öncesi ve cerrahi öncesi kemoterapi bitiminden en az 14 gün sonra olmak üzere laboratuvar değerleri kaydedilmiştir. Hematolojik parametreler olarak WBC, NEU, LYM, MONO, PLT, HGB, RDW, MPV değerleri belirlenmiştir. Biyokimyasal olarak LDH, Albumin, CRP, ALT, AST kaydedilmiştir. Tümör belirteçleri olarak da CEA ve CA 19-9 kaydedilmiştir. Hastaların Glasgow Prognostik Skoru hesaplanırken CRP>10 mg/dL olması 1 puan, albumin <3,5 g/dL olması 1 puan, bu durumların olmaması ise 0 puan olmak üzere en yüksek 2 en düşük 0 puan olarak hesaplanarak kaydedilmiştir.

Hastalarda $SII = \text{Platelet sayısı} \times \text{Nötrofil sayısı} / \text{Lenfosit sayısı}$ formülü ile hesaplanmıştır. $PNI = (10 \times \text{serum albumin (g/dL)}) + (0.005 \times \text{Lenfosit sayısı})$ formülü ile hesaplanmıştır.

Hastaların genel sağ kalımı tanı tarihi ile ölüm tarihi veya son vizit tarihi arasındaki süre olarak belirlenmiştir. Hastalıksız sağkalım ise cerrahi tarihi ile gerçekleşmişse relaps tarihi, son vizit tarihi veya ölüm tarihi arasındaki süre olarak tanımlanmıştır.

3.5. İstatistiksel Analiz

Analizler SPSS yazılımı v 24.0 (IBM, NY, ABD) ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistiklerin yapılmasından sonra, sürekli verilerin normal dağılıp dağılmadığını belirlemek için Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov normallik testleri kullanıldı.

Hastalar ölen ve sağ olarak gruplandırıldı. Gruplar arasında sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Student T test, Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bu analizlerin sonuçları ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca ve minimum- maximum değerler olarak sunuldu. Gruplar arasında kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare ve Fisher's exact testi kullanıldı. Sonuçlar sayı ve yüzde (%) olarak verildi.

İnflamasyon parametrelerinin mortaliteyi, relapsı ve patolojik yanıtı öngörme gücü ROC analizi ile değerlendirildi. Eğri altında kalan alan değeri için p değeri <0.05 olan parametrelerin cut-off değerleri Youden İndeks değerinden faydalanarak bulundu. Bu cut-off değerlere ait duyarlılık ve özgünlük % değerleri saptandı. Tüm sonuçlar %95 güven aralıkları ile birlikte verildi.

Genel sağkalım ve hastalıksız sağ kalım değerlendirmesi için Kaplan Meier analiz ve log-rank test ve COX regresyon analizi kullanıldı. HR, median OS ve DFS değerleri %95 Güven aralıkları ile birlikte verildi. Patolojik tam yanıt öngörüsü tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizi ile yapıldı.

Tüm istatistik değerlendirmelerde $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 85 hastanın 23'ü (%27,1) kadın, 62'si (%72,9) erkek cinsiyet olup ortalama yaş 63,1 olarak saptanmıştır. Hastaların 28'inde (%32,9) hipertansiyon, 17'sinde (%20) diabetes mellitus, 5'inde (%5,9) koroner arter hastalığı tanısı mevcuttur. Charlson Komorbidite indeks puanı ortalama $4,4 \pm 1,6$ olarak hesaplanmıştır.

Tablo 8: Hastaların Demografik Verileri

Yaş (Mean $\pm$ SD (min-max))	63,1 (35,5-85,5)
Cinsiyet n (%)	
- Erkek	62 (72,9)
- Kadın	23 (27,1)
HT	28 (32,9)
DM	17 (20,0)
KAH	5 (5,9)
CCI	$4,4 \pm 1,6$ (2,0-9,0)

(CCI: Charlson komorbidite indeksi, HT: hipertansiyon, DM: Diabetes Mellitus, KAH: Koroner arter hastalığı)

Hastaların kemoterapi rejimlerine bakıldığında en sık FLOT rejiminin seçildiği görüldü. Hastaların kemoterapi bitiminde yapılan görüntüleme sonuçları incelendiğinde hastaların %70'inde radyolojik regresyon saptandı. Hastalarda relaps ve mortalite oranı %45 bulundu.

Tablo 9: Hastaların Aldığı Kemoterapi Rejimleri

Neoadjuvan Kemoterapi Rejimi	n(%)
FLOT	41 (48,2)
FOLFOX	15 (17,6)
MDG+ Sisplatin	13 (15,3)
ECF	10 (11,8)
DCF	3 (3,5)
MDG+ Karboplatin	1 (1,2)
Karboplatin+ Raltitrexet	1 (1,2)
CF	1 (1,2)

Hastaların 11' inde tümör kardiya yerleşimli olup, 33'ünde korpus yerleşimlidir. 17'si antrum, 2 si fundus, 19'u GÖJ, 2'si korpus antrum bileşkesinde 1'i ise distal özefagus ve kardiya yerleşimli olarak belirlenmiştir.

Tablo 10: Tümörlerin Lokalizasyonu

Lokalizasyon	n (%)
Kardiya	11 (12,9)
Korpus	33 (38,8)
Antrum	17 (20,0)
Fundus	2 (2,4)
Gastroözefageal junction	19 (22,4)
Korpus antrum bileşkesi	2 (2,4)
Distal özefagus-kardiya	1 (1,2)

Hastaların cerrahi materyalinden yapılan histolojik incelemesinde 19'u iyi derecede diferansiye, 15'i orta derecede diferansiye, 33'ü az diferansiye, 3'ü andiferansiye saptanmış, 15

hastada net değerlendirme yapılamamıştır. Hastaların patolojik evrelemesinde en sık T3 ve T4 tümörler görülürken, materyal incelemesi sonucu 6 hasta M1 olarak raporlanmıştır.

Tablo 11: Tümörlerin Diferansiyasyon Derecesi

Histolojisi	n (%)
Az Diferansiye	33 (38,8)
İyi Diferansiye	19 (22,4)
Orta Diferansiye	15 (17,6)
Andiferansiye	3 (3,5)
Belirsiz	15 (17,6)

Tablo 12: Hastaların pTNM Evrelemesi

T Evrelemesi	n (%)
TX	1 (1,2)
T0	5 (5,9)
T1	6 (7,1)
T2	7 (8,2)
T3	37 (43,5)
T4	29 (34,1)
N Evrelemesi	
N0	35 (41,2)
N1	19 (22,4)
N2	10 (11,8)
N3	21 (24,7)
M Evrelemesi	
M0	79 (92,9)
M1	6 (7,1)

Hastaların cerrahi materyalinden elde edilen neoadjuvan tedaviye yanıt dereceleri patolojik olarak değerlendirilmiş ve TRG (tumor regression grade) olarak raporlanmıştır. TRG0

patolojik tam yanıtı, TRG1 tama yakın yanıtı, TRG2 kısmi yanıtı, TRG3 ise minimal yanıt veya yanıtızlığı tanımlamaktadır. Buna göre çalışmamamızdaki hastaların 6'sı TRG0, 4'ü TRG1, 20 si TRG2, 55'i TRG3 olarak sınıflandırılmıştır.

Tablo 13: Hastaların Patolojik Verileri

Patolojik veriler	n(%)
TRG0	6 (7,1)
TRG1	4 (4,7)
TRG2	20 (23,5)
TRG3	55 (64,7)
Lenfovasküler invazyon	41 (48,2)
Perinöral invazyon	41 (48,2)
HER2 pozitif	18 (24,3)
HER2 negatif	56 (75,7)

(HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, TRG: Tumor Regression Grade)

Hastaların tanı-neoadjuvan tedavi ve cerrahi- adjuvan kemoterapi arasındaki süreler yaklaşık 2 ay kadar olduğu saptandı. Tanı- cerrahi intervalinin ortalama 5,3 ay olduğu görüldü.

Tablo 14: Süreler, Relaps ve Mortalite oranları (Mean±SD (min-max))

Tanı- kemoterapi başlanması arası süre (ay)	1,9±1,3 (0,4-7,8)
Kemoterapi başlangıç ve bitiş arası süre (ay)	1,8±0,5 (0,4-3,7)
Cerrahi adjuvan kemoterapi arası süre (ay)	2,1±0,9 (0,9-6,2)
Tanı-Operasyon arası süre (ay)	5,3±1,5 (2,8-12,2)
İzlem süresi (ay)	27,2±18,3 (6,0-76,6)
Relaps oranı	39 (45,9)
Mortalite oranı	39 (45,9)

Tedavi öncesi ve sonrası hematolojik parametrelerin incelemesinde genel olarak parametrelerin ortalama değerlerinin neoadjuvan tedavi öncesi değerlere göre tedavi sonrası daha düşük olduğu belirlenmiştir. Bu durumun istisnalarının monosit değeri ve RDW olduğu görülmüştür (Tablo 15).

Tablo 15: Tedavi Öncesi ve Sonrası Hematolojik Parametreler (Mean±SD (min-max))

Tedavi öncesi WBC	8,3±2,7 (4,4-24,7)
Tedavi sonrası WBC	7,0±2,1 (3,2-13,2)
Tedavi öncesi NEU	5,3±2,6 (2,2-24,0)
Tedavi sonrası NEU	4,1±1,6 (1,3-9,8)
Tedavi öncesi LYM	2,1±0,7 (0,7-3,5)
Tedavi sonrası LYM	2,0±0,7 (0,3-3,7)
Tedavi öncesi MONO	0,7±0,3 (0,0-1,3)
Tedavi sonrası MONO	0,8±0,3 (0,3-1,9)
Tedavi öncesi PLT	315,0±101,5 (165,0-639,0)
Tedavi sonrası PLT	248,8±77,4 (91,0-425,0)
Tedavi öncesi HGB	11,9±1,9 (7,1-15,7)
Tedavi sonrası HGB	11,0±1,8 (6,4-14,7)
Tedavi öncesi RDW	16,6±4,6 (11,8-35,0)
Tedavi sonrası RDW	18,9±4,3 (12,4-35,3)
Tedavi öncesi MPV	8,4±0,9 (6,4-11,1)
Tedavi sonrası MPV	8,1±1,0 (5,9-11,9)

(HGB: Hemoglobin, LYM: Lenfosit, MONO: Monosit, MPV: Ortalama trombosit hacmi, NEU: Nötrofil, PLT: Trombosit, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, WBC: Lökosit)

Tablo 16: Tedavi Öncesi Sonrası Biyokimyasal Değerler, Tümör Belirteçleri ve GPS (Mean±SD (min-max))

Tedavi öncesi LDH	177,9±40,2 (110,0-342,0)
Tedavi sonrası LDH	217,5±58,7 (112,0-455,0)
Tedavi öncesi CRP	9,7±10,4 (0,4-63,2)
Tedavi sonrası CRP	6,0±7,9 (0,3-55,5)
Tedavi öncesi Albumin	3,9±0,4 (2,9-4,9)
Tedavi sonrası Albumin	3,8±0,4 (2,4-4,7)
Tedavi öncesi AST	18,2±5,0 (9,0-34,0)
Tedavi sonrası AST	25,8±10,9 (9,0-67,0)
Tedavi öncesi ALT	15,2±7,3 (5,0-49,0)
Tedavi sonrası ALT	21,0±12,8 (5,0-75,0)
Tedavi öncesi CEA	10,2±48,7 (0,0-421,0)
Tedavi sonrası CEA	10,8±50,5 (0,3-318,0)
Tedavi öncesi CA19-9	232,0±817,0 (0,0-640,1)
Tedavi sonrası CA19-9	88,3±265,6 (0,0-1625,7)
GPS (Glasgow Prognostic Score)	1,0±0,6 (0,0-20)
GPS	
0	13 (15,3)
1	53 (62,4)
2	13 (15,3)

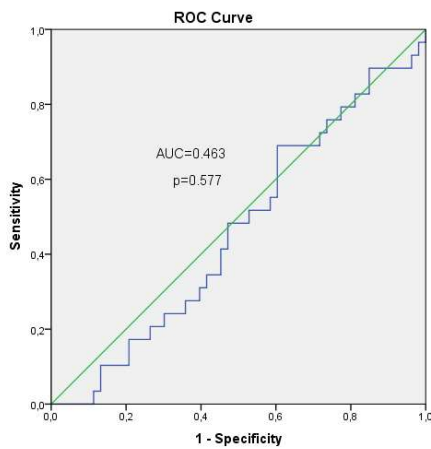
(AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, CA19-9: Karbonhidrat antijen 19-9, CEA: Karsinoembriyjenik antijen, CRP: C- reaktif protein, GPS: Glasgow prognostik skoru, LDH: laktat dehidrogenaz)

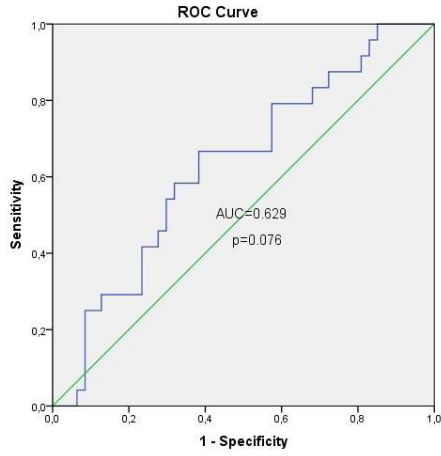
Tablo 17: Oranlar, SII, PNI Değerleri (Mean±SD (min-max))

Tedavi öncesi LDH/Albumin oranı	46,3±12,1 (23,5-91,9)
Tedavi sonrası LDH/Albumin oranı	58,4±21,9 (26,5-188,0)
Tedavi öncesi PLO	168,6±85,3 (73,7-701,4)
Tedavi sonrası PLO	140,4±63,5 (57,0-355,5)
Tedavi öncesi NLO	3,1±3,7 (0,9-34,3)
Tedavi sonrası NLO	2,3±1,4 (0,8-9,8)
Tedavi öncesi SII	1038,6±1806,7 (229,3-16834,3)
Tedavi sonrası SII	578,1±376,7 (171,3-2071,9)
PNI	38,8±4,0 (29,1-49,3)

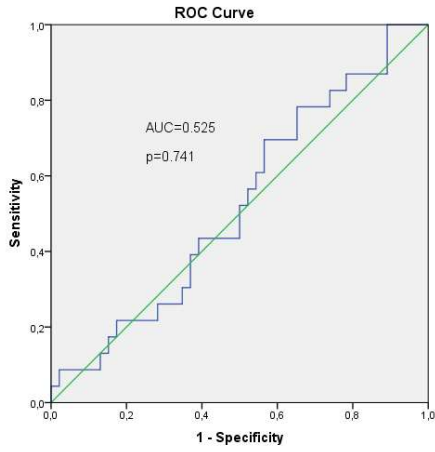
(NLO: Nötrofil lenfosit oranı, PLO: Platelet lenfosit oranı, PNI: Prognostik nutrisyonel indeks, SII: Sistemik immun-inflamasyon indeksi)

Çalışmamızda hastalar patolojik yanıt varlığı açısından 2 gruba ayrıldı. TRG0, TRG1 ve TRG2 patolojik yanıt var olarak kabul edilirken TRG3 hastalar patolojik yanıtsız olarak kabul edildi ve gruplar arasında karşılaştırma yapıldı. LAO, NLO, PLO, SII ve PNI değerleri ile tümör belirteçlerinin tedavi öncesi, sonrası ve delta değerlerinin prediktif değeri incelenmiştir. Yapılan ROC Curve analizine göre cut-off değeri saptanamamıştır.

**Şekil 6:** Tedavi Öncesi LDH/Albumin Oranının Patolojik Yanıtı Öngörme Gücü



Şekil 7: Tedavi Sonrası LDH/Albumin Oranının Patolojik Yanıtı Öngörme Gücü



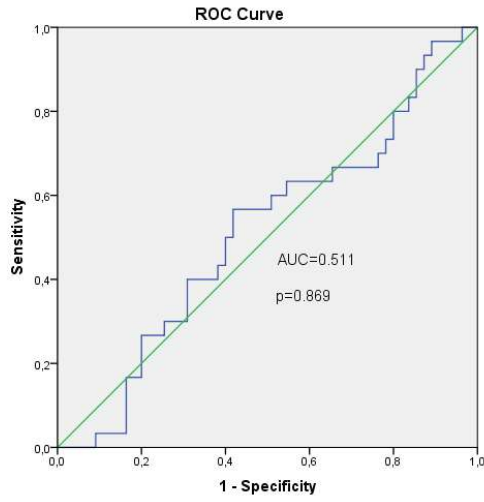
Şekil 8: Tedavi Öncesi ve Sonrası LDH/Albumin Oranındaki Değişimin Patolojik Yanıtı Öngörme Gücü

Tablo 18: LDH/Albumin Oranlarının Patolojik Yanıtı Öngörme Gücü

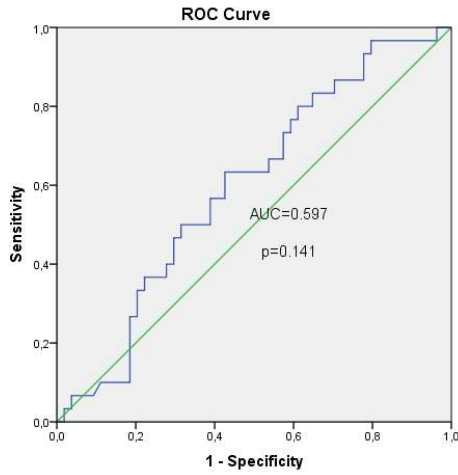
	AUC	%95 GA	P
Tedavi öncesi LDH/Albumin oranı	0.463	0.335-0.591	0.577
Tedavi sonrası LDH/Albumin oranı	0.629	0.494-0.765	0.076
Delta LDH/Albumin oranı	0.525	0.383-0.667	0.741

(LDH: Laktat dehidrogenaz)

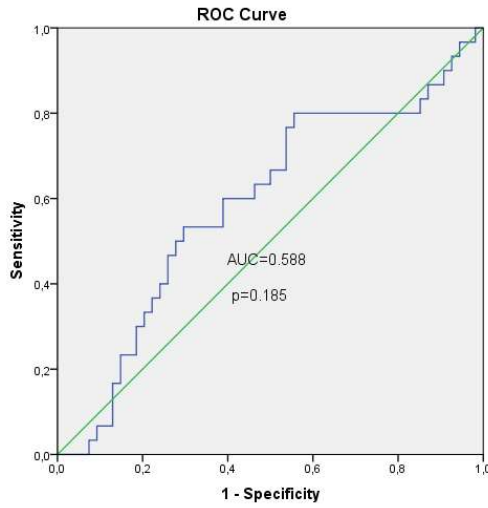
Tedavi öncesi, tedavi sonrası ve delta LDH/Albumin oranlarının patolojik yanıtı öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı prediktif değeri saptanmamıştır (Tablo 18).



Şekil 9: Tedavi Öncesi SII Değerinin Patolojik Yanıtı Öngörme Gücü



Şekil 10: Tedavi Sonrası SII Değerinin Patolojik Yanıtı Öngörme Gücü



Şekil 11: Tedavi Öncesi ve Sonrası SII Değerindeki Değişimin Patolojik Yanıtı Öngörme Gücü

Tablo 19: SII Değerlerinin Patolojik Yanıtı Öngörme Gücü

	AUC	%95 GA	P
Tedavi öncesi SII	0.511	0.382-0.640	0.869
Tedavi sonrası SII	0.597	0.474-0.720	0.141
Delta SII	0.588	0.458-0.717	0.185

(SII: Sistemik immün inflamasyon indeksi)

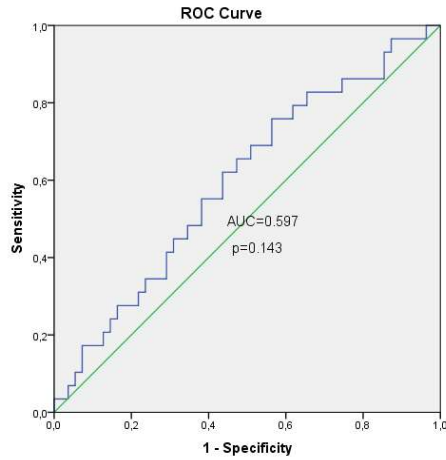
Tedavi öncesi, sonrası ve delta SII (sistemik immün- inflamasyon indeksi) değerlerinin patolojik yanıtı öngörmede istatistiksel olarak anlamlı prediktif değeri saptanamamıştır (Tablo 19).

Tablo 20: Tümör Belirteçlerinin Tedavi Öncesi, Sonrası ve Delta Değerlerinin Patolojik Yanıtı Öngörme Gücü

	AUC	%95 GA	P
Tedavi öncesi CEA 77 hasta	0.513	0.381-0.645	0.852
Tedavi sonrası CEA 39 hasta	0.626	0.432-0.821	0.189
Delta CEA 39 hasta	0.558	0.365-0.750	0.557
Tedavi öncesi CA19-9 77 hasta	0.632	0.420-0.775	0.134
Tedavi sonrası CA19-9 37 hasta	0.600	0.413-0.787	0.306
Delta CEA CA19-9 37 hasta	0.674	0.482-0.866	0,079

(CA19-9: Karbonhidrat antijen 19-9, CEA: Karsinoembriyjenik antijen)

Tümör belirteçlerinin tedavi öncesi, sonrası ve delta değerlerinin patolojik yanıtı öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı prediktif değeri saptanmamıştır.



Şekil 12: PNI (prognostik nutrisyonel indeks) Değerinin Patolojik Yanıtı Öngörme Gücü

Tablo 21: PNI Değerinin Patolojik Yanıtı Öngörme Gücü

	AUC	%95 GA	P
PNI	0.597	0.471-0.724	0.143

(PNI: Prognostik Nutrisyonel İndeks)

PNI (prognostik nutrisyonel indeks) değerinin patolojik yanıtı öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı prediktif değeri saptanamamıştır.

Tablo 22: Tedavi Öncesi, Tedavi Sonrası ve Delta NLO ve PLO Değerlerinin Patolojik Yanıtı Öngörme Gücü

	AUC	%95 GA	P değeri	Cut-off	Sensitivite %	Spesifisite %
Tedavi öncesi NLO	0.513	0.382-0.645	0.840	-		
Tedavi sonrası NLO	0.584	0.455-0.712	0.206	-		
Delta NLO	0.528	0.399-0.658	0.668	-		
Tedavi öncesi PLO	0.546	0.417-0.675	0.485			
Tedavi sonrası PLO	0.635	0.512-0.758	0.041	131,4	73,3	55,7
Delta PLO	0.603	0.476-0.730	0,119			

(NLO: Nötrofil lenfosit oranı, PLO: Platelet lenfosit oranı)

Tedavi öncesi, tedavi sonrası ve delta NLO değerlerinin patolojik yanıtı öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı prediktif değeri saptanamamıştır. Tedavi öncesi ve delta PLO değerlerinin patolojik yanıtı öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı prediktif değeri saptanamamıştır. Tedavi sonrası PLO değerinin patolojik yanıtı öngörmeye %73,3 sensitivite ve %55,7 spesifisite ile istatistiksel olarak anlamlı prediktif değeri saptanmıştır (AUC 0.655, p=0,041, cut off 131,4) (Tablo 22). Regresyon analizinde, tedavi sonrası platelet değeri 131,4 ün altında olan hastalarda patolojik yanıt olasılığı platelet değeri 131,4 ün üstündeki hastalara göre 3,2 kat daha fazla olarak bulundu (OR=3,2 ve %95 GA (1,2-8,4), p=0,019).

Tablo 23: CCI VE GPS Değerlerinin Patolojik Yanıtı Öngörme Gücü

	AUC	%95 GA	P değeri
GPS	0.453	0.316-0.589	0.495
CCI	0.583	0.457-0.709	0,208

(CCI: Charlson komorbidite indeksi, GPS: Glasgow prognostik skoru)

CCI ve GPS değerlerinin patolojik yanıtı öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı prediktif değeri saptanamamıştır (Tablo 23).

Sonrasında her bir inflamasyon parametresinin ortalama değeri patolojik yanıt için cut-off (kesme değeri) olarak kabul edildi. Bu kesme değerlerin altında ve üstünde olan hasta grupları içinde patolojik yanıt varlığının ve yokluğunun yüzdeleri her bir parametre için karşılaştırıldı (Tablo 25). Parametrelere ait cut-off değeri grupları içinde patolojik yanıt görülen ve görülmeyen hastaların oranları (sayıları, yüzdeleri) arasında fark saptanmadı. Tek değişkenli analizde p değeri <0,2 altında olan parametrelerle yapılan çok değişkenli regresyon analizinde patolojik yanıt için öngörü değeri olan parametre saptanmadı (Tablo 26).

Tablo 24: Patolojik Yanıt Elde Edilen ve Edilemeyen Hastaların Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Patolojik yanıt var N=30	Patolojik yanıt yok N=55	P
Yaş ortalama $\pm$ SD	63,6 $\pm$ 9,5	62,8 $\pm$ 11,1	0,728
Cinsiyet n(%)			0,568
Erkek	23 (76,7)	39 (70,9)	
Kadın	7 (23,3)	16 (29,1)	
CCI	5,0 (2,0-7,0)	4,0 (2,0-9,0)	0,199
Her-2 status (n:74)			0,749
Pozitif	6 (22,2)	12 (25,5)	
Negatif	21 (77,8)	35 (74,5)	
GPS	1,0 (0,0-2,0)	1,0 (0,0-2,0)	0,411
Tedavi öncesi LDH/Albumin oranı	44,3 $\pm$ 9,2	47,5 $\pm$ 13,3	0,251
Tedavi sonrası LDH/Albumin oranı	52,4 $\pm$ 12,3	61,5 $\pm$ 24,9	0,097
LDH/Albumin oranı değişimi	8,9 $\pm$ 14,1	13,4 $\pm$ 23,2	0,394
PNI	39,7 $\pm$ 4,0	38,4 $\pm$ 3,9	0,147
Tedavi öncesi SII	830,7 (282,0-1958,6)	746,2 (229,2-16834,3)	0,869
Tedavi sonrası SII	431,3 (174,3-1776,1)	538,4 (171,3-2071,9)	0,141
SII değişim	-366,2 (-1694,4-1358,5)	-200,6 (-15529-1451,2)	0,185
Tedavi öncesi PLO	142,3 (73,7-325,0)	156,7 (74,4-701,4)	0,485
Tedavi sonrası PLO	119,9 (57,0-230,7)	135,1 (60,0-355,5)	0,041
PLO değişim	-30,2 (-183,5-131,2)	-19,2 (-517,6-161,7)	0,119
Tedavi öncesi NLO	2,3 (1,2-8,3)	23 (0,9-34,3)	0,840
Tedavi sonrası NLO	1,8 (0,9-5,5)	2,2 (0,8-9,8)	0,206
NLO değişim	-0,6 (-6,7-3,9)	-0,4 (-30,9-7,8)	0,688

(GPS: Glasgow prognostik skoru, LDH: Laktat dehidrogenaz, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, PLO: Platelet lenfosit oranı, PNI: Prognostik nutrisyonel indeks, SII: Sistemik immun-inflamasyon indeksi)

Tablo 25: Ortalama Değerlere Göre Patolojik Yanıt Değerlendirmesi

	Patolojik yanıt var n=30	Patolojik yanıt yok n=55	P
Tedavi öncesi LDH/Albumin oranı			0,839
<46,3	16 (55,2)	28 (52,8)	
>46,3	13 (44,8)	25 (47,2)	
Tedavi sonrası LDH/Albumin oranı			0,357
<58,4	16 (66,7)	26 (55,3)	
>58,4	8 (33,3)	21 (44,7)	
PNI			0,197
>38,8	18 (62,1)	26 (47,3)	
<38,8	11 (37,9)	29 (52,7)	
Tedavi öncesi SII			0,903
>1038,6	8 (26,7)	14 (25,5)	
<1038,6	22 (73,3)	41 (74,5)	
Tedavi sonrası SII			0,255
<578,1	21 (70,0)	31 (57,4)	
>578,1	9 (30,0)	23 (42,6)	
Tedavi öncesi PLO			0,360
<168,6	21 (70,0)	33 (60,0)	
>168,6	9 (30,0)	22 (40,0)	
Tedavi sonrası PLO			0,078
<140,4	22 (73,3)	29 (53,7)	
>140,4	8 (26,7)	25 (46,3)	
Tedavi öncesi NLO			0,790
<3,1	21 (70,0)	40 (72,7)	
>3,1	9 (30,0)	15 (27,3)	
Tedavi sonrası NLO			0,145
<2,3	21 (70,0)	29 (53,7)	
>2,3	9 (30,0)	25 (46,3)	

(NLO: Nötrofil lenfosit oranı, PLO: Platelet lenfosit oranı, PNI: Prognostik nutrisyonel indeks)

Tablo 26: Patolojik Yanıt İçin Öngörü Değerlendirmesi (Regresyon Analizi)

	Tek değişkenli analiz				Çok değişkenli analiz			
	Beta	OR	%95GA	P	Beta	OR	%95GA	P
Tedavi öncesi LDH/Albumin oranı >46,3 vs <46,3	0,094	1,099	0,443-2,728	0,839				
Tedavi sonrası LDH/Albumin oranı >58,4 vs <58,4	0,480	1,615	0,580-4,503	0,359				
PNI <38,8 vs >38,8	0,602	1,825	0,729-4,571	0,199	0,472	1,604	0,622-4,134	0,328
Tedavi öncesi SII <1038,6 vs >1038,6	0,063	1,065	0,387-2,928	0,903				
Tedavi sonrası SII >578,1 vs <578,1	0,549	1,731	0,670-4,472	0,257				
Tedavi öncesi PLO >168,6 vs <168,6	0,442	1,556	0,602-4,019	0,362				
Tedavi sonrası PLO >140,4 vs <140,4	0,863	2,371	0,899-6,254	0,081	0,502	1,652	0,560-4,869	0,363
Tedavi öncesi NLO >3,1 vs <3,1	0,134	1,143	0,429-3,047	0,790	0,5886	1,797	0,614-5,258	0,285
Tedavi sonrası NLO >2,3 vs <2,3	0,699	2,011	0,781-5,183	0,148				
CCI <4,4 vs >4,4	0,586	1,796	0,729-4,427	0,203				
GPS >1,0 vs <1,0	0,185	1,203	0,334-4,337	0,777				

(GPS: Glasgow prognostik skoru, CCI: Charlson komorbidite indeksi, LDH: Laktat dehidrogenaz, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, PLO: Platelet lenfosit oranı, PNI: Prognostik nutrisyonel indeks, SII: Sistemik immün-inflamasyon indeksi)

Çalışmada hastaların ortalama değerler üzerinden mortalite değerlendirmesinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası PLO (platelet lenfosit oranı) değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0,05$) (Tablo 27).

Tablo 27: Ortalama Değerlere Göre Mortalite Değerlendirmesi

	Mortalite var n=39	Mortalite yok n=46	P
Tedavi öncesi LDH/Alb oranı			0,704
<46,3	19 (51,4)	25 (55,6)	
>46,3	18 (48,6)	20 (44,4)	
Tedavi sonrası LDH/Alb oranı			0,362
<58,4	20 (54,1)	22 (64,7)	
>58,4	17 (45,9)	12 (35,3)	
PNI			0,491
>38,8	22 (56,4)	22 (48,9)	
<38,8	17 (43,6)	23 (51,1)	
Tedavi öncesi SII			0,149
>1038,6	13 (33,3)	9 (19,6)	
<1038,6	26 (66,7)	37 (80,4)	
Tedavi sonrası SII			0,062
<578,1	20 (51,3)	32 (71,1)	
>578,1	19 (48,7)	13 (28,9)	
Tedavi öncesi PLO			0,031
<168,6	20 (51,3)	34 (73,9)	
>168,6	19 (48,7)	12 (26,1)	
Tedavi sonrası PLO			0,036
<140,4	19 (48,7)	32 (71,1)	
>140,4	20 (51,3)	13 (28,9)	
Tedavi öncesi NLO			0,336
<3,1	26 (66,7)	35 (76,1)	
>3,1	13 (33,3)	11 (23,9)	
Tedavi sonrası NLO			0,152
<2,3	20 (51,3)	30 (66,7)	
>2,3	19 (48,7)	15 (33,3)	

(LDH: Laktat dehidrogenaz, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, PLO: Platelet lenfosit oranı, PNI: Prognostik nutrisyonel indeks, SII: Sistemik immun-inflamasyon indeksi)

Kaplan Meier analizde tedavi sonrası SII değeri yüksek olan grupta median OS daha düşük (24,6 vs 40,7 ay) saptandı ($p<0,05$) (Tablo 28). Tedavi öncesi PLO oranı yüksek olan grupta median OS daha kısa (26,3 vs 40,7 ay) saptandı ($p<0,05$). Tedavi sonrası PLO oranı yüksek olan grupta median OS daha kısa (24,6 vs 45,1 ay) saptandı ($p<0,05$). Tedavi öncesi LDH/albumin oranı yüksek olan grupta OS daha kısa (36,4 vs 38,5 ay) olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Tedavi öncesi SII değeri yüksek olan grupta median OS daha kısa (35,1 vs 38,5) olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Tek değişkenli analizde p değeri $<0,1$ olan parametrelerle oluşturulan modelde çok değişkenli Cox regresyon analizinde mortalite için risk faktörü olan parametre saptanmamıştır (Tablo 29).

Tablo 28: Genel Sağkalım Analizi (Kaplan-Meier Analiz)

	Median OS (ay)	%95 GA	P	HR (%95 GA)
Tedavi öncesi LDH/Alb oranı <46,3 >46,3	38,5 36,4	28,9-48,2 20,3-52,5	0,307	
Tedavi sonrası LDH/Alb oranı <58,4 >58,4	33,7 35,1	22,3-45,0 21,4-48,8	0,402	
PNI >38,8 <38,8	38,5 26,3	34,6-42,5 14,6-38,0	0,864	
Tedavi öncesi SII >1038,6 <1038,6	35,1 38,5	19,7-50,5 30,8-46,2	0,361	
Tedavi sonrası SII <578,1 >578,1	40,7 24,6	31,9-49,5 18,5-30,7	0,015	2,2 (1,1-4,1)
Tedavi öncesi PLO <168,6 >168,6	40,7 26,3	32,9-48,5 15,5-37,1	0,047	1,9 (1,0-3,5)
Tedavi sonrası PLO <140,4 >140,4	45,1 24,6	37,4-52,8 15,2-33,9	0,016	2,1 (1,1-4,0)
Tedavi öncesi NLO <3,1 >3,1	36,4 36,2	26,8-46,0 21,6-50,7	0,644	
Tedavi sonrası NLO <2,3 >2,3	40,7 33,7	27,1-54,3 18,1-49,2	0,091	
CCI >4,4 <4,4	33,6 36,4	23,6-43,8 19,1-53,7	0,108	
GPS >1,0 <1,0	24,8 38,5	17,5-32,1 31,7-45,4	0,177	

(GPS: Glasgow prognostik skoru, CCI: Charlson komorbidite indeksi LDH: Laktat dehidrogenaz, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, PLO: Platelet lenfosit oranı, PNI: Prognostik nutrisyonel indeks, SII: Sistemik immun-inflamasyon indeksi)

Tablo 29: Mortalite İçin Risk Öngörü Değerlendirmesi (Cox Regresyon Analizi)

	Tek değişkenli analiz				Çok değişkenli analiz			
	Beta	OR	%95GA	P	Beta	OR	%95GA	P
Tedavi öncesi LDH/Albumin oranı <46,3 vs >46,3	0,336	1,399	0,733-2,671	0,309				
Tedavi sonrası LDH/Albumin oranı <58,4 vs >58,4	0,277	1,319	0,689-2,526	0,403				
PNI >38,8 vs <38,8	0,056	1,057	0,559-2,001	0,864				
Tedavi öncesi SII <1038,6 vs >1038,6	0,310	1,363	0,699-2,657	0,903				
Tedavi sonrası SII <578,1 vs >578,1	0,773	2,167	1,146-4,099	0,017	0,404	1,497	0,554-4,051	0,426
Tedavi öncesi PLO <168,6 vs >168,6	0,629	1,876	0,999-3,523	0,050	0,289	1,335	0,643-2,771	0,439
Tedavi sonrası PLO <140,4 vs >140,4	0,759	2,135	1,135-4,018	0,019	0,375	1,455	0,615-3,441	0,393
Tedavi öncesi NLO >3,1 vs <3,1	0,157	1,170	0,601-2,279	0,644				
Tedavi sonrası NLO >2,3 vs <2,3	0,541	1,718	0,911-3,239	0,094	0,013	0,988	0,415-2,349	0,977
CCI <4,4 vs >4,4	0,520	1,682	0,887-3,190	0,111				
GPS <1,0 vs >1,0	0,547	1,728	0,773-3,862	0,183				

(GPS: Glasgow prognostik skoru, CCI: Charlson komorbidite indeksi LDH: Laktat dehidrogenaz, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, PLO: Platelet lenfosit oranı, PNI: Prognostik nutrisyonel indeks, SII: Sistemik immun-inflamasyon indeksi)

Hastalıklı sağ kalım değerlendirmesinde GPS değerinin yüksek olmasının DFS üzerine negatif prognostik etkisi olduğu sonucuna varılmıştır ($p<0,05$) (Tablo 30).

Tablo 30: Nüks Saptanan ve Saptanmayan Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Nüks var N=39	Nüks yok N=46	P
Yaş mean±sd	60,8±11,3	65,1±9,4	0,059
Cinsiyet n(%)			0,231
Erkek	26 (66,7)	36 (78,3)	
Kadın	13 (33,3)	10 (21,7)	
CCI median (min-max)	4,0 (2,0-9,0)	4,0 (2,0-7,0)	0,869
HER2 status n(%) (74 hasta)			0,895
Pozitif	9 (25,0)	9 (23,7)	
Negatif	27 (75,0)	29 (76,3)	
GPS median (min- max)	1,0 (0,0-2,0)	1,0 (0,0-2,0)	0,006
Tedavi öncesi LDH/Albumin oranı median (min-max)	46,3 (25,7-82,8)	45,5 (23,5-91,9)	0,658
Tedavi sonrası LDH/Albumin oranı median (min-max)	57,0 (26,5-188,0)	54,0 (33,3-93,79)	0,687
LDH/Albumin oranı değişimi median (min-max)	8,3 (-17,2-121,7)	10,6 (-22,1-43,5)	0,914
PNI mean±sd	38,5±4,5	39,1±3,5	0,512
Tedavi öncesi SII median (min-max)	771,8 (260,6-16834,3)	761,2 (229,2-2587,5)	0,705
Tedavi sonrası SII median (min-max)	495,8 (174,3-1901,2)	519,1 (171,3-2071,9)	0,743
SII değişim median (min-max)	-250,6 (-15529,2-1451,2)	-238,5 (-1934,5-1310,6)	0,739
Tedavi öncesi PLO median (min-max)	162,1 (74,4-701,4)	136,2 (73,7-325,0)	0,059
Tedavi sonrası PLO median (min-max)	137,8 (60,0-355,5)	125,6 (57,0-336,7)	0,254
PLO değişim median (min-max)	-41,9 (-517,6-131,2)	-12,9 (-171,0-161,7)	0,152
Tedavi öncesi NLO median (min-max)	2,3 (0,9-34,3)	2,3 (1,2-4,6)	0,500
Tedavi sonrası NLO median (min-max)	2,1 (0,9-9,8)	2,0 (0,8-7,7)	0,565
NLO değişim median (min-max)	-0,6 (-30,9-7,8)	-0,4 (-2,3-3,7)	0,264

(GPS: Glasgow prognostik skoru, CCI: Charlson komorbidite indeksi LDH: Laktat dehidrogenaz, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, PLO: Platelet lenfosit oranı, PNI: Prognostik nutrisyonel indeks, SII: Sistemik immun-inflamasyon indeksi)

Ortalama değerler üzerinden yapılan nüks değerlendirmesinde istatistiksel fark olan herhangi bir parametreye ulaşılamamıştır (Tablo 31).

Tablo 31: Ortalama Değerlere Göre Nüks Değerlendirmesi

	Nüks var N=39	Nüks yok N=46	P
Tedavi öncesi LDH/Alb oranı <46,3 >46,3	19 (51,4) 18 (48,6)	25 (55,6) 20 (44,4)	0,704
Tedavi sonrası LDH/Alb oranı <58,4 >58,4	19 (55,9) 15 (44,1)	23 (62,2) 14 (37,8)	0,591
PNI >38,8 <38,8	21 (53,8) 18 (46,2)	23 (51,1) 22 (48,9)	0,802
Tedavi öncesi SII >1038,6 <1038,6	11 (28,2) 28 (71,8)	11 (23,9) 35 (76,1)	0,653
Tedavi sonrası SII <578,1 >578,1	22 (57,9) 16 (42,1)	30 (65,2) 16 (34,8)	0,492
Tedavi öncesi PLO <168,6 >168,6	23 (59,0) 16 (41,0)	31 (67,4) 15 (32,6)	0,422
Tedavi sonrası PLO <140,4 >140,4	20 (52,6) 18 (47,4)	31 (67,4) 15 (32,6)	0,168
Tedavi öncesi NLO <3,1 >3,1	27 (69,2) 12 (30,8)	34 (73,9) 12 (26,1)	0,633
Tedavi sonrası NLO <2,3 >2,3	20 (51,3) 18 (48,7)	30 (65,2) 16 (34,8)	0,242

(LDH: Laktat dehidrogenaz, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, PLO: Platelet lenfosit oranı, PNI: Prognostik nutrisyonel indeks, SII: Sistemik immun-inflamasyon indeksi)

Kaplan-Meier analizde tüm hastaların hastalıksız sağ kalım süresi median 19,8 ay %95 GA (15,2-24,4) (Tablo 32). LAO değeri düşük olan grupta medyan DFS süresinin istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmış bir şekilde daha iyi olduğu belirlenmiştir (22,2 ay vs 13,3 ay, $p<0,05$, 1,7 (0,9-3,2)). LAO dışında tedavi sonrası PLO değeri düşük olan grupta DFS süresinin daha uzun olduğu anlaşılmıştır (22,2 vs 10,1, $p<0,05$, HR 1,9 (1,0-3,7)). GPS skorunun 1’den büyük olduğu hasta grubunun DFS açısından daha kötü prognoza sahip olduğu belirlenmiştir (9,3 ay vs 30,6 ay, $p<0,05$, HR 3,2 (1,5-7,1)).

Tablo 32: Hastalıksız Sağkalım Analizi (Kaplan -Meier Analiz)

	Median DFS (ay)	%95 GA	P	HR (%95 GA)
Tedavi öncesi LDH/Alb oranı <46,3 >46,3	22,2 13,3	5,5-21,1 14,6-29,8	0,035	1,7 (0,9-3,2)
Tedavi sonrası LDH/Alb oranı <58,4 >58,4	21,1 16,6	15,4-26,5 10,3-22,9	0,475	
PNI >38,8 <38,8	21,1 13,3	18,2-23,7 4,2-22,4	0,516	
Tedavi öncesi SII >1038,6 <1038,6	19,8 19,4	6,9-32,7 14,1-24,8	0,917	
Tedavi sonrası SII <578,1 >578,1	21,1 19,4	14,1-27,8 7,7-31,1	0,315	
Tedavi öncesi PLO <168,6 >168,6	21,1 17,3	5,2-37,1 7,4-27,2	0,288	
Tedavi sonrası PLO <140,4 >140,4	22,2 10,1	7,1-37,3 0,0-25,7	0,040	1,9 (1,0-3,7)
Tedavi öncesi NLO <3,1 >3,1	19,4 19,8	12,9-26,0 13,6-26,0	0,940	
Tedavi sonrası NLO <2,3 >2,3	21,1 17,3	12,8-29,5 9,2-25,4	0,260	
CCI >4,4 <4,4	16,6 22,2	8,4-24,9 9,6-34,8	0,108	
GPS >1,0 <1,0	9,3 30,6	6,3-12,3 -----	0,002	3,2 (1,5-7,1)

(GPS: Glasgow prognostik skoru, CCI: Charlson komorbidite indeksi, LDH: Laktat dehidrogenaz, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, PLO: Platelet lenfosit oranı, PNI: Prognostik nutrisyonel indeks, SII: Sistemik immun-inflamasyon indeksi)

Tek değişkenli analizde p değeri <0,1 olan parametrelerle oluşturulan modelde çok değişkenli COX regresyon analizinde nüks için risk faktörü GPS değerinin > 1,0 olması olarak saptanmıştır (HR= 3,3 %95GA (1,5-7,4) ve p=0,003) (Tablo 33).

Tablo 33: Nüks İçin Risk Öngörü Değerlendirmesi (Cox Regresyon Analizi)

	Tek değişkenli analiz				Çok değişkenli analiz			
	Beta	OR	%95GA	P	Beta	OR	%95GA	P
Tedavi öncesi LDH/Alb oranı <46,3 vs >46,3	0,527	1,694	0,886-3,241	0,111				
Tedavi sonrası LDH/Alb oranı <58,4 vs >58,4	0,247	1,280	0,650-2,521	0,476				
PNI >38,8 vs <38,8	0,209	1,233	0,655-2,321	0,517				
Tedavi öncesi SII <1038,6 vs >1038,6	0,037	1,038	0,516-2,089	0,917				
Tedavi sonrası SII <578,1 vs >578,1	0,330	1,391	0,729-2,654	0,317				
Tedavi öncesi PLO <168,6 vs >168,6	0,345	1,412	0,744-2,680	0,291				
Tedavi sonrası PLO <140,4 vs >140,4	0,658	1,931	1,018-3,661	0,044	0,555	1,742	0,872-3,482	0,116
Tedavi öncesi NLO >3,1 vs <3,1	0,026	1,026	0,519-2,029	0,940				
Tedavi sonrası NLO >2,3 vs <2,3	0,365	1,440	0,761-2,726	0,263				
CCI <4,4 vs >4,4	0,341	1,406	0,739-2,675	0,298				
GPS <1,0 vs >1,0	1,170	3,221	1,469-7,065	0,004	1,203	3,332	1,497-7,413	0,003

(GPS: Glasgow prognostik skoru, CCI: Charlson komorbidite indeksi LDH: Laktat dehidrogenaz, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, PLO: Platelet lenfosit oranı, PNI: Prognostik nutrisyonel indeks, SII: Sistemik immun-inflamasyon indeksi)

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda yer alan hastaların ortalama yaşları 63,1 ve erkek cinsiyet %72 ile hasta grubunun önemli çoğunluğunu oluşturmaktaydı. Literatür incelendiğinde lokal ileri mide kanseri hastalarında ortalama yaş 67,2 olarak bildirilmiş ve erkek cinsiyetin hasta popülasyonunun %65'ini oluşturduğu görülmektedir (142). Bu yönüyle bakıldığında çalışmamızdaki verilerin literatür ile benzer olduğu görülmüştür.

Hastalarımızın DM, HT prevalansı sırasıyla %20, %32 olarak saptanmıştır ve TURDEP-2 çalışmasında DM, HT prevalansı sırası ile %16,5, %31,4 olarak belirtilmiş olup çalışmamızdaki veriler bu açıdan benzerdir (143). KAH prevalansı TEKHARF 2017 çalışmasına göre %3,8 olarak saptanmış olup çalışmamızda hastaların %5,9'unda mevcut olup bu açıdan literatür ile benzerdir (144).

Çalışmamızdaki hastaların HER2 pozitifliği %24,3 olarak saptanmış olup literatürde lokal ileri mide kanseri vakalarında pozitiflik %27 oranında bildirilmiş olup çalışmamızdaki veriler bu açıdan benzerdir (145).

Çalışmamızda en sık tercih edilen kemoterapi rejimleri sırasıyla %48 ile FLOT, %18 ile FOLFOX, %12 ile ECF'dir. Literatür incelendiğinde en sık kullanılan rejimin FLOT olduğu (%46), FOLFOX ve ECF sırasıyla %18 ve %16 sıklıkta olduğu görülmüş olup çalışmamızdaki veriler bu açıdan literatür ile uyumlu bulunmuştur (146).

Hastalarımızın tümör lokalizasyonları %38'i korpus, %20'si antrum, %38 i proksimal mide ve distal özefagus yerleşimli tümörlerden oluşmaktadır. Literatür incelendiğinde her 3 lokalizasyondaki tümör oranının yaklaşık olarak %30 olduğu görülmüş olup bu açıdan değerlendirildiğinde çalışmamızdaki veriler diğer çalışmalardaki veriler ile uyumludur (146).

Çalışmamızdaki hastaların tümör diferansiyasyon dereceleri incelendiğinde %40'ının iyi/orta derecede diferansiye olduğu, %38,8'inin kötü diferansiye olduğu görülmüştür. Literatürde bu oran sırasıyla %24, %76 olarak bildirilmiştir (146). Bu farklılığa olası sebep çalışmamızda yer alan hastaların %17,6'sının patolojik olarak belirsiz raporlanması ve literatürdeki çalışmanın hasta popülasyonunun %50'sini taşlı yüzük hücreli karsinomun oluşturması nedeniyle olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızdaki hastaların patolojik yanıt açısından %7,1'inin TRG0, %4,7'sinin TRG1, %23,5'ünün TRG2, %64,7'sinin TRG3 olduğu saptanmıştır. Literatür incelendiğinde çalışmamızla benzer şekilde planlanan bir çalışmada hastaların %54'ü TRG0-2 iken, TRG3 %46 oranında saptanmıştır (146). Yapılan bazı çalışmalarda intestinal tip mide kanseri vakalarının dahil edildiği gruplarda TRG yüzdeleri (TRG0 %5,7, TRG1 %10, TRG2 %21,4, TRG3 %62,9) çalışmamızdakine benzerdir (147). Ancak daha geniş hasta gruplarının değerlendirildiği başka çalışmalarda yanıt oranlarının daha iyi olduğu TRG 0-1-2 yüzdelerinin daha yüksek (TRG0 %16, TRG1 %16, TRG2 %36, TRG3 %32) saptandığı görülmüştür (148). Çalışmamıza dahil edilen hasta sayısının azlığı ve çalışmamızda histolojik sınıflar açısından ayırım yapılmaması nedeniyle farklı sonuçların elde edilmiş olması olasıdır.

Lenfovasküler (LVI) ve perinöral invazyon (PNI) açısından yapılan değerlendirmede hastalarda LVI ve PNI %48 oranında görülmektedir. Literatür incelendiğinde neoadjuvan tedavi alanlarda cerrahi sonrası yapılan patolojik değerlendirmede lenfatik invazyon %53, venöz invazyon %44, perinöral invazyon %48 oranında görülmektedir (149). Bu açıdan bakıldığında çalışmamızdaki veriler literatür ile uyumludur.

Tedavi sonrası yapılan görüntülemelerde çalışmamızda yer alan hastaların %70,6'sı yanıtı, %11,8'i stabil hastalık, %1,2'si progresif hastalık olarak değerlendirilmiş olup, hastalarımızın %16'sında yanıt değerlendirme verisi mevcut değildir. Literatürde RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) kriterlerine göre hastaların %65'i yanıtı, %27,5' i stabil hastalık, %8'i progresif hastalık olarak belirlenen çalışma sonuçlarına göre yanıt alınan hasta oranı açısından benzer görünmekle birlikte stabil hastalık ve progresif hastalık açısından literatürden farklı sonuçlar mevcuttur. Bunun olası nedeni çalışmamızda hastaların bir kısmında neoadjuvan tedavi sonrası yanıt değerlendirme verisine ulaşılamaması olduğu düşünülmüştür (150).

Çalışma sonuçlarında patolojik yanıt öngörme açısından yaş, cinsiyet ve komorbidite indeksi değerlendirilmiştir. Erkek hastalarda %62,9 oranında, kadın hastalarda ise %69,5 oranında patolojik yanıt sızlık görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır. Literatür incelendiğinde de yaş ve cinsiyet ile patolojik yanıt arasında ilişki saptanamamıştır (146). Literatürde TRG0 yanıtı elde edilen hastaların daha ileri yaşta olduğunu belirten çalışmalar varsa da çalışmanın tasarımı, neoadjuvan tedavi rejiminin kemoradyoterapi alan hastaları da içermesi, tek değişkenli analizde istatistiksel fark saptanamaması ve ayrıca sadece

patolojik tam yanıt değerlendirmesi gibi farklıları mevcut olması nedeniyle çalışmamız sonuçları ile arasındaki farkın nedeni olarak görülmüştür (151).

Çalışmamızda hastaların HER2 durumu ile patolojik yanıt eldesi arasında anlamlı fark saptanamamıştır. Literatür incelendiğinde de farklı TRG değerlendirmesi yapılmasına rağmen HER2 statüsü ile TRG arasında anlamlı fark saptanamamıştır (152). Bu açıdan bakıldığında veriler literatür ile uyumlu saptanmıştır.

Glasgow prognostic skoru (GPS) açısından çalışmamızdaki hastalarda patolojik yanıt elde edilen ve edilemeyen grupta istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Literatürde bu GPS'nin patolojik yanıt üzerine olan etkisini inceleyen bir çalışma bulunamadığından çalışmamızdaki sonuçlarla karşılaştırma yapılamadı.

Çalışmamızda hemogram ve biyokimyasal değerlerin patolojik yanıt öngörmede olan etkisinin incelenmesi amaçlanmıştı. Tedavi ncesi ve sonrası LDH/albümin oranının (LAO) zerinden patolojik yanıt öngörmedeki değeri incelendi. Patolojik yanıt elde edilemeyen grupta LAO daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca ortalama değerler üzerinden de inceleme yapıldı. Patolojik yanıt elde edilen grupta hastaların çoğunluğu tedavi öncesi ve sonrası LAO ortalama değerlerin altında yer alsa da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Literatür incelemesinde bu etkiyi inceleyen çalışmaya rastlanmadığından çalışmamızla birebir karşılaştırma yapılamadı.

Sistemik immun-inflamasyon indeksi (SII) değerlendirmesinde patolojik yanıt elde edilen ve edilmeyen gruplarda ve ortalama değerlerle yapılan analizlerde çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Literatür incelendiğinde tedavi ncesi SII, tedavi sonrası SII ve delta SII değerlerinin incelendiği bir çalışmada tedavi ncesi SII değerinin patolojik yanıt öngörmede istatistiksel olarak anlamı saptanamamışken, tedavi sonrası SII değerinin istatistiksel olarak anlamı borderline olarak saptanmıştır. Bununla birlikte $\Delta SII < 0$ olan grupta patolojik yanıt öngörmede anlamlı olduğu belirlenmiştir (153). Çalışmamızdaki veriler ile kıyaslayacak olursak farklı sonuçların var olma nedeni literatürdeki mevcut çalışmanın hem hasta sayısı olarak daha fazla hastayı içermesinin yanı sıra, çalışma dizaynı açısından patolojik yanıt olarak TRG 0/1 olan hastaların kabul edilmesi ve hastaların TRG dağılımının çalışmamıza göre daha homojen olması olabileceği düşünülmüştür.

Prognostik nutrisyonel indeks açısından yapılan değerlendirmede patolojik yanıt elde edilen ve edilemeyen grupta istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ortalama değerler üzerinden yapılan analizde de anlamlı fark mevcut değildi. Literatür incelemesinde kombine PNI ve SII değerlerinin neoadjuvan tedaviye yanıtı öngörme gücünün değerlendirildiği bir çalışma incelenmiş olup, çalışmada tedavi öncesi SII değerinin cutoff üzerindeki değerine 1 puan ve PNI değerlerinin cut-off altındaki değerine 1 puan verilmiş, TRG3 ve non-TRG3 olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Non-TRG3 olan grupta TRG3 olan gruba kıyasla kombine skorun daha düşük olduğu görülmüş olup tedaviye yanıtı öngördürebileceği gösterilmiştir (154). Sonuç olarak yüksek SII veya düşük PNI değerinin patolojik yanıt olasılığını azalttığı ortaya konulmuştur. Çalışmamız ile olan dizayn farklılığı, kombine skorun değerlendirilmesi ve immunoterapi-kemoterapinin neoadjuvan tedavi olarak kullanılması sonuçlardaki farklılığı açıklayabileceği düşünülmüştür.

Platelet/lenfosit oranı (PLO) değerinin patolojik yanıt üzerine etkisinin değerlendirmesinde tedavi sonrası PLO değeri istatistiksel olarak anlamlı saptanmış olup, patolojik yanıt elde edilen grupta elde edilemeyenlere göre daha düşük olduğu görülmüştür (119,9 vs 135,1 $p<0,05$). Ortalama değerlerle yapılan analizde ve regresyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır. Literatür incelendiğinde PLO değerinin düşüklüğünün ($<130,7$) patolojik remisyon oranını artırdığı gösterilmiş olup (155), direkt olarak TRG üzerine etkisini inceleyen veriye ulaşılamamıştır.

Nötrofil/lenfosit oranı (NLO) değerinin patolojik yanıt üzerine etkisinin değerlendirmesinde tedavi öncesi sonrası ve Δ NLO açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır. Literatür incelendiğinde NLO değerinin düşüklüğünün meme kanserinde patolojik tam yanıtı öngörmeye etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir (156,157). Mide kanserinde NLO değerinin TRG üzerine olan etkisini inceleyen bir çalışmada NLO değerinin düşük olmasının ($<2,5$) TRG üzerine etkisi olduğunu göstermiştir (158). Çalışma dizaynı açısından farklı TRG sınıflamasının kullanılması bunun sonucu olarak patolojik yanıt kabulünün ortak olmaması ve hasta popülasyonunda yanıtı kabul edilen (TRG1/2) hasta grubunun çoğunlukta olması (%55) gibi durumların çalışmamız ve literatür arasındaki farkı açıklayabileceği düşünülmüştür.

Mortalite açısından yapılan değerlendirmede demografik ve klinik özelliklerden sadece GPS anlamlı olarak saptandı. Yapılan bir meta-analiz çalışması sonuçlarına göre tedavi öncesi GPS skoru yüksek olan hastaların daha kötü prognoza sahip olduğu gösterilmiştir (159).

Tedavi öncesi NLO değeri ile genel sağkalımı inceleyen çalışmalar literatürde mevcuttur. Yapılan bazı çalışmalarda yüksek NLO değerinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (160,161). Neoadjuvan tedavi alan hasta grubu ile yapılan bir çalışmada ise yüksek NLO değerine sahip hastaların daha kötü medyan OS ve medyan DFS'ye sahip olduğunu göstermişse bile çok değişkenli analizde NLO değerinin bağımsız bir risk faktörü olmadığı sonucuna varılmıştır (162). Yapılan bu çalışmalar incelendiğinde seçilen hastaların evre 3-4 gibi daha ileri evre hastalar olması çalışmamızdaki farkın nedeni olarak gösterilebilir.

Ortalama değerler üzerinden yapılan mortalite analizinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası PLO değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Tedavi öncesi ve sonrası PLO değerinin ortalamanın altında olan grupta prognozun daha iyi olduğu görüldü. Farklı çalışmalarda mide kanserinde tedavi öncesi PLO değerinin yüksek olmasının kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (163-165). Ayrıca yapılan bir çalışmada da neoadjuvan tedavi sonrası PLO değerinin yüksek olmasının kötü prognoz ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (166). Çalışmamızda elde edilen veriler bu açıdan literatür ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Tedavi sonrası SII değeri ortalamanın üzerinde olanların sağkalım süresi ortalamadan düşük olanların sağ kalım süresine göre daha kısa bulundu. Literatürde mide kanserinde neoadjuvan tedavi sonrası SII değerinin prognostik etkisini inceleyen çalışma bulunmamakla birlikte başka kanser türlerinde neoadjuvan tedavi sonrası SII değerinin yüksek olan grupta genel sağ kalımın daha kısa olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (167).

Çalışmamızda hastalıksız sağ kalım analizinde tedavi öncesi LAO yüksek olan grupta ortalama sağkalım süresinin daha kısa olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte literatür incelendiğinde mide kanserinde istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte LAO değeri yüksek olan grupta nüks süresinin daha kısa olduğu görülmüştür (10). Bu açıdan çalışmamızdaki veriler literatür ile uyumludur.

Çalışmamızda GPS' nin yüksek olduğu grupta DFS daha kısa olduğu sonucuna varıldı ve literatür incelendiğinde GPS'nin yüksekliğinin DFS üzerinde kötü prognostik etkisi gösterilmiştir ve bu açıdan çalışmamızdaki veriler literatür ile uyumludur (159).

Çalışmamızda tedavi sonrası PLO değerinin düşük olduğu grubun DFS açısından daha iyi prognoza sahip olduğu görülmektedir. Literatürde tedavi sonrası PLO değerinin DFS üzerine etkisini inceleyen yeterli veri bulunamamıştır.

Literatürde kombine SII-PNI skorunun PFS üzerine etkisini inceleyen çalışmada (154) yüksek SII düşük PNI değeri olan grupta PFS değerinin daha kötü olduğu sonucuna varılmış olup, çalışmamızdaki DFS incelemesinde yüksek SII ile belirgin fark saptanmamasına rağmen PNI skoru düşük olan grupta relaps süresinin daha kısa olduğu görülmüş olup çalışmamızdaki verileri kısmen desteklediği düşünülebilir.

Çalışmamızın güçlü yönlerine bakıldığında; neoadjuvan tedavi alan mide kanserlerinde tedaviye yanıtı öngörmede birden çok parametrelerin beraber bakıldığı bir çalışma olması ve verilerin tam olduğu hastaları içeren tek merkez çalışması olması söylenebilir. Zayıf yönleri bakıldığında ise; retrospektif, tek merkezli olması, hasta popülasyonunun küçüklüğü ve neoadjuvan tedaviye yanıt veren hasta sayılarının dağılımlarındaki eşitsizlikler çalışmamızın kısıtlılığını oluşturan faktörler olarak belirlenmiştir. Bu konuyla ilgili daha geniş hasta grubu ile yapılacak çalışmalara gereksinim olduğu görülmüştür.

6. SONUÇ

Çalışmamızda Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Polikliniği'nde lokal ileri evre olarak değerlendirilerek neoadjuvan kemoterapi tedavisi verilen mide kanseri tanılı hastalar patolojik yanıt, OS ve DFS açısından değerlendirilmiştir. Hastalarımızda özellikle inflamasyon belirteçlerinin prediktif değerleri incelenmiştir. Patolojik yanıt açısından tedavi öncesi öngörü düzeyi olan istatistiksel olarak anlamlı parametre saptanmamıştır. Tedavi sonrası PLO oranının patolojik yanıtı öngörebileceği belirlenmiştir. Bunun dışında OS açısından SII ve PLO değerlerinin prediktif değerleri regresyon analizlerinde farklı sonuçlara ulaşılsa da anlamlı bulunmuştur. DFS açısından regresyon analizlerinde farklı sonuçlar yer alsa da LAO, PLO ve GPS açısından istatistiksel olarak anlamlı verilere ulaşılmıştır.

Bulgular göz önüne alındığında inflamatuvar parametreler ile özellikle sağkalım verileri arasında ilişki bulunabildiği görülmekle birlikte neoadjuvan tedaviden fayda görebilecek hasta grubunu belirlemede kullanılabilmesi için daha güçlü kanıtlara ihtiyaç duyulduğu sonucuna varılmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249.
2. Smyth, E. C., Nilsson, M., Grabsch, H. I., van Grieken, N. C., & Lordick, F. (2020). Gastric cancer. *The Lancet*, 396(10251), 635–648.
3. Machlowska, J., Baj, J., Sitarz, M., Maciejewski, R., & Sitarz, R. (2020). Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(11), 4012.
4. Polk, D. B., & Peek, R. M. (2010). Helicobacter pylori: gastric cancer and beyond. *Nature Reviews Cancer*, 10(6), 403–414.
5. Tsugane, S., & Sasazuki, S. (2007). Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. *Gastric Cancer*, 10(2), 75–83.
6. Setia, N., Clark, J. W., Duda, D. G., Hong, T. S., Kwak, E. L., Mullen, J. T., & Lauwers, G. Y. (2015). Familial Gastric Cancers. *The Oncologist*, 20(12), 1365–1377.
7. Johnston, F. M., & Beckman, M. (2019). Updates on Management of Gastric Cancer. *Current Oncology Reports*, 21(8), 67.
8. Ott, K., Lordick, F., Blank, S., & Büchler, M. (2011). Gastric cancer: surgery in 2011. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 396(6), 743–758.
9. Powell, A. G. M. T., Parkinson, D., Patel, N., Chan, D., Christian, A., & Lewis, W. G. (2018). Prognostic Significance of Serum Inflammatory Markers in Gastric Cancer. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 22(4), 595–605.
10. Aday, U., Tatlı, F., Akpulat, F. v., İnan, M., Kafadar, M. T., Bilge, H., Başol, Ö., & Oğuz, A. (2020). Prognostic significance of pretreatment serum lactate dehydrogenase-to-albumin ratio in gastric cancer. *Współczesna Onkologia*, 24(3), 145–149.
11. Hirahara, N., Tajima, Y., Matsubara, T., Fujii, Y., Kaji, S., Kawabata, Y., Hyakudomi, R., Yamamoto, T., Uchida, Y., & Taniura, T. (2021). Systemic Immune-Inflammation Index

Predicts Overall Survival in Patients with Gastric Cancer: a Propensity Score–Matched Analysis. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 25(5), 1124–1133.

12. Gao, Y., & Huang, D. (2014). The value of the systematic inflammation-based Glasgow Prognostic Score in patients with gastric cancer: A literature review. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 10(4), 799.

13. Migita, K., Takayama, T., Saeki, K., Matsumoto, S., Wakatsuki, K., Enomoto, K., Tanaka, T., Ito, M., Kurumatani, N., & Nakajima, Y. (2013). The Prognostic Nutritional Index

14. Lyons, K., Le, L. C., Pham, Y. T.-H., Borron, C., Park, J. Y., Tran, C. T. D., Tran, T. v., Tran, H. T.-T., Vu, K. T., Do, C. D., Pelucchi, C., la Vecchia, C., Zgibor, J., Boffetta, P., & Luu, H. N. (2019). Gastric cancer: epidemiology, biology, and prevention: a mini review. *European Journal of Cancer Prevention*, 28(5), 397–412.

15. Lin, Y., Zheng, Y., Wang, H., & Wu, J. (2021). Global Patterns and Trends in Gastric Cancer Incidence Rates (1988–2012) and Predictions to 2030. *Gastroenterology*, 161(1), 116-127.e8.

16. Arnold, M., Park, J. Y., Camargo, M. C., Lunet, N., Forman, D., & Soerjomataram, I. (2020). Is gastric cancer becoming a rare disease? A global assessment of predicted incidence trends to 2035. *Gut*, 69(5), 823–829.

17. Rawla, P., & Barsouk, A. (2019). Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Gastroenterology Review*, 14(1), 26–38.

18. Hooi, J. K. Y., Lai, W. Y., Ng, W. K., Suen, M. M. Y., Underwood, F. E., Tanyingoh, D., Malfertheiner, P., Graham, D. Y., Wong, V. W. S., Wu, J. C. Y., Chan, F. K. L., Sung, J. J. Y., Kaplan, G. G., & Ng, S. C. (2017). Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*, 153(2), 420–429.

19. Zhang, X.-Y., Zhang, P.-Y., & Aboul-Soud, M. A. M. (2017). From inflammation to gastric cancer: Role of Helicobacter pylori. *Oncology Letters*, 13(2), 543–548.

20. Alipour, M. (2021). Molecular Mechanism of Helicobacter pylori-Induced Gastric Cancer. *Journal of Gastrointestinal Cancer*, 52(1), 23–30.

21. Ford, A. C., Yuan, Y., & Moayyedi, P. (2020). *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Gut*, 69(12), 2113–2121.
22. Choi, I. J., Kim, C. G., Lee, J. Y., Kim, Y.-I., Kook, M.-C., Park, B., & Joo, J. (2020). Family History of Gastric Cancer and *Helicobacter pylori* Treatment. *New England Journal of Medicine*, 382(5), 427–436.
23. Choi, I. J., Kook, M.-C., Kim, Y.-I., Cho, S.-J., Lee, J. Y., Kim, C. G., Park, B., & Nam, B.-H. (2018). *Helicobacter pylori* Therapy for the Prevention of Metachronous Gastric Cancer. *New England Journal of Medicine*, 378(12), 1085–1095.
24. Coker, O. O., Dai, Z., Nie, Y., Zhao, G., Cao, L., Nakatsu, G., Wu, W. K., Wong, S. H., Chen, Z., Sung, J. J. Y., & Yu, J. (2018). Mucosal microbiome dysbiosis in gastric carcinogenesis. *Gut*, 67(6), 1024–1032.
25. Ferreira, R. M., Pereira-Marques, J., Pinto-Ribeiro, I., Costa, J. L., Carneiro, F., Machado, J. C., & Figueiredo, C. (2018). Gastric microbial community profiling reveals a dysbiotic cancer-associated microbiota. *Gut*, 67(2), 226–236.
26. Choi, Y. J., & Kim, N. (2016). Gastric cancer and family history. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 31(6), 1042–1053.
27. Yaghoobi, M., Bijarchi, R., & Narod, S. A. (2010). Family history and the risk of gastric cancer. *British Journal of Cancer*, 102(2), 237–242.
28. Ramos, M. F. K. P., Ribeiro Júnior, U., Viscondi, J. K. Y., Zilberstein, B., Cecconello, I., & Eluf-Neto, J. (2018). Risk factors associated with the development of gastric cancer — case-control study. *Revista Da Associação Médica Brasileira*, 64(7), 611–619.
29. Ladeiras-Lopes, R., Pereira, A. K., Nogueira, A., Pinheiro-Torres, T., Pinto, I., Santos-Pereira, R., & Lunet, N. (2008). Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes & Control*, 19(7), 689–701.
30. World Cancer Research Fund International, American Institute for Cancer Research. Diet, Nutrition, Physical Activity and Stomach Cancer, Revised 2018

31. Tramacere, I., Negri, E., Pelucchi, C., Bagnardi, V., Rota, M., Scotti, L., Islami, F., Corrao, G., la Vecchia, C., & Boffetta, P. (2012). A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk. *Annals of Oncology*, 23(1), 28–36.
32. Ma, K., Baloch, Z., He, T.-T., & Xia, X. (2017). Alcohol Consumption and Gastric Cancer Risk: A Meta-Analysis. *Medical Science Monitor*, 23, 238–246.
33. Weltermann, T., Schulz, C., & Macke, L. (2021). Effect of frequently prescribed drugs on gastric cancer risk. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 50–51, 101741.
34. Niikura, R., Hirata, Y., Hayakawa, Y., Kawahara, T., Yamada, A., & Koike, K. (2020). Effect of aspirin use on gastric cancer incidence and survival: A systematic review and meta-analysis. *JGH Open*, 4(2), 117–125.
35. World Cancer Research Fund/ American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Expert Report 2018. Diet, Nutrition, Physical Activity and Stomach Cancer
36. Liu, C., & Russell, R. M. (2008). Nutrition and gastric cancer risk: an update. *Nutrition Reviews*, 66(5), 237–249.
37. Correa, P. (n.d.). *Human Gastric Carcinogenesis: A Multistep and Multifactorial Process First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention I*.
38. Gullo, I., Grillo, F., Mastracci, L., Vanoli, A., Carneiro, F., Saragoni, L., Limarzi, F., Ferro, J., Parente, P., & Fassan, M. (2020). Precancerous lesions of the stomach, gastric cancer and hereditary gastric cancer syndromes. *Pathologica*, 112(3), 166–185.
39. Koulis, A., Buckle, A., & Boussioutas, A. (2019). Premalignant lesions and gastric cancer: Current understanding. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, 11(9), 665–678.
40. Yue, H., Shan, L., & Bin, L. (2018). The significance of OLGA and OLGIM staging systems in the risk assessment of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer*, 21(4), 579–587.
41. Sung, J. K. (2016). Diagnosis and management of gastric dysplasia. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 31(2), 201–209.
42. *WHO Classification of Tumours, Digestive System Tumours, 5th Edition*. (2019), 64-109.

43. van Cutsem, E., Sagaert, X., Topal, B., Haustermans, K., & Prenen, H. (2016). Gastric cancer. *The Lancet*, 388(10060), 2654–2664.
44. Siewert, J. R., & Stein, H. J. (2003). Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *British Journal of Surgery*, 85(11), 1457–1459.
45. Ajani, J. A., Lee, J., Sano, T., Janjigian, Y. Y., Fan, D., & Song, S. (2017). Gastric adenocarcinoma. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(1), 17036.
46. Hosokawa, Y., Kinoshita, T., Konishi, M., Takahashi, S., Gotohda, N., Kato, Y., Daiko, H., Nishimura, M., Katsumata, K., Sugiyama, Y., & Kinoshita, T. (2012). Clinicopathological Features and Prognostic Factors of Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction According to Siewert Classification: Experiences at a Single Institution in Japan. *Annals of Surgical Oncology*, 19(2), 677–683.
47. Yuasa, N., Miyake, H., Yamada, T., Ebata, T., Nimura, Y., & Hattori, T. (2006). Clinicopathologic Comparison of Siewert Type II and III Adenocarcinomas of the Gastroesophageal Junction. *World Journal of Surgery*, 30(3), 364–371.
48. LAURÉN, P. (1965). The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica*, 64(1), 31–49.
49. Wu, H., Rusiecki, J. A., Zhu, K., Potter, J., & Devesa, S. S. (2009). Stomach Carcinoma Incidence Patterns in the United States by Histologic Type and Anatomic Site. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 18(7), 1945–1952.
50. Chen, Y.-C., Fang, W.-L., Wang, R.-F., Liu, C.-A., Yang, M.-H., Lo, S.-S., Wu, C.-W., Li, A. F.-Y., Shyr, Y.-M., & Huang, K.-H. (2016). Clinicopathological Variation of Lauren Classification in Gastric Cancer. *Pathology & Oncology Research*, 22(1), 197–202.
51. Qiu, M., Cai, M., Zhang, D., Wang, Z., Wang, D., Li, Y., & Xu, R. (2013). Clinicopathological characteristics and prognostic analysis of Lauren classification in gastric adenocarcinoma in China. *Journal of Translational Medicine*, 11(1), 58.
52. Zheng, H., Takahashi, H., Murai, Y., Cui, Z., Nomoto, K., Miwa, S., Tsuneyama, K., & Takano, Y. (2006). Pathobiological characteristics of intestinal and diffuse-type gastric

carcinoma in Japan: an immunostaining study on the tissue microarray. *Journal of Clinical Pathology*, 60(3), 273–277.

53. Qiu, M.-Z., Shi, S.-M., Chen, Z.-H., Yu, H.-E., Sheng, H., Jin, Y., Wang, D.-S., Wang, F.-H., Li, Y.-H., Xie, D., Zhou, Z.-W., Yang, D.-J., & Xu, R.-H. (2018). Frequency and clinicopathological features of metastasis to liver, lung, bone, and brain from gastric cancer: A SEER-based study. *Cancer Medicine*, 7(8), 3662–3672.

54. Marrelli, D., Roviello, F., de Manzoni, G., Morgagni, P., di Leo, A., Saragoni, L., de Stefano, A., Folli, S., Cordiano, C., & Pinto, E. (2002). Different Patterns of Recurrence in Gastric Cancer Depending on Lauren's Histological Type: Longitudinal Study. *World Journal of Surgery*, 26(9), 1160–1165.

55. Berlth, F. (2014). Pathohistological classification systems in gastric cancer: Diagnostic relevance and prognostic value. *World Journal of Gastroenterology*, 20(19), 5679.

56. Piessen, G., Messenger, M., Leteurtre, E., Jean-Pierre, T., & Mariette, C. (2009). Signet Ring Cell Histology is an Independent Predictor of Poor Prognosis in Gastric Adenocarcinoma Regardless of Tumoral Clinical Presentation. *Annals of Surgery*, 250(6), 878–887.

57. Hass, H. G., Smith, U., Jäger, C., Schäffer, M., Wellhäußer, U., Hehr, T., Markmann, H.-U., Nehls, O., & Denzlinger, C. (2011). Signet Ring Cell Carcinoma of the Stomach Is Significantly Associated with Poor Prognosis and Diffuse Gastric Cancer (Lauren's): Single-Center Experience of 160 Cases. *Onkologie*, 34(12), 682–686.

58. Yasuda, K., Adachi, Y., Shiraishi, N., Maeo, S., & Kitano, S. (2000). Papillary adenocarcinoma of the stomach. *Gastric Cancer*, 3(1), 33–38.

59. Kawamura, H., Kondo, Y., Osawa, S., Nisida, Y., Okada, K., Isizu, H., Uebayasi, T., Takahasi, M., & Hata, T. (2001). A clinicopathologic study of mucinous adenocarcinoma of the stomach. *Gastric Cancer*, 4(2), 83–86.

60. Ge, Y., Lin, L., Ma, X., Luo, D., Shi, L., Jiang, M., Fan, H., He, Y., Yang, L., & Xu, Z. (2019). Adenosquamous Carcinoma of the Stomach: A Population-based Study from the SEER Database. *Journal of Cancer*, 10(23), 5705–5713.

61. Akc, M., Jiang, R., Alese, O. B., Shaib, W. L., Wu, C., Behera, M., & El-Rayes, B. F. (2018). Gastric squamous cell carcinoma and gastric adenosquamous carcinoma, clinical

- features and outcomes of rare clinical entities: a National Cancer Database (NCDB) analysis. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, 10(1), 85–94.
62. Wang, Q., Liu, G., & Hu, C. (2019). Molecular Classification of Gastric Adenocarcinoma. *Gastroenterology Research*, 12(6), 275–282.
63. Tan, I. B., Ivanova, T., Lim, K. H., Ong, C. W., Deng, N., Lee, J., Tan, S. H., Wu, J., Lee, M. H., Ooi, C. H., Rha, S. Y., Wong, W. K., Boussioutas, A., Yeoh, K. G., So, J., Yong, W. P., Tsuburaya, A., Grabsch, H., Toh, H. C., ... Tan, P. (2011). Intrinsic Subtypes of Gastric Cancer, Based on Gene Expression Pattern, Predict Survival and Respond Differently to Chemotherapy. *Gastroenterology*, 141(2), 476–485.e11.
64. Lei, Z., Tan, I. B., Das, K., Deng, N., Zouridis, H., Pattison, S., Chua, C., Feng, Z., Guan, Y. K., Ooi, C. H., Ivanova, T., Zhang, S., Lee, M., Wu, J., Ngo, A., Manesh, S., Tan, E., Teh, B. T., So, J. B. Y., ... Rozen, S. G. (2013). Identification of Molecular Subtypes of Gastric Cancer With Different Responses to PI3-Kinase Inhibitors and 5-Fluorouracil. *Gastroenterology*, 145(3), 554–565.
65. Serra, O., Galán, M., Ginesta, M. M., Calvo, M., Sala, N., & Salazar, R. (2019). Comparison and applicability of molecular classifications for gastric cancer. *Cancer Treatment Reviews*, 77, 29–34.
66. Cancer Genome Atlas Research N. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. (2014). *Nature*, 513(7517), 202–209.
67. Wu, R.-C., Wang, T.-L., & Shih, I.-M. (2014). The emerging roles of ARID1A in tumor suppression. *Cancer Biology & Therapy*, 15(6), 655–664.
68. Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S, et al. Cancer Risks Associated With Germline Mutations in *MLH1*, *MSH2*, and *MSH6* Genes in Lynch Syndrome. *JAMA*. 2011;305(22):2304–2310.
69. Cristescu, R., Lee, J., Nebozhyn, M., Kim, K.-M., Ting, J. C., Wong, S. S., Liu, J., Yue, Y. G., Wang, J., Yu, K., Ye, X. S., Do, I.-G., Liu, S., Gong, L., Fu, J., Jin, J. G., Choi, M. G., Sohn, T. S., Lee, J. H., ... Aggarwal, A. (2015). Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nature Medicine*, 21(5), 449–456.

70. Thrumurthy, S. G., Chaudry, M. A., Hochhauser, D., & Mughal, M. (2013). The diagnosis and management of gastric cancer. *BMJ*, 347(nov04 1), f6367–f6367.
71. Shaukat, A., Wang, A., Acosta, R. D., Bruining, D. H., Chandrasekhara, V., Chathadi, K. v., Eloubeidi, M. A., Fanelli, R. D., Faulx, A. L., Fonkalsrud, L., Gurudu, S. R., Kelsey, L. R., Khashab, M. A., Kothari, S., Lightdale, J. R., Muthusamy, V. R., Pasha, S. F., Saltzman, J. R., Yang, J., ... DeWitt, J. M. (2015). The role of endoscopy in dyspepsia. *Gastrointestinal Endoscopy*, 82(2), 227–232.
72. Drossman, D. A. (2016). Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. *Gastroenterology*, 150(6), 1262-1279.e2.
73. Wei, Z.-C., Yang, Q., Yang, Q., Yang, J., Tantai, X.-X., Xing, X., Xiao, C.-L., Pan, Y.-L., Wang, J.-H., & Liu, N. (2020). Predictive value of alarm symptoms in patients with Rome IV dyspepsia: A cross-sectional study. *World Journal of Gastroenterology*, 26(30), 4523–4536.
74. Stanghellini, V. (2017). Functional Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome: Beyond Rome IV. *Digestive Diseases*, 35(Suppl. 1), 14–17.
75. Stanghellini, V., Chan, F. K. L., Hasler, W. L., Malagelada, J. R., Suzuki, H., Tack, J., & Talley, N. J. (2016). Gastroduodenal Disorders. *Gastroenterology*, 150(6), 1380–1392.
76. Vakil, N., Moayyedi, P., Fennerty, M. B., & Talley, N. J. (2006). Limited Value of Alarm Features in the Diagnosis of Upper Gastrointestinal Malignancy: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*, 131(2), 390–401.
77. Rasmussen, S., Haastrup, P. F., Balasubramaniam, K., Christensen, R. D., Søndergaard, J., & Jarbøl, D. E. (2018). Predictive values of upper gastrointestinal cancer alarm symptoms in the general population: a nationwide cohort study. *BMC Cancer*, 18(1), 440.
78. Fransen, G. A. J., Janssen, M. J. R., Muris, J. W. M., Laheij, R. J. F., & Jansen, J. B. M. J. (2004). Meta-analysis: the diagnostic value of alarm symptoms for upper gastrointestinal malignancy. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 20(10), 1045–1052.
79. Evans, J. A., Chandrasekhara, V., Chathadi, K. v., Decker, G. A., Early, D. S., Fisher, D. A., Foley, K., Hwang, J. H., Jue, T. L., Lightdale, J. R., Pasha, S. F., Sharaf, R., Shergill, A. K., Cash, B. D., & DeWitt, J. M. (2015). The role of endoscopy in the management of premalignant and malignant conditions of the stomach. *Gastrointestinal Endoscopy*, 82(1), 1–8.

80. de Manzoni, G., & Roviello, F. (Eds.). (2022). *Gastric Cancer: the 25-year R-Evolution*. Springer International Publishing.
81. Yao, K., Uedo, N., Kamada, T., Hirasawa, T., Nagahama, T., Yoshinaga, S., Oka, M., Inoue, K., Mabe, K., Yao, T., Yoshida, M., Miyashiro, I., Fujimoto, K., & Tajiri, H. (2020). Guidelines for endoscopic diagnosis of early gastric cancer. *Digestive Endoscopy*, 32(5), 663–698.
82. Pouw, R. E., Barret, M., Biermann, K., Bisschops, R., Czakó, L., Gecse, K. B., de Hertogh, G., Hucl, T., Iacucci, M., Jansen, M., Rutter, M., Savarino, E., Spaander, M. C. W., Schmidt, P. T., Vieth, M., Dinis-Ribeiro, M., & van Hooft, J. E. (2021). Endoscopic tissue sampling – Part 1: Upper gastrointestinal and hepatopancreatobiliary tracts. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*, 53(11), 1174–1188.
83. Pimenta-Melo, A. R., Monteiro-Soares, M., Libânio, D., & Dinis-Ribeiro, M. (2016). Missing rate for gastric cancer during upper gastrointestinal endoscopy. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 28(9), 1041–1049.
84. Pimentel-Nunes, P., Libânio, D., Bastiaansen, B. A. J., Bhandari, P., Bisschops, R., Bourke, M. J., Esposito, G., Lemmers, A., Maselli, R., Messmann, H., Pech, O., Pioche, M., Vieth, M., Weusten, B. L. A. M., van Hooft, J. E., Deprez, P. H., & Dinis-Ribeiro, M. (2022). Endoscopic submucosal dissection for superficial gastrointestinal lesions: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2022. *Endoscopy*, 54(06), 591–622.
85. Mocellin, S., & Pasquali, S. (2015). Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasonography (EUS) for the preoperative locoregional staging of primary gastric cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
86. Choi, J., Kim, S., Im, J., Kim, J., Jung, H., & Song, I. (2010). Comparison of endoscopic ultrasonography and conventional endoscopy for prediction of depth of tumor invasion in early gastric cancer. *Endoscopy*, 42(09), 705–713.
87. Kuroki, K., Oka, S., Tanaka, S., Yorita, N., Hata, K., Kotachi, T., Boda, T., Arihiro, K., & Chayama, K. (2021). Clinical significance of endoscopic ultrasonography in diagnosing invasion depth of early gastric cancer prior to endoscopic submucosal dissection. *Gastric Cancer*, 24(1), 145–155.

88. Kwee, R. M., & Kwee, T. C. (2007). Imaging in Local Staging of Gastric Cancer: A Systematic Review. *Journal of Clinical Oncology*, 25(15), 2107–2116.
89. Zhang, Y., & Yu, J. (2020). The role of MRI in the diagnosis and treatment of gastric cancer. *Diagnostic and Interventional Radiology*, 26(3), 176–182.
90. Huang, Z., Xie, D. H., Guo, L., Hu, C. H., Fang, X., Meng, Q., Ping, X. X., & Lu, Z. W. (2015). The utility of MRI for pre-operative T and N staging of gastric carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Radiology*, 88(1050), 20140552
91. Arslan, H., Fatih Özbay, M., Çallı, İ., Doğan, E., Çelik, S., Batur, A., Bora, A., Yavuz, A., Bulut, M. D., Özgökçe, M., & Çetin Kotan, M. (2017). Contribution of diffusion weighted MRI to diagnosis and staging in gastric tumors and comparison with multi-detector computed tomography. *Radiology and Oncology*, 51(1), 23–29.
92. Lordick, F., Carneiro, F., Cascinu, S., Fleitas, T., Haustermans, K., Piessen, G., Vogel, A., & Smyth, E. C. (2022). Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*.
93. Ajani, J. A., D'Amico, T. A., Bentrem, D. J., Chao, J., Cooke, D., Corvera, C., Das, P., Enzinger, P. C., Enzler, T., Fanta, P., Farjah, F., Gerdes, H., Gibson, M. K., Hochwald, S., Hofstetter, W. L., Ilson, D. H., Keswani, R. N., Kim, S., Kleinberg, L. R., ... Pluchino, L. A. (2022). Gastric Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 20(2), 167–192.
94. Bosch, K. D., Chicklore, S., Cook, G. J., Davies, A. R., Kelly, M., Gossage, J. A., & Baker, C. R. (2020). Staging FDG PET-CT changes management in patients with gastric adenocarcinoma who are eligible for radical treatment. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 47(4), 759–767.
95. Perlaza, P., Ortín, J., Pagès, M., Buxó, E., Fernández-Esparrach, G., Colletti, P. M., Rubello, D., Mayoral, M., Sánchez, N., Ruiz, C., Ginés, A., & Fuster, D. (2018). Should 18F-FDG PET/CT Be Routinely Performed in the Clinical Staging of Locally Advanced Gastric Adenocarcinoma? *Clinical Nuclear Medicine*, 43(6), 402–410.

96. Sarela, A. I., Lefkowitz, R., Brennan, M. F., & Karpeh, M. S. (2006). Selection of patients with gastric adenocarcinoma for laparoscopic staging. *The American Journal of Surgery*, 191(1), 134–138.
97. Fukagawa, T. (2019). Role of staging laparoscopy for gastric cancer patients. *Annals of Gastroenterological Surgery*, 3(5), 496–505.
98. Muntean, Valentin, et al. "Staging laparoscopy in gastric cancer. Accuracy and impact on therapy." *J Gastrointest Liver Dis* 18.2 (2009): 189-195.
99. Amin, M. B., Edge, S. B., Greene, F. L., Byrd, D. R., Brookland, R. K., Washington, M. K., Gershenwald, J. E., Compton, C. C., Hess, K. R., Sullivan, D. C., Jessup, J. M., Brierley, J. D., Gaspar, L. E., Schilsky, R. L., Balch, C. M., Winchester, D. P., Asare, E. A., Madera, M., Gress, D. M., & Meyer, L. R. (Eds.). (2017). *AJCC Cancer Staging Manual*. Springer International Publishing.
100. Bando, E., Makuuchi, R., Irino, T., Tanizawa, Y., Kawamura, T., & Terashima, M. (2019). Validation of the prognostic impact of the new tumor-node-metastasis clinical staging in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer*, 22(1), 123–129.
101. Takizawa, K., Ono, H., & Muto, M. (2019). Current indications of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer in Japan. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 49(9), 797–802.
102. Hasuike, N., Ono, H., Boku, N., Mizusawa, J., Takizawa, K., Fukuda, H., Oda, I., Doyama, H., Kaneko, K., Hori, S., Iishi, H., Kurokawa, Y., & Muto, M. (2018). A non-randomized confirmatory trial of an expanded indication for endoscopic submucosal dissection for intestinal-type gastric cancer (cT1a): the Japan Clinical Oncology Group study (JCOG0607). *Gastric Cancer*, 21(1), 114–123.
103. Probst, A., Schneider, A., Schaller, T., Anthuber, M., Ebigbo, A., & Messmann, H. (2017). Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: are expanded resection criteria safe for Western patients? *Endoscopy*, 49(09), 855–865.
104. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. (2011). *Gastric Cancer*, 14(2), 101–112.

105. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). (2021). *Gastric Cancer*, 24(1), 1–21.
106. Roviello, F., Pedrazzani, C., Marrelli, D., di Leo, A., Caruso, S., Giacobuzzi, S., Corso, G., & de Manzoni, G. (2010). Super-extended (D3) lymphadenectomy in advanced gastric cancer. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 36(5), 439–446.
107. Songun, I., Putter, H., Kranenbarg, E. M.-K., Sasako, M., & van de Velde, C. J. (2010). Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *The Lancet Oncology*, 11(5), 439–449.
108. Degiuli, M., Reddavid, R., Tomatis, M., Ponti, A., Morino, M., Sasako, M., Rebecchi, F., Garino, M., Vigano, L., Scaglione, D., Locatelli, L., & Mello Teggia, P. (2021). D2 dissection improves disease-specific survival in advanced gastric cancer patients: 15-year follow-up results of the Italian Gastric Cancer Study Group D1 versus D2 randomised controlled trial. *European Journal of Cancer*, 150, 10–22.
109. Hu, J., Yang, Y., Ma, Y., Ning, Y., Chen, G., & Liu, Y. (2022). Survival benefits from neoadjuvant treatment in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews*, 11(1), 136.
110. Cunningham, D., Allum, W. H., Stenning, S. P., Thompson, J. N., van de Velde, C. J. H., Nicolson, M., Scarffe, J. H., Lofts, F. J., Falk, S. J., Iveson, T. J., Smith, D. B., Langley, R. E., Verma, M., Weeden, S., & Chua, Y. J. (2006). Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *New England Journal of Medicine*, 355(1), 11–20.
111. Ychou, M., Boige, V., Pignon, J.-P., Conroy, T., Bouché, O., Lebreton, G., Ducourtieux, M., Bedenne, L., Fabre, J.-M., Saint-Aubert, B., Genève, J., Lasser, P., & Rougier, P. (2011). Perioperative Chemotherapy Compared With Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD Multicenter Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 29(13), 1715–1721.
112. Al-Batran, S.-E., Homann, N., Pauligk, C., Goetze, T. O., Meiler, J., Kasper, S., Kopp, H.-G., Mayer, F., Haag, G. M., Luley, K., Lindig, U., Schmiegel, W., Pohl, M., Stoecklacher, J., Folprecht, G., Probst, S., Prasnikar, N., Fischbach, W., Mahlberg, R., ... Hofheinz, R. D. (2019). Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and

docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *The Lancet*, 393(10184), 1948–1957.

113. Benefit of Adjuvant Chemotherapy for Resectable Gastric Cancer. (2010). *JAMA*, 303(17), 1729.

114. de Steur, W. O., van Amelsfoort, R. M., Hartgrink, H. H., Putter, H., Meershoek-Klein Kranenbarg, E., van Grieken, N. C. T., van Sandick, J. W., Claassen, Y. H. M., Braak, J. P. B. M., Jansen, E. P. M., Sikorska, K., van Tinteren, H., Walraven, I., Lind, P., Nordsmark, M., van Berge Henegouwen, M. I., van Laarhoven, H. W. M., Cats, A., Verheij, M., & van de Velde, C. J. H. (2021). Adjuvant chemotherapy is superior to chemoradiation after D2 surgery for gastric cancer in the per-protocol analysis of the randomized CRITICS trial. *Annals of Oncology*, 32(3), 360–367.

115. Lee, J., Lim, D. H., Kim, S., Park, S. H., Park, J. O., Park, Y. S., Lim, H. Y., Choi, M. G., Sohn, T. S., Noh, J. H., Bae, J. M., Ahn, Y. C., Sohn, I., Jung, S. H., Park, C. K., Kim, K.-M., & Kang, W. K. (2012). Phase III Trial Comparing Capecitabine Plus Cisplatin Versus Capecitabine Plus Cisplatin With Concurrent Capecitabine Radiotherapy in Completely Resected Gastric Cancer With D2 Lymph Node Dissection: The ARTIST Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 30(3), 268–273.

116. Park, S. H., Lim, D. H., Sohn, T. S., Lee, J., Zang, D. Y., Kim, S. T., Kang, J. H., Oh, S. Y., Hwang, I. G., Ji, J. H., Shin, D. B., Yu, J. I., Kim, K.-M., An, J. Y., Choi, M. G., Lee, J. H., Kim, S., Hong, J. Y., Park, J. O., ... Kang, W. K. (2021). A randomized phase III trial comparing adjuvant single-agent S1, S-1 with oxaliplatin, and postoperative chemoradiation with S-1 and oxaliplatin in patients with node-positive gastric cancer after D2 resection: the ARTIST 2 trial☆. *Annals of Oncology*, 32(3), 368–374.

117. Al-Batran, S.-E., Pauligk, C., Homann, N., Hartmann, J. T., Moehler, M., Probst, S., Rethwisch, V., Stoecklmacher-Williams, J., Prasnikar, N., Hollerbach, S., Bokemeyer, C., Mahlberg, R., Hofheinz, R. D., Luley, K., Kullmann, F., & Jäger, E. (2013). The feasibility of triple-drug chemotherapy combination in older adult patients with oesophagogastric cancer: A randomised trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (FLOT65+). *European Journal of Cancer*, 49(4), 835–842.

118. Bang, Y.-J., van Cutsem, E., Feyereislova, A., Chung, H. C., Shen, L., Sawaki, A., Lordick, F., Ohtsu, A., Omuro, Y., Satoh, T., Aprile, G., Kulikov, E., Hill, J., Lehle, M., Rüschoff, J., & Kang, Y.-K. (2010). Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*, 376(9742), 687–697.
119. Al-Batran, S.-E., Hartmann, J. T., Probst, S., Schmalenberg, H., Hollerbach, S., Hofheinz, R., Rethwisch, V., Seipelt, G., Homann, N., Wilhelm, G., Schuch, G., Stoeckmacher, J., Derigs, H. G., Hegewisch-Becker, S., Grossmann, J., Pauligk, C., Atmaca, A., Bokemeyer, C., Knuth, A., & Jäger, E. (2008). Phase III Trial in Metastatic Gastroesophageal Adenocarcinoma with Fluorouracil, Leucovorin Plus Either Oxaliplatin or Cisplatin: A Study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Journal of Clinical Oncology*, 26(9), 1435–1442.
120. Guimbaud, R., Louvet, C., Ries, P., Ychou, M., Maillard, E., André, T., Gornet, J.-M., Aparicio, T., Nguyen, S., Azzedine, A., Etienne, P.-L., Boucher, E., Rebischung, C., Hammel, P., Rougier, P., Bedenne, L., & Bouché, O. (2014). Prospective, Randomized, Multicenter, Phase III Study of Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Versus Epirubicin, Cisplatin, and Capecitabine in Advanced Gastric Adenocarcinoma: A French Intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) Study. *Journal of Clinical Oncology*, 32(31), 3520–3526.
121. Beretta, E., di Bartolomeo, M., Buzzoni, R., Ferrario, E., Mariani, L., Gevorgyan, A., & Bajetta, E. (2006). Irinotecan, Fluorouracil and Folinic ACID (FOLFIRI) as Effective Treatment Combination for Patients with Advanced Gastric Cancer in Poor Clinical Condition. *Tumori Journal*, 92(5), 379–383.
122. Fonck, M., Brunet, R., Becouarn, Y., Legoux, J.-L., Dauba, J., Cany, L., Smith, D., Auby, D., Terrebonne, É., Traissac, L., Mertens, C., Soubeyran, P., Bellera, C., Rainfray, M., & Mathoulin-Pélissier, S. (2011). Evaluation of efficacy and safety of FOLFIRI for elderly patients with gastric cancer: A first-line phase II study. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 35(12), 823–830.

123. Shitara, K., Bang, Y.-J., Iwasa, S., Sugimoto, N., Ryu, M.-H., Sakai, D., Chung, H.-C., Kawakami, H., Yabusaki, H., Lee, J., Saito, K., Kawaguchi, Y., Kamio, T., Kojima, A., Sugihara, M., & Yamaguchi, K. (2020). Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *New England Journal of Medicine*, 382(25), 2419–2430.
124. di Bartolomeo, M., Niger, M., Tirino, G., Petrillo, A., Berenato, R., Laterza, M. M., Pietrantonio, F., Morano, F., Antista, M., Lonardi, S., Fornaro, L., Tamberi, S., Giommoni, E., Zaniboni, A., Rimassa, L., Tomasello, G., Sava, T., Spada, M., Latiano, T., ... de Vita, F. (2018). Ramucirumab as Second-Line Therapy in Metastatic Gastric Cancer: Real-World Data from the RAMoss Study. *Targeted Oncology*, 13(2), 227–234
125. Janjigian, Y. Y., Shitara, K., Moehler, M., Garrido, M., Salman, P., Shen, L., Wyrwicz, L., Yamaguchi, K., Skoczylas, T., Campos Bragagnoli, A., Liu, T., Schenker, M., Yanez, P., Tehfe, M., Kowalyszyn, R., Karamouzis, M. v, Bruges, R., Zander, T., Pazo-Cid, R., ... Ajani, J. A. (2021). First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*, 398(10294), 27–40.
126. Kang, Y.-K., Boku, N., Satoh, T., Ryu, M.-H., Chao, Y., Kato, K., Chung, H. C., Chen, J.-S., Muro, K., Kang, W. K., Yeh, K.-H., Yoshikawa, T., Oh, S. C., Bai, L.-Y., Tamura, T., Lee, K.-W., Hamamoto, Y., Kim, J. G., Chin, K., ... Chen, L.-T. (2017). Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, 390(10111), 2461–2471.
127. Lee, J., Byun, H. K., Koom, W. S., Lee, Y. C., & Seong, J. (2021). Efficacy of radiotherapy for gastric bleeding associated with advanced gastric cancer. *Radiation Oncology*, 16(1), 161.
128. Grivennikov, S. I., Greten, F. R., & Karin, M. (2010). Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell*, 140(6), 883–899.
129. Mantovani, A., Allavena, P., Sica, A., & Balkwill, F. (2008). Cancer-related inflammation. *Nature*, 454(7203), 436–444.
130. Nøst, T. H., Alcalá, K., Urbarova, I., Byrne, K. S., Guida, F., Sandanger, T. M., & Johansson, M. (2021). Systemic inflammation markers and cancer incidence in the UK Biobank. *European Journal of Epidemiology*, 36(8), 841–848

131. Guthrie, G. J. K., Charles, K. A., Roxburgh, C. S. D., Horgan, P. G., McMillan, D. C., & Clarke, S. J. (2013). The systemic inflammation-based neutrophil–lymphocyte ratio: Experience in patients with cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 88(1), 218–230.
132. Koh, C.-H., Bhoo-Pathy, N., Ng, K.-L., Jabir, R. S., Tan, G.-H., See, M.-H., Jamaris, S., & Taib, N. A. (2015). Utility of pre-treatment neutrophil–lymphocyte ratio and platelet–lymphocyte ratio as prognostic factors in breast cancer. *British Journal of Cancer*, 113(1), 150–158.
133. Liberti, M. v., & Locasale, J. W. (2016). The Warburg Effect: How Does it Benefit Cancer Cells? *Trends in Biochemical Sciences*, 41(3), 211–218.
134. Miao, P., Sheng, S., Sun, X., Liu, J., & Huang, G. (2013). Lactate dehydrogenase a in cancer: A promising target for diagnosis and therapy. *IUBMB Life*, 65(11), 904–910.
135. Rong, Y., Wu, W., Ni, X., Kuang, T., Jin, D., Wang, D., & Lou, W. (2013). Lactate dehydrogenase A is overexpressed in pancreatic cancer and promotes the growth of pancreatic cancer cells. *Tumor Biology*, 34(3), 1523–1530.
136. Liu, D., Wang, D., Wu, C., Zhang, L., Mei, Q., Hu, G., Long, G., & Sun, W. (2019). Prognostic significance of serum lactate dehydrogenase in patients with breast cancer: a meta-analysis. *Cancer Management and Research, Volume 11*, 3611–3619.
137. Gupta, D., & Lis, C. G. (2010). Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: A systematic review of the epidemiological literature. *Nutrition Journal*, 9(1), 69.
138. Liu, B. Z., Tao, L., Chen, Y. Z., Li, X. Z., Dong, Y. L., Ma, Y. J., Li, S. G., Li, F., & Zhang, W. J. (2016). Preoperative Body Mass Index, Blood Albumin and Triglycerides Predict Survival for Patients with Gastric Cancer. *PLOS ONE*, 11(6), e0157401.
139. Aday, U., Büyük, A., & Akkoç, H. (2020). The prognostic significance of serum lactate dehydrogenase-to-albumin ratio in colorectal cancer. *Annals of Surgical Treatment and Research*, 99(3), 161.
140. Peng, R.-R., Liang, Z.-G., Chen, K.-H., Li, L., Qu, S., & Zhu, X.-D. (2021). Nomogram Based on Lactate Dehydrogenase-to-Albumin Ratio (LAR) and Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR) for Predicting Survival in Nasopharyngeal Carcinoma. *Journal of Inflammation Research*, 14, 4019–4033.

141. Langer, R., & Becker, K. (2018). Tumor regression grading of gastrointestinal cancers after neoadjuvant therapy. *Virchows Archiv*, 472(2), 175–186.
142. Sherman, K. L., Merkow, R. P., Bilimoria, K. Y., Wang, C. E., Mulcahy, M. F., Benson, A. B., & Bentrem, D. J. (2013). Treatment Trends and Predictors of Adjuvant and Neoadjuvant Therapy for Gastric Adenocarcinoma in the United States. *Annals of Surgical Oncology*, 20(2), 362–370.
143. Satman, I., Omer, B., Tutuncu, Y., Kalaca, S., Gedik, S., Dinccag, N., Karsidag, K., Genc, S., Telci, A., Canbaz, B., Turker, F., Yilmaz, T., Cakir, B., & Tuomilehto, J. (2013). Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European Journal of Epidemiology*, 28(2), 169–180.
144. Onat A. TEKHARF 2017. 1. Baskı. İstanbul: Logos Yayıncılık; 2017.p21.
145. Matsumoto, T., Sasako, M., Mizusawa, J., Hirota, S., Ochiai, A., Kushima, R., Katai, H., Tanaka, Y., Fukushima, N., Nashimoto, A., & Tsuburaya, A. (2015). HER2 expression in locally advanced gastric cancer with extensive lymph node (bulky N2 or paraaortic) metastasis (JCOG1005-A trial). *Gastric Cancer*, 18(3), 467–475.
146. Rajabnejad, A., Vaida, F., Valasek, M., Razzaque, S., Fanta, P., Horgan, S., Bouvet, M., Lowy, A. M., & Kelly, K. J. (2021). Predictors and significance of histologic response to neoadjuvant therapy for gastric cancer. *Journal of Surgical Oncology*, 123(8), 1716–1723.
147. Sánchez de Molina, M. L., Díaz del Arco, C., Vorwald, P., García-Olmo, D., Estrada, L., & Fernández-Aceñero, M. J. (2018). Histopathological factors predicting response to neoadjuvant therapy in gastric carcinoma. *Clinical and Translational Oncology*, 20(2), 253–257.
148. Ikoma, N., Estrella, J. S., Blum Murphy, M., Das, P., Minsky, B. D., Mansfield, P., Ajani, J. A., & Badgwell, B. D. (2021). Tumor Regression Grade in Gastric Cancer After Preoperative Therapy. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 25(6), 1380–1387.
149. Woodham, B. L., Chmelo, J., Donohoe, C. L., Madhavan, A., & Phillips, A. W. (2020). Prognostic Significance of Lymphatic, Venous and Perineural Invasion After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Gastric Adenocarcinoma. *Annals of Surgical Oncology*, 27(9), 3296–3304.

150. Kurokawa, Y., Shibata, T., Sasako, M., Sano, T., Tsuburaya, A., Iwasaki, Y., & Fukuda, H. (2014). Validity of response assessment criteria in neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer (JCOG0507-A). *Gastric Cancer*, 17(3), 514–521.
151. Kaltenmeier, C., Althans, A., Mascara, M., Nassour, I., Khan, S., Hoehn, R., Zureikat, A., & Tohme, S. (2021). Pathologic Complete Response Following Neoadjuvant Therapy for Gastric Adenocarcinoma: A National Cancer Database Analysis on Incidence, Predictors, and Outcomes. *The American Surgeon*, 87(7), 1145–1154.
152. Smyth, E. C., Fassan, M., Cunningham, D., Allum, W. H., Okines, A. F. C., Lampis, A., Hahne, J. C., Rugge, M., Peckitt, C., Nankivell, M., Langley, R., Ghidini, M., Braconi, C., Wotherspoon, A., Grabsch, H. I., & Valeri, N. (2016). Effect of Pathologic Tumor Response and Nodal Status on Survival in the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 34(23), 2721–2727.
153. Demircan, N. C., Atıcı, M. M., Demir, M., Işık, S., & Akagündüz, B. (2022). Dynamic changes in systemic immune-inflammation index predict pathological tumor response and overall survival in patients with gastric or gastroesophageal junction cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*.
154. Ding, P., Guo, H., Sun, C., Yang, P., Kim, N. H., Tian, Y., Liu, Y., Liu, P., Li, Y., & Zhao, Q. (2022). Combined systemic immune-inflammatory index (SII) and prognostic nutritional index (PNI) predicts chemotherapy response and prognosis in locally advanced gastric cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy with PD-1 antibody sintilimab and XELOX: a prospective study. *BMC Gastroenterology*, 22(1), 121.
155. Tang, C., Cheng, X., Yu, S., Wang, Y., Hou, J., Li, Q., Shen, Z., Liu, T., & Cui, Y. (2018). Platelet-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-white blood cell ratio predict the efficacy of neoadjuvant chemotherapy and the prognosis of locally advanced gastric cancer patients treated with the oxaliplatin and capecitabine regimen. *OncoTargets and Therapy*, Volume 11, 7061–7075.
156. Chen, Y., Chen, K., Xiao, X., Nie, Y., Qu, S., Gong, C., Su, F., & Song, E. (2016). Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio is correlated with response to neoadjuvant chemotherapy as an independent prognostic indicator in breast cancer patients: a retrospective study. *BMC Cancer*, 16(1), 320.

157. Cullinane, C., Creavin, B., O’Leary, D. P., O’Sullivan, M. J., Kelly, L., Redmond, H. P., & Corrigan, M. A. (2020). Can the Neutrophil to Lymphocyte Ratio Predict Complete Pathologic Response to Neoadjuvant Breast Cancer Treatment? A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Breast Cancer*, 20(6), e675–e681.
158. Zurlo, I. V., Schino, M., Strippoli, A., Calegari, M. A., Cocomazzi, A., Cassano, A., Pozzo, C., di Salvatore, M., Ricci, R., Barone, C., Bria, E., Tortora, G., Larocca, L. M., Basso, M., & Martini, M. (2022). Predictive value of NLR, TILs (CD4+/CD8+) and PD-L1 expression for prognosis and response to preoperative chemotherapy in gastric cancer. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 71(1), 45–55.
159. Xiong, B., Wang, S., Chen, S., Yang, S., Wan, L., & Zhang, C. (2016). Association between pretreatment Glasgow prognostic score and gastric cancer survival and clinicopathological features: a meta-analysis. *OncoTargets and Therapy*, Volume 9, 3883–3891.
160. Shimada, H., Takiguchi, N., Kainuma, O., Soda, H., Ikeda, A., Cho, A., Miyazaki, A., Gunji, H., Yamamoto, H., & Nagata, M. (2010). High preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts poor survival in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer*, 13(3), 170–176.
161. Jin, H., Zhang, G., Liu, X., Liu, X., Chen, C., Yu, H., Huang, X., Zhang, Q., & Yu, J. (2013). Blood neutrophil-lymphocyte ratio predicts survival for stages III-IV gastric cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *World Journal of Surgical Oncology*, 11(1), 112.
162. Chen, L., Zuo, Y., Zhu, L., Zhang, Y., Li, S., Ma, F., Han, Y., Song, H., & Xue, Y. (2017). Peripheral venous blood neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts survival in patients with advanced gastric cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *OncoTargets and Therapy*, Volume 10, 2569–2580.
163. Gu, X., Gao, X.-S., Cui, M., Xie, M., Peng, C., Bai, Y., Guo, W., Han, L., Gu, X., & Xiong, W. (2016). Clinicopathological and prognostic significance of platelet to lymphocyte ratio in patients with gastric cancer. *Oncotarget*, 7(31), 49878–49887.
164. Zhang, X., Zhao, W., Yu, Y., Qi, X., Song, L., Zhang, C., Li, G., & Yang, L. (2020). Clinicopathological and prognostic significance of platelet-lymphocyte ratio (PLR) in gastric cancer: an updated meta-analysis. *World Journal of Surgical Oncology*, 18(1), 191.

165. Cao, W., Yao, X., Cen, D., Zhi, Y., Zhu, N., & Xu, L. (2020). The prognostic role of platelet-to-lymphocyte ratio on overall survival in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterology*, 20(1), 16.
166. Gong, W., Zhao, L., Dong, Z., Dou, Y., Liu, Y., Ma, C., & Qu, X. (2018). After neoadjuvant chemotherapy platelet/lymphocyte ratios negatively correlate with prognosis in gastric cancer patients. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 32(5), e22364.
167. Murthy, P., Zenati, M. S., al Abbas, A. I., Rieser, C. J., Bahary, N., Lotze, M. T., Zeh, H. J., Zureikat, A. H., & Boone, B. A. (2020). Prognostic Value of the Systemic Immune-Inflammation Index (SII) After Neoadjuvant Therapy for Patients with Resected Pancreatic Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 27(3), 898–906.

8. ETİK KURUL KARARI

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Sayın Prof.Dr. Tuğba Yavuzşen

Araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
ACIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	goaek@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	7189-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☒ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☐ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☐ DOKTORA ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Neoadjuvan Tedavi Alan Mide Kanseri Hastalarında Tedaviye Yanıtı ve Hastalıklı Sağkalımı Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr. Tuğba Yavuzşen Tıbbi Onkoloji B.D.
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐ İngilizce ☒ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐